

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Odefsey 200 mg/25 mg/25 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 200 mg emtricitabīna (Emtricitabine), rilpivirīna hidrohlorīdu (Rilpivirine hydrochloride), kas atbilst 25 mg rilpivirīna, un tenofovīra alafenamīda fumarātu, kas atbilst 25 mg tenofovīra alafenamīda (Tenofovir alafenamide).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katra tablete satur 180,3 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Pelēka kapsulas formas apvalkotā tablete, 15 mm x 7 mm lielas, ar iespiestu uzrakstu „GSI” vienā tabletes pusē un „255” otrā tabletes pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Odefsey ir paredzēts lietošanai pieaugušajiem un pusaudžiem (vecumā no 12 gadiem, ar ķermeņa masu vismaz 35 kg), kuriem ir cilvēka imūndeficīta vīrusa-1 (HIV-1) infekcija bez zināmām mutācijām, kas nosaka rezistenci pret nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitoru (NNRTI) grupas līdzekļiem, tenofovīru vai emtricitabīnu, un kuriem vīrusa slodze ir $\leq 100\,000$ HIV-1 RNS kopiju/ml (skatīt 4.2., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Terapija jāuzsāk ārstam, kam ir pieredze HIV infekcijas ārstēšanā.

Devas

Viena tablete reizi dienā kopā ar uzturu (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Ja pacients izlaidis Odefsey devas lietošanu un kopš ierastā zāļu lietošanas laika pagājušas mazāk nekā 12 stundas, pacientam jāieņem Odefsey deva, cik ātri vien iespējams, kopā ar uzturu un tad jāatsāk nākamā devu lietošana atbilstoši parastajam plānam. Ja pacients izlaidis Odefsey devas lietošanu un kopš ierastā zāļu lietošanas laika ir pagājušas vairāk nekā 12 stundas, pacientam deva ir jāizlaiž un nākamā deva jāieņem atbilstoši parastajam plānam.

Ja 4 stundu laikā pēc Odefsey lietošanas pacientam sākas vemšana, jālieto otra tablete kopā ar uzturu. Ja vemšana sākas vairāk nekā 4 stundas pēc Odefsey lietošanas, pacientam Odefsey deva jālieto nākamajā ieplānotajā laikā.

Gados vecāki cilvēki

Nav nepieciešama Odefsey devas pielāgošana gados vecākiem pacientiem (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Nav nepieciešama Odefsey devas pielāgošana pieaugušajiem vai pusaudžiem (vecumā no 12 gadiem, ar ķermeņa masu vismaz 35 kg), kam paredzamais kreatinīna klīrenss (CrCl) ir ≥ 30 ml/min. Odefsey lietošana ir jāpārtrauc pacientiem paredzamo CrCl, kas lietošanas laikā kļūst mazāks par 30 ml/min (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Odefsey devas pielāgošana nav nepieciešama pieaugušajiem ar nieru slimību beigu stadijā (paredzamais CrCl < 15 ml/min), kuriem veic hronisku hemodialīzi; tomēr šiem pacientiem parasti ir jāizvairās no Odefsey lietošanas, bet to var lietot ar piesardzību, ja tiek uzskatīts, ka iespējamais ieguvums pārsniedz iespējamo risku (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktus). Hemodialīzes dienā Odefsey ir jālieto pēc hemodialīzes procedūras beigām.

Jāizvairās lietot Odefsey pacientiem ar paredzamo CrCl ≥ 15 ml/min un < 30 ml/min vai < 15 ml/min, kuriem netiek veikta hroniska hemodialīze, jo Odefsey drošums šajā populācijā nav pierādīts.

Dati nav pieejami, lai sniegtu ieteikumus par devām bērniem vecumā līdz 18 gadiem ar nieru slimību beigu stadijā.

Aknu darbības traucējumi

Nav nepieciešama Odefsey devas pielāgošana pacientiem ar viegliem (A klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) vai vidēji smagiem (B klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) aknu darbības traucējumiem. Pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem Odefsey jālieto piesardzīgi. Odefsey lietošana nav pētīta pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas); tāpēc pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem Odefsey lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Odefsey drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 12 gadiem vai ar ķermeņa masu < 35 kg, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Odefsey tabletes jālieto reizi dienā, iekšķīgi, kopā ar uzturu (skatīt 5.2. apakšpunktu). Rūgtās garšas dēļ ieteicams apvalkoto tableti nesakošļāt, nesasmalcināt un nesadalīt.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Odefsey nedrīkst lietot vienlaicīgi ar zālēm, kas var nozīmīgi samazināt rilpivirīna koncentrāciju plazmā (citohroma P450 [CYP]3A enzīma inducēšanas vai kuņģa pH palielināšanās dēļ), un kas var izraisīt Odefsey terapeitiskās iedarbības zudumu (skatīt 4.5. apakšpunktu), tajā skaitā:

- karbamazepīns, okskarbazepīns, fenobarbitāls, fenitoīns;
- rifabufīns, rifampicīns, rifapentīns;
- omeprazols, esomeprazols, dekslansoprazols, lansoprazols, pantoprazols, rabeprazols;
- deksametazons (perorālas un parenterālas devas), izņemot vienreizējas tā devas;
- asinszāle (*hypericum perforatum*).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Virusoloģiska neveiksme un rezistences rašanās

Nav pietiekami daudz datu, lai pamatotu lietošanu pacientiem ar iepriekšēju NNRTI neveiksmi. Odefsey jālieto saskaņā ar rezistences testu rezultātiem un/vai vēsturiskajiem rezistences datiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Divu III fāzes klīnisko pētījumu ar pieaugušajiem (C209 [ECHO] un C215 [THRIVE]) kopējā efektivitātes analīze par 96 nedēļām uzrādīja, ka, ārstējot pacientus ar emtricitabīnu/tenofovīra disoproksila fumarātu + rilpivirīnu, pacientiem ar sākotnējo vīrusa slodzi > 100 000 HIV-1 RNS kopiju/ml bija salīdzinoši lielāks virusoloģiskās neveiksmes risks (17,6% ar rilpivirīnu *salīdzinājumā ar* 7,6% ar efavirenzu) nekā pacientiem, kuriem sākotnējā vīrusa slodze bija ≤ 100 000 HIV-1 RNS kopiju/ml (5,9% ar rilpivirīnu *salīdzinājumā ar* 2,4% ar efavirenzu). Virusoloģiskās ārstēšanas neveiksmes biežums, ārstējot pacientus ar emtricitabīnu/tenofovīra disoproksila fumarātu + rilpivirīnu pēc 48 nedēļām un 96 nedēļām bija attiecīgi 9,5% un 11,5%, un 4,2% un 5,1% emtricitabīna/tenofovīra disoproksila fumarāta + efavirenza grupā. Analizējot jaunus virusoloģiskās ārstēšanas neveiksmes gadījumus no 48. nedēļas līdz 96. nedēļai, nenovēroja statistiski nozīmīgu atšķirību starp rilpivirīna un efavirenza grupām. Pacientiem, kuriem sākotnējā vīrusa slodze bija > 100 000 HIV-1 RNS kopiju/ml un kuriem konstatēta virusoloģiskā neveiksme, biežāk novēroja ārstēšanas izraisītu rezistenci pret NNRTI grupas līdzekļiem. Lielākam skaitam pacientu, kuriem ārstēšanā ar rilpivirīnu bija virusoloģiskā neveiksme, biežāk izveidojās rezistence pret lamivudīnu/emtricitabīnu nekā pacientiem, kuriem virusoloģiskā neveiksme bija ārstēšanā ar efavirenzu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pētījumā C213 atrades pusaudžiem (vecumā no 12 līdz 18 gadiem) kopumā atbilda šiem datiem (plašāku informāciju skatīt 5.1. apakšpunktā).

Vienīgi pusaudži, kuri, domājams, rūpīgi ievēros antiretrovīrusu terapiju, jāārstē ar rilpivirīnu, jo suboptimāla ievērošana var izraisīt rezistences rašanos un ārstēšanas iespēju zudumu nākotnē.

Sirds un asinsvadu sistēma

Devās, ka pārsniedz terapeitiskās devas (pa 75 un 300 mg vienu reizi dienā) rilpivirīna lietošana bija saistīta ar QTc intervāla pagarināšanos elektrokardiogrammā (EKG) (skatīt 4.5. un 4.9. apakšpunktu). Rilpivirīna lietošana ieteiktā devā pa 25 mg vienu reizi dienā nav saistīta ar klīniski būtisku ietekmi uz QTc. Lietojot vienlaikus ar zālēm, kas var izraisīt ventrikulāru tahikardiju (*torsades de pointes*), Odefsey jālieto, ievērojot piesardzību.

Pacienti ar HIV un B vai C hepatīta vīrusa vienlaicīgu infekciju

Pacientiem ar hronisku B vai C hepatīta infekciju, kuri tiek ārstēti ar pretretrovīrusu terapiju, ir palielināts smagu un iespējami letālu aknu nevēlamo blakusparādību risks.

Odefsey drošums un efektivitāte pacientiem, kuri vienlaicīgi inficēti ar HIV-1 un C hepatīta vīrusu (HCV), nav pierādīta.

Tenofovīra alafenamīds ir aktīvs pret hepatīta B vīrusu (HBV). Odefsey terapijas pārtraukšana pacientiem, kuri vienlaicīgi inficēti ar HIV un HBV, var būt saistīta ar smagu, akūtu hepatīta paasinājumu. Pacienti, kuri vienlaicīgi inficēti ar HIV un HBV un kuri pārtrauc Odefsey lietošanu, stingri jāuzrauga, veicot gan klīnisku, gan laboratorisku novērošanu vismaz vairākus mēnešus pēc ārstēšanas izbeigšanas.

Aknu slimības

Odefsey drošums un efektivitāte pacientiem ar nozīmīgām aknu slimībām nav pierādīta.

Pacientiem ar iepriekš esošiem aknu darbības traucējumiem, tostarp hronisku aktīvu hepatītu, kombinētas pretretrovīrusu terapijas (*combination antiretroviral therapy*, CART) laikā biežāk rodas aknu darbības traucējumi, un tāpēc šie pacienti jāuzrauga atbilstoši standarta praksei. Ja šiem pacientiem ir vērojamas aknu slimības saasināšanās pazīmes, jāapsver īslaicīgas vai pilnīgas ārstēšanas izbeigšanas nepieciešamība.

Ķermeņa masa un vielmaiņas raksturlielumi

Pretretrovīrusu terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Šīs izmaiņas daļēji var būt saistītas ar slimības kontroli un dzīvesveidu. Dažos gadījumos iegūti pierādījumi par terapijas ietekmi uz lipīdu līmeni, bet nav pārliecinošu pierādījumu, kas ķermeņa masas palielināšanos ļautu saistīt ar kādu noteiktu ārstēšanas līdzekli. Par lipīdu un glikozes līmeņa kontroli asinīs sniegta atsauce uz oficiālām HIV ārstēšanas vadlīnijām. Lipīdu vielmaiņas traucējumi jāārstē atbilstoši klīniskām indikācijām.

Mitohondriju disfunkcija pēc iedarbības *in utero*

Nukleozīdu un nukleotīdu analogi var dažādi ietekmēt mitohondriju darbību, un šāda ietekme ir visvairāk izteikta ar stavudīnu, didanozīnu un zidovudīnu. Ir ziņojumi par mitohondriju disfunkciju HIV negatīviem zīdaiņiem, kas *in utero* un/vai postnatāli ir bijuši pakļauti nukleozīdu analogu iedarbībai; viņi galvenokārt tiek ārstēti ar terapijas shēmām, kas satur zidovudīnu. Galvenās nevēlamās blakusparādības, par kurām ir ziņots, ir hematoloģiski traucējumi (anēmija, neitropēnija) un metabolisma traucējumi (hiperlaktātēmija, hiperlipāzēmija). Šīs blakusparādības bieži ir pārejošas. Reti ziņots par vēlīniem neiroloģiskiem traucējumiem (hipertonusu, krampjiem, izmainītu uzvedību). Pašlaik nav zināms, vai šādi neiroloģiskie traucējumi ir pārejoši vai paliekoši. Šīs atrades jāapsver saistībā ar katru bērnu, kas *in utero* bijis pakļauts nukleozīdu un nukleotīdu analogu iedarbībai un kam ir nezināmas etioloģijas smagas klīniskās atrades, it īpaši neiroloģiskas atrades. Šīs atrades neietekmē esošās nacionālās rekomendācijas par pretretrovīrusu terapijas lietošanu grūtniecēm, lai novērstu HIV vertikālo transmisiju.

Imūnās sistēmas reaktivācijas sindroms

Ar HIV inficētiem pacientiem, kuriem, uzsākot CART, ir smags imūndeficīts, var parādīties iekaisuma reakcija uz asimptomātiskiem vai esošiem oportunistiskajiem patogēnajiem mikroorganismiem. Iekaisuma reakcija var novest pie smaga klīniskā stāvokļa vai pasliktināt simptomu izpausmes. Parasti šādas reakcijas ir novērotas dažu pirmo nedēļu vai mēnešu laikā pēc CART uzsākšanas. Nozīmīgākie šādu reakciju piemēri ir citomegalovīrusu izraisīts tīklenes iekaisums, ģeneralizētas un/vai vietējas mikobakteriālas infekcijas un *Pneumocystis jirovecii* pneimonija. Visas iekaisuma reakciju pazīmes ir jāizvērtē, un nepieciešamības gadījumā jāordinē ārstēšana.

Ziņots arī par imūnās sistēmas reaktivācijas izraisītiem autoimūniem traucējumiem (piemēram, Greivsa slimību un autoimūnu hepatītu), tomēr ziņotais laiks līdz šādu traucējumu sākumam var būt atšķirīgs, un šīs blakusparādības var rasties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas.

Oportunistiskas infekcijas

Pacientiem, kas saņem Odefsey, vēl aizvien var attīstīties oportunistiskas infekcijas un citas HIV infekcijas komplikācijas, tādēļ viņiem jāatrodas ar HIV saistītu slimību ārstēšanā pieredzējušu ārstu stingrā klīniskā uzraudzībā.

Osteonekroze

Tiek ziņots par osteonekrozes gadījumiem, it īpaši pacientiem ar progresējošu HIV slimību un/vai pacientiem, kas ilgstoši saņēmuši CART, lai gan tiek uzskatīts, ka etioloģiju nosaka vairāki faktori (arī kortikosteroīdu, alkohola lietošana, smaga imūnsupresija, palielināts ķermeņa masas indekss). Ja sāk smelgt, sāpēt un kļūt stīvas locītavas vai ir apgrūtinātas kustības, pacientam jāiesaka konsultēties ar ārstu.

Nefrotoksicitāte

Pēc zāļu reģistrācijas ziņots par nieru darbības traucējumiem, tostarp akūtu nieru mazspēju un proksimālu nieru tubulopātiju, lietojot tenofovīra alafenamīdu saturošas zāles. Nevar izslēgt iespējamu nefrotoksicitātes risku, kas rodas no hroniskas tenofovīra iedarbības mazās devās tenofovīra alafenamīda lietošanas dēļ (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Pirms Odefsey terapijas vai uzsākot to, ieteicams visiem pacientiem novērtēt nieru darbību un klīniski atbilstoši uzraudzīt to visiem pacientiem arī terapijas laikā. Pacientiem, kuriem rodas klīniski nozīmīga nieru darbības pasliktināšanās vai ir proksimālās nieru tubulopātijas pazīmes, jāapsver Odefsey lietošanas pārtraukšana.

Pacienti ar nieru slimību beigu stadijā, kuriem veic hronisku hemodialīzi

Parasti būtu jāizvairās no Odefsey lietošanas pieaugušajiem ar nieru slimību beigu stadijā (paredzamais CrCl < 15 ml/min), kuriem veic hronisku hemodialīzi, bet var lietot šiem pacientiem, ja iespējamais ieguvums pārsniedz iespējamo risku (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pētījumā ar emtricitabīnu un tenofovīra alafenamīdu kopā ar elvitegravīru un kobicistatu fiksētas devas kombinētās tabletes veidā (E/C/F/TAF) ar HIV-1 inficētiem pieaugušajiem ar nieru slimību beigu stadijā (paredzamais CrCl < 15 ml/min), kuriem tika veikta hroniska hemodialīze, efektivitāte saglabājās 48 nedēļas, taču emtricitabīna iedarbība bija ievērojami lielāka nekā pacientiem ar normālu nieru darbību. Lai gan netika identificētas jaunas drošuma problēmas, palielinātas emtricitabīna iedarbības ietekme nav noskaidrota (skatīt 4.8. un 5.2. apakšpunktu).

Grūtniecība

Lietojo 25 mg rilpivirīna vienu reizi dienā grūtniecības laikā, konstatēta vājāka rilpivirīna iedarbība. 3. fāzes pētījumos (C209 un C215) vājāka rilpivirīna iedarbība, līdzīga kā grūtniecības laikā novērotā, bija saistīta ar palielinātu virusoloģiskās ārstēšanas neveiksmes risku, tāpēc rūpīgi jākontrolē vīrusu slodze (skatīt 4.6., 5.1. un 5.2. apakšpunktu). Alternatīva iespēja ir terapijas nomaiņa uz citu pretretrovīrusu terapijas shēmu.

Lietošana kopā ar citām zālēm

Dažas zāles nedrīkst lietot kopā ar Odefsey (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu).

Odefsey nedrīkst lietot vienlaicīgi ar citām pretretrovīrusu zālēm (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Odefsey nedrīkst lietot vienlaicīgi ar citām pretretrovīrusu zālēm, kas satur tenofovīra alafenamīdu, lamivudīnu, tenofovīra disoproksilu vai adefovira dipivoksilu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Palīgvielas

Odefsey satur laktozes monohidrātu. Šīs zāles nedrīkst lietot pacienti ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Odefsey ir indicēts lietošanai kā pilna shēma HIV-1 infekcijas ārstēšanai, un to nedrīkst lietot vienlaicīgi ar citām pretretrovīrusu zālēm. Tāpēc nav norādīta informācija par zāļu mijiedarbību ar citiem pretretrovīrusu līdzekļiem. Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

Emtricitabīns

In vitro un zāļu farmakokinētiskās mijiedarbības klīniskajos pētījumos pierādīts, ka CYP mijiedarbības potenciālā iespēja starp emtricitabīnu un citām zālēm ir maza. Emtricitabīna un zāļu, kas tiek izvadītas aktīvas tubulāras sekrēcijas veidā, vienlaikus lietošana var izraisīt emtricitabīna un/vai vienlaicīgi lietoto zāļu koncentrācijas palielināšanos. Zāles, kas pavājina nieru darbību, var izraisīt emtricitabīna koncentrācijas palielināšanos.

Rilpivirīns

Rilpivirīnu galvenokārt metabolizē CYP3A. Tādēļ zāles, kas inducē vai inhibē CYP3A, var ietekmēt rilpivirīna klīrensu (skatīt 5.2. apakšpunktu). Rilpivirīns inhibē P-glikoproteīnu (P-gp) *in vitro* (50% inhibējošā koncentrācija [IK₅₀] ir 9,2 μM). Klīniskajā pētījumā rilpivirīns nozīmīgi neietekmēja digoksīna farmakokinētiku. Turklāt klīniskajā zāļu mijiedarbības pētījumā ar tenofovīra alafenamīdu, kas ir jutīgāks pret P-gp inhibēšanu zarnās, rilpivirīns, lietojot vienlaicīgi, neietekmēja tenofovīra alafenamīda iedarbību, tādējādi norādot, ka rilpivirīns nav P-gp inhibitors *in vivo*.

Rilpivirīns ir transportētāja MATE-2K *in vitro* inhibitors ar IK₅₀ < 2,7 nM. Šīs atrades klīniskās izpausmes pašlaik nav zināmas.

Tenofovīra alafenamīds

Tenofovīra alafenamīdu transportē P-gp un krūts vēža rezistences proteīns (*breast cancer resistance protein*, BCRP). Zāles, kas ietekmē P-gp un BCRP aktivitāti, var izmainīt tenofovīra alafenamīda uzsūkšanos (skatīt 1. tabulu). Lietojot zāles, kas inducē P-gp aktivitāti (piemēram, rifampicīnu, rifabutīnu, karbamazepīnu, fenobarbitālu), ir sagaidāma samazināta tenofovīra alafenamīda uzsūkšanās, kā rezultātā var samazināties tenofovīra alafenamīda koncentrācija plazmā, kas var izraisīt Odefsey terapeitiskās iedarbības zudumu un rezistences attīstību. Lietojot Odefsey vienlaicīgi ar citām zālēm, kas inhibē P-gp un BCRP aktivitāti (piem., ketokonazolu, flukonazolu, itrakonazolu, posakonazolu, vorikonazolu, ciklosporīnu), sagaidāma tenofovīra alafenamīda uzsūkšanās un koncentrācijas plazmā palielināšanās. Pamatojoties uz *in vitro* pētījuma datiem, nav paredzams, ka vienlaicīga tenofovīra alafenamīda un ksantīna oksidāzes inhibitoru (piem., febuksostata) lietošana palielinās tenofovīra sistēmisko iedarbību *in vivo*.

Tenofovīra alafenamīds nav CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 vai CYP2D6 inhibitors *in vitro*. Tenofovīra alafenamīds nav CYP3A inhibitors vai inducētājs *in vivo*. Tenofovīra alafenamīds ir organiskos anjonus transportējošs polipeptīds (OATP) 1B1 un OATP1B3 substrāts *in vitro*. Tenofovīra alafenamīda izkliedi ķermenī var ietekmēt OATP1B1 un OATP1B3 aktivitāte.

Vienlaicīga lietošana kontrindicēta

Novērots, ka Odefsey vienlaicīga lietošana ar zālēm, kas inducē CYP3A, izraisa rilpivirīna koncentrācijas samazināšanos plazmā, kas var potenciāli izraisīt virusoloģiskās atbildes reakcijas Odefsey zudumu (skatīt 4.3. apakšpunktu) un iespējamu rezistenci pret rilpivirīnu un NNRTI grupas līdzekļiem.

Novērots, ka Odefsey vienlaicīga lietošana ar protonu sūkņa inhibitoriem, izraisa rilpivirīna koncentrācijas samazināšanos plazmā (kuņģa pH palielināšanās dēļ), kas var potenciāli izraisīt virusoloģiskās atbildes reakcijas Odefsey zudumu (skatīt 4.3. apakšpunktu) un iespējamu rezistenci pret rilpivirīnu un NNRTI grupas līdzekļiem.

Vienlaicīga lietošana, ievērojot piesardzību

CYP enzīmu inhibitori

Novērots, ka Odefsey lietošana vienlaicīgi ar zālēm, kas nomāc CYP3A enzīmu darbību, paaugstina rilpivirīna koncentrāciju plazmā.

Zāles, kas pagarina QT intervālu

Lietojot vienlaikus ar zālēm, kas var izraisīt ventrikulāru tahikardiju (*torsades de pointes*), Odefsey jālieto, ievērojot piesardzību (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Citi mijiedarbības veidi

Tenofovīra alafenamīds nav cilvēka uridīna difosfāta glikuronoziltransferāzes (UGT) 1A1 inhibitors *in vitro*. Nav zināms, vai emtricitabīns vai tenofovīra alafenamīds ir citu UGT enzīmu inhibitori. Emtricitabīns neinhibēja nespecifiska UGT substrāta glikuronizācijas reakciju *in vitro*.

Mijiedarbība starp Odefsey vai tā atsevišķajām sastāvdaļām un vienlaicīgi lietotām zālēm ir izklāstīta 1. tabulā tālāk (palielināšanās ir norādīta ar „↑”, samazināšanās ir norādīta ar „↓”, bet iepriekšējā stāvokļa saglabāšanās ar „↔”).

1. tabula. Mijiedarbība starp Odefsey vai tā atsevišķajām sastāvdaļām un citām zālēm

Zāles pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni. Vidējās AUC, C _{maks.} , C _{min.} izmaiņas procentos	Ieteikumi lietošanai kopā ar Odefsey
PRETINFEKCIJAS LĪDZEKĻI		
Pretsēnīšu līdzekļi		
Ketokonazols (400 mg reizi dienā)/rilpivirīns ¹	Ketokonazols: AUC: ↓ 24% C _{min.} : ↓ 66% C _{maks.} : ↔ Rilpivirīns: AUC: ↑ 49% C _{min.} : ↑ 76% C _{maks.} : ↑ 30% CYP3A inhibīcija <i>Paredzams:</i> Tenofovīra alafenamīds: AUC: ↑ C _{maks.} : ↑ P-gp inhibīcija Mijiedarbība ar tenofovīra alafenamīdu nav pētīta. Gaidāms, ka, lietojot vienlaicīgi ar ketokonazolu, palielināsies tenofovīra alafenamīda koncentrācija plazmā (P-gp inhibīcija).	Vienlaicīga lietošana nav ieteicama.
Flukonazols Itrakonazols Posakonazols Vorikonazols	Nav pētīta mijiedarbība ne ar vienu no Odefsey sastāvdaļām. Gaidāms, ka, lietojot vienlaicīgi ar šiem pretsēnīšu līdzekļiem, palielināsies rilpivirīna (CYP3A inhibīcija) un tenofovīra alafenamīda (P-gp inhibīcija) koncentrācija plazmā.	Vienlaicīga lietošana nav ieteicama.

Zāles pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni. Vidējās AUC, C _{maks.} , C _{min.} izmaiņas procentos	Ieteikumi lietošanai kopā ar Odefsey
Antimikobakteriālie līdzekļi		
Rifampicīns/rilpivirīns	<p>Rifampicīns: AUC: ↔ C_{min.}: N/A C_{maks.}: ↔</p> <p>25-dezacetil-rifampicīns: AUC: ↓ 9% C_{min.}: N/A C_{maks.}: ↔</p> <p>Rilpivirīns: AUC: ↓ 80% C_{min.}: ↓ 89% C_{maks.}: ↓ 69% CYP3A indukcija</p> <p><i>Paredzams:</i> Tenofovīra alafenamīds: AUC: ↓ C_{maks.}: ↓ P-gp indukcija</p> <p>Mijiedarbība ar tenofovīra alafenamīdu nav pētīta. Iespējams, ka, lietojot vienlaicīgi, ievērojami samazināsies tenofovīra alafenamīda koncentrācija plazmā (P-gp indukcija).</p>	Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta.
Rifapentīns	Nav pētīta mijiedarbība ne ar vienu no Odefsey sastāvdaļām. Iespējams, ka, lietojot vienlaicīgi, ievērojami samazināsies rilpivirīna (CYP3A indukcija) un tenofovīra alafenamīda (P-gp indukcija) koncentrācija plazmā.	Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta.

Zāles pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni. Vidējās AUC, C _{maks.} , C _{min.} izmaiņas procentos	Ieteikumi lietošanai kopā ar Odefsey
<p>Rifabutinā (300 mg reizi dienā)/rilpivirīns¹</p> <p>Rifabutinā (300 mg reizi dienā)/rilpivirīns</p>	<p>Rifabutinā: AUC: ↔ C_{min.}: ↔ C_{maks.}: ↔</p> <p>25-O-dezacetil-rifabutinā: AUC: ↔ C_{min.}: ↔ C_{maks.}: ↔</p> <p>Rilpivirīns: AUC: ↓ 42% C_{min.}: ↓ 48% C_{maks.}: ↓ 31% CYP3A indukcija</p> <p><i>Paredzams:</i> Tenofovīra alafenamīds: AUC: ↓ C_{maks.}: ↓ P-gp indukcija</p> <p>Mijiedarbība ar tenofovīra alafenamīdu nav pētīta. Iespējams, ka, lietojot vienlaicīgi, ievērojami samazināsies tenofovīra alafenamīda koncentrācija plazmā (P-gp indukcija).</p>	<p>Vienlaicīga lietošana ir kontraindicēta.</p>
Makrolīdu grupas antibakteriālie līdzekļi		
<p>Klaritromicīns Eritromicīns</p>	<p>Nav pētīta mijiedarbība ne ar vienu no Odefsey sastāvdaļām. Odefsey kombinācija ar šiem makrolīdu grupas antibakteriālajiem līdzekļiem var izraisīt rilpivirīna (CYP3A inhibīcija) un tenofovīra alafenamīda (P-gp inhibīcija) koncentrācijas palielināšanos plazmā.</p>	<p>Vienlaicīga lietošana nav ieteicama.</p>
Pretvīrusu līdzekļi		
<p>Ledipasvīrs/sofosbuvīrs (90 mg/400 mg reizi dienā)/rilpivirīns</p>	<p>Ledipasvīrs: AUC: ↑ 2% C_{min.}: ↑ 2% C_{maks.}: ↑ 1%</p> <p>Sofosbuvīrs: AUC: ↑ 5% C_{maks.}: ↓ 4%</p> <p>Sofosbuvīra metabolīts GS-331007: AUC: ↑ 8% C_{min.}: ↑ 10% C_{maks.}: ↑ 8%</p> <p>Rilpivirīns: AUC: ↓ 5% C_{min.}: ↓ 7% C_{maks.}: ↓ 3%</p>	<p>Devas pielāgošana nav nepieciešama.</p>
<p>Ledipasvīrs/sofosbuvīrs (90 mg/400 mg reizi dienā)/tenofovīra alafenamīds</p>	<p>Tenofovīra alafenamīds: AUC: ↑ 32% C_{maks.}: ↑ 3%</p>	

Zāles pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni. Vidējās AUC, C_{max}, C_{min}. izmaiņas procentos	Ieteikumi lietošanai kopā ar Odefsey
Sofosbuvīrs/velpatasvīrs (400 mg/100 mg reizi dienā)/rilpivirīns ²	<p>Sofosbuvīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Sofosbuvīra metabolīts GS-331007: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Velpatasvīrs: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Rilpivirīns: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p>	Devas pielāgošana nav nepieciešama.
Sofosbuvīrs/velpatasvīrs/voksilaprevīrs (400 mg/100 mg/100 mg + 100 mg reizi dienā) ³ /emtricitabīns/rilpivirīns/tenofovīra alafenamīds (200 mg/25 mg/25 mg reizi dienā)	<p>Sofosbuvīrs: AUC: ↔ C_{min}: N/A C_{max}: ↔</p> <p>Sofosbuvīra metabolīts GS-331007: AUC: ↔ C_{min}: N/A C_{max}: ↔</p> <p>Velpatasvīrs: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Voksilaprevīrs: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Emtricitabīns: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Rilpivirīns: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Tenofovīra alafenamīds: AUC: ↑ 52% C_{min}: N/A C_{max}: ↑ 32%</p>	Devas pielāgošana nav nepieciešama.

Zāles pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni. Vidējās AUC, C _{maks.} , C _{min.} izmaiņas procentos	Ieteikumi lietošanai kopā ar Odefsey
Sofosbuvīrs (400 mg reizi dienā)/ rilpivirīns (25 mg reizi dienā)	Sofosbuvīrs: AUC: ↔ C _{maks.} : ↑ 21% Sofosbuvīra metabolīts GS-331007: AUC: ↔ C _{maks.} : ↔ Rilpivirīns: AUC: ↔ C _{min.} : ↔ C _{maks.} : ↔	Devas pielāgošana nav nepieciešama.
PRETKRAMPJU LĪDZEKĻI		
Karbamazepīns Okskarbazepīns Fenobarbitāls Fenitoīns	Nav pētīta mijiedarbība ne ar vienu no Odefsey sastāvdaļām. Lietojot vienlaicīgi, var ievērojami samazināties rilpivirīna (CYP3A indukcija) un tenofovīra alafenamīda (P-gp indukcija) koncentrācija plazmā.	Vienlaicīga lietošana ir kontraindicēta.
GLIKOKORTIKOĪDI		
Deksametazons (sistēmiski, izņemot kā vienu devu)	Nav pētīta mijiedarbība ne ar vienu no Odefsey sastāvdaļām. Gaidāma ievērojama no devas atkarīga rilpivirīna koncentrācijas samazināšanās plazmā (CYP3A indukcija).	Vienlaicīga lietošana ir kontraindicēta.
PROTONU SŪKŅA INHIBITORI		
Omeprazols (20 mg reizi dienā)/ rilpivirīns ¹	Omeprazols: AUC: ↓ 14% C _{min.} : N/A C _{maks.} : ↓ 14% Rilpivirīns: AUC: ↓ 40% C _{min.} : ↓ 33% C _{maks.} : ↓ 40% Samazināta uzsūkšanās, kuņģa pH palielināšanās	Vienlaicīga lietošana ir kontraindicēta.
Lansoprazols Rabeprazols Pantoprazols Esomeprazols Dekslansoprazols	Nav pētīta mijiedarbība ne ar vienu no Odefsey sastāvdaļām. Gaidāma ievērojama rilpivirīna koncentrācijas samazināšanās plazmā (samazināta uzsūkšanās, kuņģa pH palielināšanās).	Vienlaicīga lietošana ir kontraindicēta.
AUGU IZCELSMES LĪDZEKĻI		
Asinszāle (<i>hypericum perforatum</i>)	Nav pētīta mijiedarbība ne ar vienu no Odefsey sastāvdaļām. Lietojot vienlaicīgi, var ievērojami samazināties rilpivirīna (CYP3A indukcija) un tenofovīra alafenamīda (P-gp indukcija) koncentrācija plazmā.	Vienlaicīga lietošana ir kontraindicēta.

Zāles pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni. Vidējās AUC, C _{maks.} , C _{min.} izmaiņas procentos	Ieteikumi lietošanai kopā ar Odefsey
<i>H₂-RECEPTORA ANTAGONISTI</i>		
Famotidīns (40 mg vienā devā jālieto 12 stundas pirms rilpivirīna)/rilpivirīns ¹	Rilpivirīns: AUC: ↓ 9% C _{min.} : N/A C _{maks.} : ↔	Izmantojami tikai tie H ₂ -receptora antagonisti, kurus var lietot reizi dienā. Nepieciešams stingrs H ₂ -receptora antagonistu dozēšanas režīms, ievērojot zāļu uzņemšanā vismaz 12 stundu intervālu pirms vai vismaz 4 stundu intervālu pēc Odefsey lietošanas.
Famotidīns (40 mg vienā devā jālieto 2 stundas pirms rilpivirīna)/rilpivirīns ¹	Rilpivirīns: AUC: ↓ 76% C _{min.} : N/A C _{maks.} : ↓ 85% Samazināta uzsūkšanās, kuņģa pH palielināšanās	
Famotidīns (40 mg vienā devā jālieto 4 stundas pēc rilpivirīna)/rilpivirīns ¹	Rilpivirīns: AUC: ↑ 13% C _{min.} : N/A C _{maks.} : ↑ 21%	
Cimetidīns Nizatidīns Ranitidīns	Nav pētīta mijiedarbība ne ar vienu no Odefsey sastāvdaļām. Lietojot vienlaicīgi, var ievērojami samazināties rilpivirīna koncentrācija plazmā (samazināta uzsūkšanās, kuņģa pH palielināšanās).	
<i>ANTACĪDI</i>		
Antacīdi (piem., alumīnija vai magnija hidroksīds, kalcija karbonāts)	Nav pētīta mijiedarbība ne ar vienu no Odefsey sastāvdaļām. Lietojot vienlaicīgi, var ievērojami samazināties rilpivirīna koncentrācija plazmā (samazināta uzsūkšanās, kuņģa pH palielināšanās).	Antacīdi jālieto vismaz 2 stundas pirms vai vismaz 4 stundas pēc Odefsey.
<i>PERORĀLIE KONTRACEPCIJAS LĪDZEKĻI</i>		
Etinilestradiols (0,035 mg reizi dienā)/rilpivirīns	Etinilestradiols: AUC: ↔ C _{min.} : ↔ C _{maks.} : ↑ 17%	Devas pielāgošana nav nepieciešama.
Noretindrons (1 mg reizi dienā)/rilpivirīns	Noretindrons: AUC: ↔ C _{min.} : ↔ C _{maks.} : ↔	
	Rilpivirīns: AUC: ↔* C _{min.} : ↔* C _{maks.} : ↔* * balstīts uz vēsturisko kontroli	

Zāles pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni. Vidējās AUC, C _{max} , C _{min} izmaiņas procentos	Ieteikumi lietošanai kopā ar Odefsey
Norgestimāts (0,180/0,215/0,250 mg reizi dienā)/etinilestradiols (0,025 mg reizi dienā)/emtricitabīns/tenofovīra alafenamīds (200/25 mg reizi dienā)	Norelgestromīns: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Norgestrels: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Etinilestradiols: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Devas pielāgošana nav nepieciešama.
NARKOTISKIE ANALGĒTISKIE LĪDZEKĻI		
Metadons (60-100 mg reizi dienā, individualizēta deva)/rilpivirīns	R(-) metadons: AUC: ↓ 16% C _{min} : ↓ 22% C _{max} : ↓ 14% S(+) metadons: AUC: ↓ 16% C _{min} : ↓ 21% C _{max} : ↓ 13% Rilpivirīns: AUC: ↔* C _{min} : ↔* C _{max} : ↔* * balstīts uz vēsturisko kontroli	Devas pielāgošana nav nepieciešama. Ieteicama klīniskā uzraudzība, jo dažiem pacientiem var būt nepieciešama metadona uzturošās terapijas pielāgošana.
PRETSĀPJU LĪDZEKĻI		
Paracetamols (500 mg viena deva)/rilpivirīns ¹	Paracetamols: AUC: ↔ C _{min} : N/A C _{max} : ↔ Rilpivirīns: AUC: ↔ C _{min} : ↑ 26% C _{max} : ↔	Devas pielāgošana nav nepieciešama.
ANTIARITMISKIE LĪDZEKĻI		
Digoksīns/rilpivirīns	Digoksīns: AUC: ↔ C _{min} : N/A C _{max} : ↔	Devas pielāgošana nav nepieciešama.
ANTIKOAGULANTI		
Dabigatrāna eteksilāts	Nav pētīta mijiedarbība ne ar vienu no Odefsey sastāvdaļām. Nav izslēdzams dabigatrāna koncentrācijas palielināšanās plazmā risks (zarnu P-gp inhibīcija).	Lietojot vienlaicīgi, jāievēro piesardzība.
IMŪNSUPRESANTI		
Ciklosporīns	Nav pētīta mijiedarbība ne ar vienu no Odefsey sastāvdaļām. Gaidāms, ka, lietojot vienlaicīgi ar ciklosporīnu, palielināsies rilpivirīna (CYP3A inhibīcija) un tenofovīra alafenamīda (P-gp inhibīcija) koncentrācija plazmā.	Vienlaicīga lietošana nav ieteicama.

Zāles pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni. Vidējās AUC, C _{maks.} , C _{min.} izmaiņas procentos	Ieteikumi lietošanai kopā ar Odefsey
PRETDIABĒTA LĪDZEKĻI		
Metformīns (850 mg viena deva)/rilpivirīns	Metformīns: AUC: ↔ C _{min.} : N/A C _{maks.} : ↔	Devas pielāgošana nav nepieciešama.
HMG CO-A REDUKTĀZES INHIBITORI		
Atorvastatīns (40 mg reizi dienā)/rilpivirīns ¹	Atorvastatīns: AUC: ↔ C _{min.} : ↓ 15% C _{maks.} : ↑ 35% Rilpivirīns: AUC: ↔ C _{min.} : ↔ C _{maks.} : ↓ 9%	Devas pielāgošana nav nepieciešama.
FOSFODIESTERĀZES 5. TIPA (PDE-5) INHIBITORI		
Sildenafilīns (50 mg viena deva)/rilpivirīns ¹	Sildenafilīns: AUC: ↔ C _{min.} : N/A C _{maks.} : ↔ Rilpivirīns: AUC: ↔ C _{min.} : ↔ C _{maks.} : ↔	Devas pielāgošana nav nepieciešama.
Vardenafilīns Tadalafilīns	Nav pētīta mijiedarbība ne ar vienu no Odefsey sastāvdaļām. Šīs zāles ir vienā grupā, un tām ir līdzīga iespējamā mijiedarbība.	Devas pielāgošana nav nepieciešama.
MEGA/NOMIERINOŠIE LĪDZEKĻI		
Midazolāms (2,5 mg, perorāli, vienreizējā deva)/tenofovīra alafenamīds	Midazolāms: AUC: ↑ 12% C _{min.} : N/A C _{maks.} : ↑ 2%	Devas pielāgošana nav nepieciešama.
Midazolāms (1 mg, intravenozi, vienreizējā deva)/tenofovīra alafenamīds	Midazolāms: AUC: ↑ 8% C _{min.} : N/A C _{maks.} : ↓ 1%	

N/A = nav attiecināms

- 1 Šajā mijiedarbības pētījumā izmantota lielāka rilpivirīna hidrohlorīda deva nekā ieteicamā, jo tika pētīta maksimālā ietekme uz vienlaicīgi lietoto zāļu mijiedarbību. Dozēšanas ieteikumi ir piemērojami ieteicamajai rilpivirīna devai – 25 mg reizi dienā.
- 2 Pētījums veikts ar emtricitabīna/rilpivirīna/tenofovīra disoproksila fumarāta fiksētu devu kombinācijas tableti.
- 3 Pētījums veikts ar papildu voksilaprevīra 100 mg devu, lai sasniegtu voksilaprevīra koncentrāciju, kāda ir sagaidāma pacientiem ar HCV infekciju.

Pētījumi, kas veikti ar citām zālēm

Pamatojoties uz zāļu mijiedarbības pētījumiem, kas veikti ar Odefsey sastāvdaļām, nav sagaidāma klīniski nozīmīga mijiedarbība starp Odefsey un šādām zālēm: buprenorfīnu, naloksonu un norbuprenorfīnu.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Odefsey lietošanas laikā jāizmanto efektīva kontracepcijas metode.

Grūtniecība

Nav veikti atbilstoši un labi kontrolēti pētījumi par Odefsey vai šo zāļu sastāvdaļu lietošanu sievietēm grūtniecības laikā.

Dati par tenofovīra alafenamīda lietošanu sievietēm grūtniecības laikā ir ierobežoti (mazāk par 300 grūtniecības iznākumu). Dati par vidēju skaitu (no 300-1000 grūtniecības iznākumu) sieviešu grūtniecības laikā neuzrāda rīlpivirīna radītas malformācijas vai toksisku ietekmi uz augli/jaundzimušo (skatīt 4.4., 5.1. un 5.2. apakšpunktu). Grūtniecības laikā konstatēta vājāka rīlpivirīna iedarbība, tāpēc rūpīgi jākontrolē vīrusu slodze. Dati par lielu skaitu (vairāk kā 1000 grūtniecības iznākumu) sieviešu grūtniecības laikā neuzrāda ne emtricitabīna radītas malformācijas, ne toksisku ietekmi uz augli/jaundzimušo.

Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda Odefsey sastāvdaļu tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistītu ar reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Odefsey var lietot grūtniecības laikā vienīgi tādā gadījumā, ja iespējama ieguvums atsver iespējamo risku auglim.

Barošana ar krūti

Emtricitabīns izdalās cilvēka pienā. Nav zināms, vai rīlpivirīns vai tenofovīra alafenamīds izdalās cilvēka pienā. Pētījumi ar dzīvniekiem liecina, ka tenofovīrs izdalās pienā. Rīlpivirīns izdalās žurku mātišu pienā.

Informācija par visu Odefsey sastāvdaļu ietekmi uz jaundzimušajiem/zīdaiņiem nav pietiekama.

Tā kā zīdaiņiem, kuri tiek baroti ar krūti, ir iespējamās nevēlamās blakusparādības, sievietes jābrīdina nebarot bērnu ar krūti, ja tās saņem Odefsey.

Lai izvairītos no HIV pārnesanas zīdāim, sievietēm ar HIV nav ieteicams barot bērnu ar krūti.

Fertilitāte

Dati par Odefsey ietekmi uz cilvēku fertilitāti nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda kaitīgu emtricitabīna, rīlpivirīna hidrohlorīda vai tenofovīra alafenamīda ietekmi uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Odefsey maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacienti jāinformē, ka ārstēšanas laikā ar Odefsey sastāvdaļām ziņots par nogurumu, reiboni, miegainību (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tas ir jāņem vērā, novērtējot pacienta spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības klīniskajos pētījumos par iepriekš neārstētiem pacientiem, kas lietoja emtricitabīnu un tenofovīra alafenamīdu kopā ar elvitegravīru un kobicistatu, bija slikta dūša (11%), caureja (7%) un galvassāpes (6%). Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības klīniskajos pētījumos par iepriekš neārstētiem pacientiem, kas lietoja rīlpivirīna hidrohlorīdu kopā ar emtricitabīnu un tenofovīra disoproksila fumarātu, bija slikta dūša (9%), reibonis (8%), murgaini sapņi (8%), galvassāpes (6%), caureja (5%) un bezmiegs (5%).

Tabulā apkopotās nevēlamās blakusparādības

Nevēlamo blakusparādību vērtējuma pamatā ir dati par drošumu no visiem 2. un 3. fāzes pētījumiem, kuros pacienti saņēma emtricitabīnu un tenofovīra alafenamīdu kopā ar elvitegravīru un kobicistatu kā fiksētas devas kombinācijas tableti; apkopoti dati par pacientiem no kontrolētiem pētījumiem TMC278-C209 un TMC278-C215, kuri saņēma rilpivirīnu (25 mg reizi dienā) kopā ar citām pretretrovīrusu zālēm, pacientiem no pētījumiem GS-US-366-1216 un GS-US-366-1160, kuri saņēma Odefsey, un pēcreģistrācijas pieredze.

2. tabulā minētās nevēlamās blakusparādības ir norādītas atbilstoši ķermeņa orgānu sistēmu klasifikācijai un novērotajam sastopamības biežumam. Biežuma iedalījums ir šāds: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$) vai retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$).

2. tabula. Tabulā apkopoto nevēlamo blakusparādību saraksts

Sastopamības biežums	Nevēlamā blakusparādība
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>	
Bieži:	samazināts leukocītu skaits ¹ , pazemināts hemoglobīna līmenis ¹ , samazināts trombocītu skaits ¹
Retāk:	anēmija ²
<i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>	
Retāk:	imūnās sistēmas reaktivācijas sindroms ¹
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>	
Ļoti bieži:	paaugstināts kopējā holesterīna līmenis (tukšā dūšā) ¹ , paaugstināts zema blīvuma holesterīna līmenis (tukšā dūšā) ¹
Bieži:	samazināta ēstgriba ¹ , paaugstināts triglicerīdu līmenis (tukšā dūšā) ¹
<i>Psihiskie traucējumi</i>	
Ļoti bieži:	bezmiegs ¹
Bieži:	depresija ¹ , murgaini sapņi ^{1,3} , miega traucējumi ¹ , nomākts garastāvoklis ¹
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>	
Ļoti bieži:	galvassāpes ^{1,3} , reibonis ^{1,3}
Bieži:	miegainība ¹
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>	
Ļoti bieži:	slikta dūša ^{1,3} , paaugstināts aizkuņģa dziedzera amilāzes līmenis ¹
Bieži:	sāpes vēderā ^{1,3} , vemšana ^{1,3} , paaugstināts lipāzes līmenis ¹ , diskomforta sajūta vēderā ¹ , sausa mute ¹ , vēdera uzpūšanās ³ , caureja ³
Retāk:	dispepsija ³
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</i>	
Ļoti bieži:	paaugstināts transamināžu līmenis (ASAT un/vai ALAT) ¹
Bieži:	paaugstināts bilirubīna līmenis ¹
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>	
Bieži:	izsītumi ^{1,3}
Retāk:	nopietnas ādas reakcijas ar sistēmiskiem simptomiem ⁴ , angioneirotiskā tūska ^{5,6} , nieze ³ , nātrene ⁶
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>	
Retāk:	artralģija ³
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>	
Bieži:	nespēks ^{1,3}

1 Nevēlamās blakusparādības konstatētas klīniskajos pētījumos ar rilpivirīnu.

2 Šo nevēlamo blakusparādību nenovēroja 3. fāzes pētījumos ar emtricitabīnu un tenofovīra alafenamīdu kombinācijā ar elvitegravīru un kobicistatu vai 3. fāzes pētījumos ar Odefsey, bet konstatēja emtricitabīna klīniskajos pētījumos vai pēcreģistrācijas pieredzē, lietojot kopā ar citām pretretrovīrusu zālēm.

3 Nevēlamās blakusparādības konstatētas klīniskajos pētījumos ar emtricitabīnu un tenofovīra alafenamīdu saturošām zālēm.

- 4 Nevēlamā blakusparādība novērota emtricitabīna /rilpivirīna/tenofovīra disoproksila fumarāta pēcreģistrācijas uzraudzības laikā
- 5 Nevēlamā blakusparādība novērota emtricitabīna saturošu zāļu pēcreģistrācijas uzraudzības laikā.
- 6 Nevēlamā blakusparādība novērota tenofovīra alafenamīdu saturošu zāļu pēcreģistrācijas uzraudzības laikā.

Novirzes laboratoriskajos izmeklējumos

Kreatinīna līmeņa serumā izmaiņas rilpivirīnu saturošās ārstēšanas shēmās

Apkopotie 3. fāzes TMC278-C209 un TMC278-C215 pētījumu ar iepriekš neārstētiem pacientiem dati arī uzrādīja kreatinīna līmeņa palielināšanos serumā un paredzamā glomerulārās filtrācijas ātruma (aGFĀ) pazemināšanos 96 nedēļu ārstēšanas ar rilpivirīnu laikā. Lielāko daļu kreatinīna līmeņa palielināšanos un aGFĀ pazemināšanos novēroja pirmajās četrās ārstniecības nedēļās. Pēc 96 ārstēšanas ar rilpivirīnu nedēļām vidējās kreatinīna līmeņa novirzes bija 0,1 mg/dl (intervāls: -0,3 mg/dl līdz 0,6 mg/dl) un aGFĀ novirzes bija -13,3 ml/min./1,73 m² (intervāls: -63,7 ml/min./1,73 m² līdz 40,1 ml/min./1,73 m²). Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem novērotā seruma kreatinīna līmeņa palielināšanās līdzinājās pārmaiņām pacientiem ar normālu nieru funkciju. Šīs pārmaiņas netiek uzskatītas par klīniski nozīmīgām, jo tās neatspoguļo faktiskās glomerulārās filtrācijas ātrumu (GFĀ).

Laboratoriski nosakāmo lipīdu raksturlielumu izmaiņas

Pētījumos ar iepriekš neārstētiem pacientiem, kuri saņēma emtricitabīnu un tenofovīra alafenamīdu (FTC + TAF) vai emtricitabīnu un tenofovīra disoproksila fumarātu (FTC + TDF), abus variantus saņemot kopā ar elvitegravīru un kobicistatu kā fiksētas devas kombinācijas tableti, abās ārstēšanas grupās 144. nedēļā novērota augstāka šādu lipīdu raksturlielumu koncentrācija tukšā dūšā: kopējais holesterīns, tiešais zema blīvuma lipoproteīnu (ZBL) un augsta blīvuma lipoproteīnu (ABL) holesterīns un triglicerīdi. Vidējā palielināšanās no sākumstāvokļa šiem parametriem bija lielāka pacientiem, kas saņēma FTC + TAF, salīdzinājumā ar pacientiem, kas saņēma FTC + TDF ($p < 0,001$, vērtējot starp ārstēšanas grupām konstatētās atšķirības tukšā dūšā noteiktā kopējā holesterīna, tiešā ZBL un ABL holesterīna un triglicerīdu koncentrācijā). Vidējā (Q1, Q3) novirze, vērtējot kopējā holesterīna un ABL holesterīna attiecību 144. nedēļā no sākumstāvokļa bija 0,2 (-0,3; 0,7) pacientiem, kas saņēma FTC + TAF, un 0,1 (-0,4; 0,6) pacientiem, kas saņēma FTC + TDF ($p = 0,006$, vērtējot starp ārstēšanas grupām konstatētās atšķirības).

Pāreja no TDF saturošas shēmas uz Odefsey var izraisīt nelielu lipīdu rādītāju palielināšanos. Pētījumā pacientiem ar vīrusu supresiju pāreja no FTC/RPV/TDF uz Odefsey (pētījums GS-US-366-1216) izraisīja tukšā dūšā noteiktā kopējā holesterīna, tiešā ZBL holesterīna, ABL holesterīna un triglicerīdu koncentrācijas palielināšanos Odefsey grupā no sākumstāvokļa, bet nevienā no ārstēšanas grupām 96. nedēļā netika novērotas klīniski būtiskas izmaiņas vidējā tukšā dūšā noteiktā kopējā holesterīna un ABL holesterīna attiecībā no sākumstāvokļa. Pētījumā pacientiem ar vīrusu supresiju pāreja no EFV/FTC/TDF uz Odefsey (pētījums GS-US-366-1160) izraisīja tukšā dūšā noteiktā kopējā holesterīna un ABL holesterīna koncentrācijas samazināšanos Odefsey grupā no sākumstāvokļa, bet nevienā no ārstēšanas grupām 96. nedēļā netika novērotas klīniski būtiskas izmaiņas vidējā tukšā dūšā noteiktā kopējā holesterīna un ABL holesterīna attiecībā, tiešā ZBL holesterīna vai triglicerīdu koncentrācijā no sākumstāvokļa.

Kortizols

Apkopotie 3. fāzes TMC278-C209 un TMC278-C215 pētījumu ar iepriekš neārstētiem pacientiem dati pēc 96 nedēļām uzrādīja bazālā kortizola vispārējo vidējo novirzi no sākumstāvokļa -19,1 (-30,85; -7,37) nmol/l rilpivirīna grupā un -0,6 (-13,29; 12,17) nmol/l efavirenza grupā. Vidējā novirze no sākumstāvokļa pēc 96 nedēļām ACTH stimulētā kortizola līmenī bija mazāka rilpivirīna grupā (+18,4 ± 8,36 nmol/l) nekā efavirenza grupā (+54,1 ± 7,24 nmol/l). Rilpivirīna lietotāju grupā gan bazālā, gan ACTH stimulētā kortizola vidējās vērtības pēc 96 nedēļām bija normas robežās. Šīs virsnieru drošuma parametru izmaiņas nebija klīniski nozīmīgas. Nebija klīnisku pazīmju vai simptomu, kas norādītu uz virsnieru vai dzimumdziedzeru disfunkciju pieaugušajiem pacientiem.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Vielmaiņas raksturlielumi

Pretrretrovīrusu terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Imūnās sistēmas reaktivācijas sindroms

HIV inficētiem pacientiem, kuriem, uzsākot CART, ir smags imūndeficīts, var parādīties iekaisuma reakcija uz asimptomātiskiem vai esošiem oportūnistiskajiem patogēnajiem mikroorganismiem. Ziņots arī par autoimūniem traucējumiem (piemēram, Greivsa slimību un autoimūnu hepatītu), tomēr ziņotais laiks līdz šādu traucējumu sākumam var būt atšķirīgs, un šie notikumi var veidoties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Osteonekroze

Ziņots par osteonekrozes gadījumiem, it īpaši pacientiem ar vispārzināmiem riska faktoriem, progresējošu HIV slimību vai kas pakļauti ilgstošai CART iedarbībai. Tās sastopamības biežums nav zināms (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nopietnas ādas reakcijas

Pēcregistrācijas pieredzē ar emtricitabīnu/rilpivirīnu/tenofovīra disoproksila fumarātu saņemti ziņojumi par nopietnām ādas reakcijām ar sistēmiskiem simptomiem, tostarp izsitumi kopā ar drudzi, čulgas, konjunktivīts, angioneirotiskā tūska, paaugstināti aknu darbības testu rādītāji un/vai eozinoflija.

Pediātriskā populācija

Emtricitabīna un tenofovīra alafenamīda drošums vērtēts 48 nedēļas ilgā atklātā klīniskajā pētījumā (GS-US-292-0106), kurā 50 ar HIV-1 inficēti iepriekš neārstēti pediātriskie pacienti vecumā no 12 līdz < 18 gadiem saņēma emtricitabīnu un tenofovīra alafenamīdu kopā ar elvitegravīru un kobicistatu kā fiksētas devas kombinācijas tableti. Drošuma profils pusaudžu vecuma pacientiem bija līdzīgs kā pieaugušajiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Rilpivirīna drošuma novērtējums ir pamatots ar 48. nedēļā apkopotiem datiem no vienas grupas atklāta pētījuma (TMC278-C213), kurā piedalījās 36 pediātriskie pacienti vecumā no 12 līdz < 18 gadiem ar ķermeņa masu vismaz 32 kg. Neviens pacients nepārtrauca ārstēšanu nevēlamo blakusparādību dēļ. Netika konstatētas jaunas nevēlamas blakusparādības, salīdzinot ar tām, kas novērotas pieaugušajiem. Lielākā daļa nevēlamo blakusparādību bija 1. vai 2. pakāpes. Visbiežākās nevēlamās blakusparādības (visas pakāpes) bija galvassāpes, depresija, miegainība un slikta dūša. Netika ziņots par 3.-4. pakāpes ASAT/ALAT analīžu novirzēm vai 3.-4. pakāpes transamināžu līmeņa paaugstināšanos (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Citas īpašas pacientu grupas

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Emtricitabīna un tenofovīra alafenamīda drošums vērtēts 144 nedēļu garumā atklātā klīniskajā pētījumā (GS-US-292-0112), kurā 248 ar HIV-1 inficēti iepriekš neārstēti pacienti (n = 6) vai pacienti ar vīrusu supresiju (n = 242) ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (pēc Kokrofta-Golta metodes paredzamais glomerulārās filtrācijas ātrums [aGFĀ_{KG}]: 30-69 ml/min) saņēma emtricitabīnu un tenofovīra alafenamīdu kopā ar elvitegravīru un kobicistatu kā fiksētas devas kombinācijas tableti. Drošuma raksturlielumi pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem bija līdzīgi kā pacientiem ar normālu nieru darbību (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Emtricitabīna + tenofovīra alafenamīda kombinācijas drošums tiks novērtēts vienas grupas, atklātā klīniskajā pētījumā (GS-US-292-1825) 48 nedēļas, kurā 55 pacienti ar HIV-1 infekciju, viroloģisku supresiju un nieru slimību beigu stadijā (eGFR_{CG} < 15 ml/min), kas saņēma hronisku hemodialīzi, tika ārstēti ar emtricitabīnu + tenofovīra alafenamīdu kombinācijā ar elvitegravīru + kobicistatu fiksētas devas kombinētās tabletes veidā. Netika identificētas jaunas drošuma problēmas pacientiem ar nieru slimību beigu stadijā, kuri saņēma hronisku hemodialīzi un kuri lietoja emtricitabīnu + tenofovīra alafenamīdu kombinācijā ar elvitegravīru + kobicistatu fiksētas devas kombinētās tabletes veidā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pacienti, kuri vienlaicīgi inficēti ar HIV un HBV

Emtricitabīna un tenofovīra alafenamīda kopā ar elvitegravīru un kobicistatu kā fiksētas devas kombinācijas tabletes (elvitegravīrs/kobicistats/emtricitabīns/tenofovīra alafenamīds [E/C/F/TAF]) drošums vērtēts 72 pacientiem ar HIV/HBV vienlaicīgu infekciju, kuriem veica HIV ārstēšanu atklātā klīniskajā pētījumā (GS-US-292-1249) līdz 48. nedēļai, kad pacienti no citas pretretrovīrusu shēmas (kas ietvēra TDF 69 no 72 pacientiem) tika pārcelti uz E/C/F/TAF. Pamatojoties uz šiem ierobežotajiem datiem, emtricitabīna un tenofovīra alafenamīda drošuma profils pacientiem ar HIV/HBV vienlaicīgu infekciju, lietojot kombinācijā ar elvitegravīru un kobicistatu fiksētas devas kombinācijas tabletes veidā, bija līdzīgs kā pacientiem ar HIV-1 monoinfekciju.

Pacientiem, kam vienlaicīgi ir B vai C hepatīta vīrusa infekcija un kas saņem rilpivirīnu, aknu enzīmu koncentrācijas palielināšanos novēroja biežāk nekā pacientiem, kuri saņēma rilpivirīnu un kuriem nebija citas vienlaicīgas infekcijas. Rilpivirīna farmakokinētiskā iedarbība pacientiem ar kombinētu infekciju bija līdzīga kā pacientiem bez citas vienlaicīgas infekcijas.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.**

4.9. Pārdozēšana

Pārdozēšanas gadījumā jānovēro, vai pacientam nerodas toksiskas iedarbības pazīmes (skatīt 4.8. apakšpunktu), un nepieciešamības gadījumā jānodrošina parastā balstterapija, tostarp pacienta klīniskā stāvokļa novērošana un dzīvībai svarīgo pazīmju un EKG (QT intervāla) kontrolēšana.

Nav noteikts specifisks antidots Odefsey pārdozēšanas gadījumā. Pat līdz 30% emtricitabīna var izvadīt no organisma ar hemodialīzes palīdzību. Tenofovīru var efektīvi izvadīt no organisma ar hemodialīzes palīdzību, un ekstrakcijas koeficients ir aptuveni 54%. Nav zināms, vai emtricitabīnu un tenofovīru var izvadīt no organisma ar peritoneālo dialīzi. Tā kā rilpivirīns lielā mērā saistās ar olbaltumvielām, maz ticams, ka dialīze palīdzēs izvadīt no organisma nozīmīgu aktīvās vielas daudzumu. Turpmāk pacients jāaprūpē atbilstoši klīniskajām indikācijām vai nacionālā toksikoloģijas centra rekomendācijām, ja tādas ir pieejamas.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretvīrusu līdzeklis sistēmiskai lietošanai; pretvīrusu līdzekļi HIV infekcijas ārstēšanai, kombinācijas. ATĶ kods: J05AR19

Darbības mehānisms un farmakodinamiskā iedarbība

Emtricitabīns ir nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitors (NRTI) un 2'-dezoksicitidīna analogs. Emtricitabīnu fosforilē šūnu enzīmi, veidojot emtricitabīna trifosfātu. Emtricitabīna trifosfāts

konkurējoši inhibē HIV-1 reverso transkriptāzi (RT), pārtraucot dezoksiribonukleīnskābes (DNS) ķēdi. Emtricitabīns darbojas pret HIV-1, HIV-2 un HBV.

Rilpivirīns ir HIV-1 vīrusa diarilpirimidīna NNRTI. Rilpivirīna aktivitāti nosaka nekonkurējoša HIV-1 RT inhibīcija. Rilpivirīns neinhibē cilvēka šūnu DNS polimerāzes α , β un mitohondriju DNS polimerāzi γ .

Tenofovīra alafenamīds ir nukleotīdu reversās transkriptāzes inhibitors (NtRTI) un tenofovīra (2'-deoksiadenozīna monofosfāta analogs) priekšzāles. Tā kā tenofovīra alafenamīdam raksturīga lielāka stabilitāte plazmā un intracelulāra aktivācija, hidrolizējoties A katēpsīna ietekmē, tas efektīvāk nekā tenofovīra disoproksila fumarāts spēj piesātināt ar tenofovīru perifēro asiņu mononukleārās šūnas (PAMS) (arī limfocītus un citas HIV mērķšūnas) un makrofāgus. Pēc tam šūnā esošais tenofovīrs tiek fosforilēts līdz aktīvajam metabolītam tenofovīra difosfātam. Tenofovīra difosfāts inhibē HIV RT, pārtraucot DNS ķēdi. Tenofovīrs darbojas pret HIV-1, HIV-2 un HBV.

Pretvīrusu aktivitāte *in vitro*

Emtricitabīna, rilpivirīna un tenofovīra alafenamīda kombinācijas nebija antagonistiskas, un tām novēroja sinerģisku iedarbību citai uz citu šūnu kultūru kombinācijas pretvīrusu iedarbības kopā.

Emtricitabīna pretvīrusu aktivitāte pret laboratorijā un klīniski iegūtiem HIV-1 izolātiem tika novērtēta limfoblastu šūnu līnijās, MAGI CCR5 šūnu līnijā un perifēro asiņu mononukleārās šūnās (PAMŠ). Emtricitabīna 50% efektīvās koncentrācijas (EC_{50}) vērtības bija robežās no 0,0013 līdz 0,64 μ M. Emtricitabīns uzrādīja pretvīrusu aktivitāti šūnu kultūrā pret HIV-1 A, B, C, D, E, F un G apakštipiem (EC_{50} vērtības robežās no 0,007 līdz 0,075 μ M) un arī pret HIV-2 (EC_{50} vērtības robežās no 0,007 līdz 1,5 μ M).

Rilpivirīns uzrādīja aktivitāti pret laboratorijā iegūtiem HIV-1 savvaļas tipa celmiem akūtas infekcijas T šūnu līnijā ar vidējo HIV-1/IIIB EC_{50} vērtību 0,73 nM (0,27 ng/ml). Rilpivirīns uzrādīja arī pretvīrusu aktivitāti pret plaša HIV-1 M grupas paneļa (A, B, C, D, F, G, H apakštipi) primāriem izolātiem ar EC_{50} vērtībām robežās no 0,07 līdz 1,01 nM (0,03 līdz 0,37 ng/ml), O grupas primāriem izolātiem ar EC_{50} vērtībām robežās no 2,88 līdz 8,45 nM (1,06 līdz 3,10 ng/ml) un uzrādīja ierobežotu *in vitro* aktivitāti pret HIV-2 ar EC_{50} vērtībām robežās no 2,510 līdz 10,830 nM (920 līdz 3970 ng/ml).

Tenofovīra alafenamīda pretvīrusu aktivitāte pret laboratorijā un klīniski iegūtiem HIV-1 B apakštipa izolātiem tika novērtēta limfoblastu šūnu līnijās, PAMŠ, primārās monocītu/makrofāgu šūnās un CD4+-T limfocītos. Tenofovīra alafenamīda EC_{50} vērtības bija robežās no 2,0 līdz 14,7 nM. Tenofovīra alafenamīds uzrādīja pretvīrusu aktivitāti šūnu kultūrā pret visām HIV-1 grupām (M, N, O), arī pret A, B, C, D, E, F un G apakštipiem (EC_{50} vērtības robežās no 0,10 līdz 12,0 nM) un arī pret HIV-2 (EC_{50} vērtības robežās no 0,91 līdz 2,63 nM).

Rezistence

Ņemot vērā visus pieejamos *in vitro* datus un datus par iepriekš neārstētiem pacientiem, šādas sākumstāvoklī konstatētas ar rezistenci saistītās mutācijas HIV-1 reversajā transkriptāzē var ietekmēt Odefsey aktivitāti: K65R, K70E, K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138Q, E138R, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, M184I, M184V, Y188L, H221Y, F227C, M230I, M230L un L100I un K103N kombinācija.

Negatīvu NNRTI mutāciju, kas nav minētas iepriekš (piemēram, K103N vai L100I mutācijas kā atsevišķas mutācijas), ietekmi nevar izslēgt, jo nav bijuši pētījumi *in vivo* ar pietiekamu pacientu skaitu.

Tāpat kā citas pretretrovīrusu zāles, Odefsey jālieto saskaņā ar rezistences testu rezultātiem un/vai vēsturiskajiem rezistences datiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

In vitro

Samazināta jutība pret emtricitabīnu ir saistīta ar HIV-1 RT M184V/I mutācijām.

Šūnu kultūrā tika izvēlēti pret rilpivirīnu rezistenti dažādas izcelsmes un apakštipu HIV-1 savvaļas tipa celmi, kā arī pret NNRTI rezistenti HIV-1 celmi. Visbiežāk novērotās radušās aminoskābju substitūcijas bija L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C un M230I.

HIV-1 izolātiem ar samazinātu jutību pret tenofovīra alafenamīdu bija skaidri izteikta HIV-1 RT K65R mutācija; turklāt pārejoši novērota HIV-1 RT K70E mutācija.

Iepriekš neārstēti pieaugušie pacienti

Apvienotā 144. nedēļas pretretrovīrusu zāles nesāņēmušu pacientu, kuri 3. fāzes pētījumos GS-US-292-0104 un GS-US-292-0111 saņēma elvitegravīru/kobicistatu/emtricitabīnu/tenofovīra alafenamīda fumarātu (E/C/F/TAF), analizē viena vai vairākas ar primāru rezistenci saistītas mutācijas novērotas HIV-1 izolātos 12 no 866 (1,4%) pacientiem, kas tika ārstēti ar E/C/F/TAF. Šajos 12 HIV-1 izolātos konstatētās mutācijas bija RT mutācijas M184V/I (n = 11) un K65R/N (n = 2) un integrāzes mutācijas T66T/A/I/V (n = 2), E92Q (n = 4), Q148Q/R (n = 1) un N155H (n = 2).

Apvienotā 96. nedēļas pacientu, kuri 3. fāzes pētījumos TMC278-C209 un TMC278-C215 saņēma emtricitabīnu/tenofovīra disoproksila fumarātu (FTC/TDF) un rilpivirīna hidrochlorīdu, analizē HIV-1 izolāti 43 pacientiem bija ar rezistenci pret NNRTI (n = 39) vai NRTI (n = 41) saistīta aminoskābju substitūcija. Ar rezistenci pret NNRTI saistītās mutācijas, kas radās visbiežāk, bija V90I, K101E, E138K/Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y un F227C. V90I un V189I klātbūtne sākumstāvoklī neietekmēja atbildes reakciju. Piecdesmit diviem procentiem HIV-1 izolātu ar konstatēto rezistenci rilpivirīna grupā radās vienlaicīgas NNRTI un NRTI mutācijas, visbiežāk E138K un M184V. Ar rezistenci pret NRTI saistītās mutācijas, kas attīstījās 3 vai vairāku pacientu izolātiem, bija: K65R, K70E, M184V/I un K219E.

96 nedēļu laikā mazākam skaitam pacientu rilpivirīna grupā ar sākotnējo vīrusa slodzi $\leq 100\,000$ kopiju/ml novēroja ar rezistenci saistītu substitūciju attīstību un/vai fenotipisku rezistenci pret rilpivirīnu (7/288) nekā pacientiem ar sākotnējo vīrusa slodzi $> 100\,000$ kopiju/ml (30/262).

Pacienti ar vīrusu supresiju

Klīniskajā pētījumā, kurā piedalījās pacienti ar vīrusu nomākumu, kuriem mainīja ārstēšanas shēmu, kas ietvēra emtricitabīnu un tenofovīra disoproksila fumarātu, uz E/C/F/TAF fiksētas devas kombinācijas (FDC) tableti (GS-US-292-0109, n = 959), konstatēja vienu pacientu ar attīstījušos rezistenci (M184M/I).

Pacientiem, kuriem ārstēšana tika nomainīta no emtricitabīna/rilpivirīna/tenofovīra disoproksila fumarāta (FTC/RPV/TDF) vai efavirenza/emtricitabīna/tenofovīra disoproksila fumarāta (EFV/FTC/TDF) uz Odefsey (pētījumi GS-US-366-1216 un GS-US-366-1160; n = 754), līdz 96. nedēļai netika konstatēta neviena ārstēšanas izraisīta ar rezistenci saistīta mutācija.

Pacienti, kuri vienlaicīgi inficēti ar HIV un HBV

Klīniskā pētījumā ar HIV virusoloģiski nomāktiem pacientiem, kuri vienlaicīgi bija inficēti ar hronisku B hepatītu un 48 nedēļas saņēma E/C/F/TAF (GS-US-292-1249, n = 72), 2 pacienti atbilda rezistences analīzei. Šiem 2 pacientiem HIV-1 vai HBV nekonstatēja aminoskābju substitūcijas, kas saistītas ar rezistenci pret jebkādiem E/C/F/TAF komponentiem.

Krusteniskā rezistence

Pret emtricitabīnu rezistenti vīrusi ar M184V/I substitūciju bija krusteniski rezistenti pret lamivudīnu, bet saglabāja jutību pret didanozīnu, stavudīnu, tenofovīru un zidovudīnu.

67 HIV-1 rekombinantu laboratorijas celmu ar vienu ar rezistenci saistītu mutāciju RT pozīcijās, kas saistītas ar rezistenci pret NNRTI, panelī, vienīgās ar rezistenci saistītās mutācijas, kas bija saistītas ar jutības pret rilpivirīnu zudumu, bija K101P un Y181V/I. K103N substitūcija neizraisīja jutības pret

rilpivirīnu mazināšanos, bet K103N un L100I kombinācija izraisīja septiņkārtīgu jutības pret rilpivirīnu samazināšanos. Citā pētījumā Y188L substitūcija uzrādīja samazinātu jutību pret rilpivirīnu, kas bija deviņas reizes lielāka klīniskajiem izolātiem un sešas reizes lielāka specifiskās vietas mutācijām.

Pacientiem, kas 3. fāzes pētījumā (TMC278-C209 un TMC278-C215 apkopotie dati) saņem rilpivirīna hidrochlorīdu kopā ar FTC/TDF, vairākumam HIV-1 izolātu ar izveidojušos fenotipisku rezistenci pret rilpivirīnu bija izveidojusies krusteniskā rezistence pret vismaz vienu citu NNRTI (28/31).

K65R un arī K70E substitūcija izraisa samazinātu jutību pret abakavīru, didanozīnu, lamivudīnu, emtricitabīnu un tenofovīru, taču šādi vīrusi saglabā jutību pret zidovudīnu.

Klīniskie dati

Odefsey klīniskā efektivitāte tika noteikta pētījumos par emtricitabīnu + tenofovīra alafenamīdu, to lietojot ar elvitegravīru + kobicistatu, kā E/C/F/TAF FDC tableti, pētījumos ar rilpivirīnu, to lietojot ar FTC/TDF kā atsevišķiem komponentiem vai kā FTC/RPV/TDF FDC tableti, un pētījumos ar Odefsey.

Terapijas shēmas, kas satur emtricitabīnu un tenofovīra alafenamīdu

Iepriekš neārstēti ar HIV-1 inficētie pieaugušie pacienti ar vīrusu supresiju

Pētījumā GS-US-292-0104 un pētījumā GS-US-292-0111 pacienti saņēma vai nu E/C/F/TAF (n = 866), vai elvitegravīru/kobicistatu/emtricitabīnu/tenofovīra disoproksila fumarātu (E/C/F/TDF) (n = 867) reizi dienā kā FDC tabletes.

Vidējais vecums bija 36 gadi (diapazons 18-76), 85% bija vīrieši, 57% bija ar baltu ādas krāsu, 25% bija ar melnu ādas krāsu, un 10% bija aziāti. Vidējais HIV-1 RNS daudzums plazmā sākumstāvoklī bija 4,5 log₁₀ kopijas/ml (diapazons 1,3-7,0), un 23% pacientu vīrusa slodze sākumstāvoklī bija > 100 000 kopiju/ml. Vidējais CD4+ šūnu skaits sākumstāvoklī bija 427 šūnas/mm³ (diapazons: 0-1360), un 13% pacientu CD4+ šūnu skaits bija < 200 šūnu/mm³.

144. nedēļā pētījumos GS-US-292-0104 un GS-US-292-0111 E/C/F/TAF tika konstatēts statistisks pārkāpums, vērtējot spēju sasniegt HIV-1 RNS < 50 kopijas/ml un salīdzinot ar E/C/F/TDF. Procentuālā atšķirība bija 4,2% (95% TI: 0,6% līdz 7,8%). Dati par ārstēšanas iznākumu 48. un 144. nedēļā ir apkopoti 3. tabulā.

Randomizētā, atklātā pētījumā GS-US-292-0109 ar HIV-1 inficētiem pieaugušajiem (n = 959, sāka lietot E/C/F/TAF, n = 477, sākotnējā ārstēšanas shēma (*Stayed on Baseline Regimen*, [SBR])) ar vīrusu supresiju (HIV-1 RNS < 50 kopiju/ml) vērtēja efektivitāti un drošumu pārejai no terapijas ar EFV/FTC/TDF, FTC/TDF un atazanavīru (kas papildināta vai nu ar kobicistatu, vai ritonavīru) vai ar E/C/F/TDF uz E/C/F/TAF FDC tableti. Pacientu vidējais vecums bija 41 gads (diapazons 21-77), 89% bija vīrieši, 67% bija ar baltu ādas krāsu, un 19% bija ar melnu ādas krāsu. Vidējais CD4+ šūnu skaits sākumstāvoklī bija 697 šūnas/mm³ (diapazons 79-1951).

Pētījumā GS-US-292-0109 terapijas maiņa no shēmas, kas ietvēra tenofovīra disoproksila fumarātu, uz E/C/F/TAF uzrādīja labākus HIV-1 RNS < 50 kopiju/ml saglabāšanas rezultātus salīdzinājumā ar sākotnējās terapijas shēmas turpināšanu. Dati par ārstēšanas iznākumu 48. nedēļā ir apkopoti 3. tabulā.

3. tabula. Pētījumu GS-US-292-0104 un GS-US-292-0111 virusoloģiskie iznākumi 48. nedēļā un 144. nedēļā^a un pētījuma GS-US-292-0109 virusoloģiskais iznākums 48. nedēļā^a

	Iepriekš neārstēti pieauguši pacienti pētījumos GS-US-292-0104 un GS-US-292-0111 ^b				Pieauguši pacienti ar vīrusu supresiju pētījumā GS-US-292-0109	
	48. nedēļa		144. nedēļa		48. nedēļa	
	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)	Sākotnējā shēma (n = 477)
HIV-1 RNS < 50 kopiju/ml	92%	90%	84%	80%	97%	93%
Ārstēšanas atšķirība	2,0% (95% TI: -0,7% līdz 4,7%)		4,2% (95% TI: 0,6% līdz 7,8%)		4,1% (95% TI: 1,6% līdz 6,7%, p < 0,001 ^c)	
HIV-1 RNS ≥ 50 kopiju/ml^d	4%	4%	5%	4%	1%	1%
Nav datu par virusoloģisko iznākumu 48. vai 144. nedēļas logā	4%	6%	11%	16%	2%	6%
Pārtraukta pētījuma zāļu lietošana blakusparādības vai nāves dēļ ^e	1%	2%	1%	3%	1%	1%
Pārtraukta pētījuma zāļu lietošana citu iemeslu dēļ, un pēdējos pieejamajos datos HIV-1 RNS < 50 kopiju/ml ^f	2%	4%	9%	11%	1%	4%
Trūkst datu par laika posmu, bet pētījuma zāles tika lietotas	1%	< 1%	1%	1%	0%	< 1%
HIV-1 RNS < 20 kopiju/ml	84%	84%	81%	76%		
Ārstēšanas atšķirība	0,4% (95% TI: -3,0% līdz 3,8%)		5,4% (95% TI: 1,5% līdz 9,2%)			
Pacientu ar HIV-1 RNS < 50 kopiju/ml īpatsvars (%) atkarībā no iepriekšējās terapijas shēmas^d						
EFV/FTC/TDF					96%	90%
FTC/TDF un papildināts atazanavīrs					97%	92%
E/C/F/TDF					98%	97%

- a 48. nedēļas logs ilga no 294. līdz 377. dienai (ieskaitot); 144. nedēļas logs ilga no 966. līdz 1049. dienai (ieskaitot).
- b Abos pētījumos pacienti tika iedalīti, pamatojoties uz HIV-1 RNS daudzumu sākumstāvoklī ($\leq 100\,000$ kopiju/ml, $> 100\,000$ kopiju/ml līdz $\leq 400\,000$ kopiju/ml vai $> 400\,000$ kopiju/ml), CD4+ šūnu skaita (< 50 šūnu/ μ l, 50-199 šūnas/ μ l vai ≥ 200 šūnu/ μ l) un reģiona (ASV vai ārpus ASV).
- c Pārākuma testa, kurā salīdzināja virusoloģiskās veiksmes īpatsvaru, P vērtība aizgūta no CMH (Kokreina-Menteļa-Henšela (*Cochran-Mantel-Haenszel*)) testa, iedalot pēc iepriekšējās terapijas shēmas (EFV/FTC/TDF, FTC/TDF un papildināts ar atazanavīru vai E/C/F/TDF).
- d Ietver pacientus, kuriem vīrusu slodze 48. vai 144. nedēļas posmā bija ≥ 50 kopiju/ml; pacientus, kuri priekšlaicīgi izbeidza ārstēšanu efektivitātes trūkuma vai zuduma dēļ; pacientus, kuri izbeidza ārstēšanu citu iemeslu, nevis nevēlamas blakusparādības, nāves vai efektivitātes trūkuma vai zuduma dēļ un kuriem ārstēšanas izbeigšanas laikā vīrusu slodze bija ≥ 50 kopiju/ml.
- e Ietver pacientus, kuri izbeidza ārstēšanu nevēlamas blakusparādības vai nāves dēļ jebkurā brīdī no 1. dienas līdz laika logam, ja tā rezultātā norādītajā laika logā nav virusoloģisko datu par ārstēšanu.
- f Ietver pacientus, kas izbeidza ārstēšanu citu iemeslu, nevis nevēlamas blakusparādības, nāves vai efektivitātes trūkuma vai zuduma dēļ piemēram, piekrišanas atsaukšanas, novērošanas pārtraukšanas dēļ utt.

Pētījumos GS-US-292-0104 un GS-US-292-0111, viroloģiskās veiksmes līmenis bija līdzīgs visās pacientu apakšgrupās (vecums, dzimums, rase, sākotnējā HIV-1 RNS vai CD4+ šūnu skaits sākumstāvoklī).

CD4+ šūnu skaits 48. nedēļā, salīdzinot ar CD4+ šūnu skaitu sākumstāvoklī, bija palielinājies vidēji par 230 šūnām/mm³ ar E/C/F/TAF ārstētajiem pacientiem un par 211 šūnām/mm³ ar E/C/F/TDF ārstētajiem pacientiem (p = 0,024), un 144. nedēļā par 326 šūnām/mm³ ar E/C/F/TAF ārstētiem pacientiem un par 305 šūnām/mm³ ar E/C/F/TDF ārstētiem pacientiem (p = 0,06).

Rilpivirīnu saturošas ārstēšanas shēmas

Iepriekš neārstēti ar HIV-1 inficēti pieaugušie pacienti

Rilpivirīna efektivitāte ir balstīta uz 96 nedēļu datu, kas iegūti no diviem randomizētiem, dubultakliem, kontrolētiem pētījumiem ar iepriekš neārstētiem pacientiem (pētījums TMC278-C209 un pētījuma TMC278-C215 emtricitabīna, tenofovīra disoproksila fumarāta apakšgrupa), analīzi

Apvienotā pētījumos TMC278-C209 un TMC278-C215 iekļauto 1096 pacientu, kuri saņēma fona ārstēšanas shēmu ar FTC/TDF, analizē demogrāfiskie un sākumstāvokļa raksturlielumi starp rilpivirīna un efavirensa (EVF) grupām bija vienādi. Vidējais vecums bija 36 gadi, 78% bija vīrieši, 62% bija ar baltu ādas krāsu un 24% bija ar melnu ādas krāsu/afroamerikāņu izcelsmi. Vidējā HIV-1 RNS koncentrācija plazmā bija 5,0 log₁₀ kopiju/ml, vidējais CD4+ šūnu skaits bija 255 šūnas/mm³.

Kopējā atbildes reakcija un apakšgrupas virusoloģiskās atbildes analīze (< 50 HIV-1 RNS kopiju/ml) pēc 48 un 96 nedēļām, un virusoloģiskā neveiksme pēc sākumstāvokļa vīrusa slodzes (apkopoti dati no diviem 3. fāzes klīniskajiem pētījumiem – TMC278-C209 un TMC278-C215 – par pacientiem, kas saņēma FTC/TDF BR) ir apkopotas 4. tabulā.

4. tabula. Virusoloģiskie iznākumi randomizētai ārstēšanai TMC278-C209 un TMC278-C215 pētījumā 48. nedēļā (primāri) un 96. nedēļā (apkopoti dati par pacientiem, kas saņēma rilpivirīna hidrohlorīdu vai efavirensu kombinācijā ar FTC/TDF)

	RPV + FTC/TDF (n = 550)	EFV + FTC/TDF (n = 546)	RPV + FTC/TDF (n = 550)	EFV + FTC/TDF (n = 546)
	48. nedēļa		96. nedēļa	
Kopējā atbildes reakcija (HIV-1 RNS < 50 kopiju/ml (TLOVR ^a)) ^b	83,5% (459/550)	82,4% (450/546)	76,9% (423/550)	77,3% (422/546)
Pēc sākumstāvokļa vīrusa slodzes (kopiju/ml)				
≤ 100 000	89,6% (258/288)	84,8% (217/256)	83,7% (241/288)	80,8% (206/255)
> 100 000	76,7% (201/262)	80,3% (233/290)	69,5% (182/262)	74,2% (216/291)
Nav atbildes reakcijas				
Virusoloģiskās ārstēšanas neveiksme (visi pacienti)	9,5% (52/550)	4,2% (23/546)	11,5% (63/550) ^c	5,1% (28/546) ^d

	RPV + FTC/TDF (n = 550)	EFV + FTC/TDF (n = 546)	RPV + FTC/TDF (n = 550)	EFV + FTC/TDF (n = 546)
	48. nedēļa		96. nedēļa	
Pēc sākumstāvokļa vīrusa slodzes (kopiju/ml)				
≤ 100 000	4,2% (12/288)	2,3% (6/256)	5,9% (17/288)	2,4% (6/255)
> 100 000	15,3% (40/262)	5,9% (17/290)	17,6% (46/262)	7,6% (22/291)
Nāve	0	0,2% (1/546)	0	0,7% (4/546)
Lietošana izbeigta nevēlamas blakusparādības dēļ	2,2% (12/550)	7,1% (39/546)	3,6% (20/550)	8,1% (44/546)
Lietošana izbeigta, taču nevēlamas blakusparādības dēļ ^c	4,9% (27/550)	6,0% (33/546)	8% (44/550)	8,8% (48/546)

EFV = efavirenzs; RPV = rilpivirīns

- ITT TLOVR = ārstējamo pacientu laiks līdz virusoloģiskās atbildes reakcijas zudumam.
- Atbildes reakcijas biežuma atšķirība 48. nedēļā ir 1% (95%, ticamības intervāls no -3% līdz 6%), lietojot normālās aproksimācijas metodi.
- Starp 48. nedēļas primāro analīzi un 96. nedēļu bija 17 jaunas virusoloģiskās ārstēšanas neveiksmes (6 pacientiem ar sākotnējo vīrusa slodzi ≤ 100 000 kopiju/ml un 11 pacientiem ar sākotnējo vīrusa slodzi > 100 000 kopiju/ml). 48. nedēļas primārajā analīzē bija arī pārklassificēšanas gadījumi; visbiežākā pārklassificēšana notika no virusoloģiskās ārstēšanas neveiksmes uz terapijas izbeigšanu ar nevēlamām blakusparādībām nesaistītu iemeslu dēļ.
- Starp 48. nedēļas primāro analīzi un 96. nedēļu bija 10 jaunas virusoloģiskās ārstēšanas neveiksmes (3 pacientiem ar sākotnējo vīrusa slodzi ≤ 100 000 kopiju/ml un 7 pacientiem ar sākotnējo vīrusa slodzi > 100 000 kopiju/ml). 48. nedēļas primārajā analīzē bija arī pārklassificēšanas gadījumi; visbiežākā pārklassificēšana notika no virusoloģiskās ārstēšanas neveiksmes uz terapijas izbeigšanu ar nevēlamām blakusparādībām nesaistītu iemeslu dēļ.
- piemēram, novērošanas pārtraukšana, neatbilstība, piekrišanas atsaukšana.

FTC/TDF un rilpivirīna hidrohlorīds izrādījies ne mazāk efektīvs, sasniedzot < 50 HIV-1 RNS kopijas/ml salīdzinājumā ar FTC/TDF un efavirensu.

Odefsey saturošas ārstēšanas shēmas

Ar HIV-1 inficētie pieaugušie pacienti ar vīrusu supresiju

Randomizētā, dubultklā pētījumā GS-US-366-1216 HIV-1 inficētiem pieaugušajiem ar vīrusu supresiju vērtēja efektivitāti un drošumu pārejai no terapijas ar FTC/RPV/TDF uz Odefsey. Pacientu vidējais vecums bija 45 gadi (diapazons 23-72), 90% bija vīrieši, 75% bija ar baltu ādas krāsu un 19% bija ar melnu ādas krāsu. Vidējais CD4+ šūnu skaits sākumstāvoklī bija 709 šūnas/mm³ (diapazons 104-2527).

Randomizētā, dubultklā pētījumā GS-US-366-1160 HIV-1 inficētiem pieaugušajiem ar vīrusu supresiju vērtēja efektivitāti un drošumu pārejai no terapijas ar EFV/FTC/TDF uz Odefsey. Pacientu vidējais vecums bija 48 gadi (diapazons 19-76), 87% bija vīrieši, 67% bija ar baltu ādas krāsu un 27% bija ar melnu ādas krāsu. Vidējais CD4+ šūnu skaits sākumstāvoklī bija 700 šūnas/mm³ (diapazons 140-1862).

Dati par ārstēšanas iznākumu pētījumos GS-US-366-1216 un GS-US-366-1160 ir apkopoti 5. tabulā.

5. tabula. Pētījumu GS-US-366-1216 un GS-US-366-1160 virusoloģiskie iznākumi 48.^a un 96.^b nedēļā.

	GS-US-366-1216				GS-US-366-1160			
	48. nedēļa		96. nedēļa		48. nedēļa		96. nedēļa	
	ODE (n = 316)	FTC/ RPV/ TDF (n = 313) ^c	ODE (n = 316)	FTC/ RPV/ TDF (n = 313) ^c	ODE (n = 438)	EFV/ FTC/ TDF (n = 437)	ODE (n = 438)	EFV/ FTC/ TDF (n = 437)
HIV-1 RNS < 50 kopiju/ml	94%	94%	89%	88%	90%	92%	85%	85%
Ārstēšanas atšķirība	-0,3% (95% TI: -4,2% līdz 3,7%)		0,7% (95% TI: -4,3% līdz 5,8%)		-2,0% (95% TI: -5,9% līdz 1,8%)		0% (95% TI: -4,8% līdz 4,8%)	

	GS-US-366-1216				GS-US-366-1160			
	48. nedēļa		96. nedēļa		48. nedēļa		96. nedēļa	
	ODE (n = 316)	FTC/ RPV/ TDF (n = 313) ^c	ODE (n = 316)	FTC/ RPV/ TDF (n = 313) ^c	ODE (n = 438)	EFV/ FTC/ TDF (n = 437)	ODE (n = 438)	EFV/ FTC/ TDF (n = 437)
HIV-1 RNS ≥ 50 kopiju/ml^d	1%	0%	1%	1%	1%	1%	1%	1%
Nav datu par virusoloģisko iznākumu 48. vai 96. nedēļas logā	6%	6%	10%	11%	9%	7%	14%	14%
Pārtraukta pētījuma zāļu lietošana nevēlamo blakusparādību vai nāves dēļ, un pēdējos pieejamos datos HIV-1 RNS < 50 kopiju/ml	2%	1%	2%	3%	3%	1%	4%	3%
Pārtraukta pētījuma zāļu lietošana citu iemeslu dēļ, un pēdējos pieejamos datos HIV-1 RNS < 50 kopiju/ml ^e	4%	4%	8%	8%	5%	5%	10%	11%
Trūkst datu par laika posmu, bet pētījuma zāles tika lietotas	< 1%	1%	1%	0	1%	1%	< 1%	0

ODE = Odefsey

a 48. nedēļas logs ilga no 295. līdz 378. dienai (ieskaitot).

b 96. nedēļas logs ilga no 631. līdz 714. dienai (ieskaitot).

c No analīzes tika izslēgts viens pacients, kurš pirms atlasē nelietoja FTC/RPV/TDF.

d Ietver pacientus, kuriem vīrusu slodze 48. nedēļas vai 96. nedēļas posmā bija ≥ 50 kopiju/ml; pacientus, kuri priekšlaicīgi izbeidza ārstēšanu efektivitātes trūkuma vai zuduma dēļ; pacientus, kuri izbeidza ārstēšanu citu iemeslu, nevis efektivitātes trūkuma vai zuduma dēļ un kuriem ārstēšanas izbeigšanas laikā vīrusu slodze bija ≥ 50 kopiju/ml.

e Ietver pacientus, kuri izbeidza ārstēšanu citu iemeslu, nevis nevēlamo blakusparādību (NB), nāves vai efektivitātes trūkuma vai zuduma dēļ, piemēram, piekrišanas atsaukšanas, novērošanas pārtraukšanas dēļ, utt.

Attiecīgajos pētījumos 96. nedēļā iegūtie dati pacientiem, kuriem ārstēšana tika nomainīta uz Odefsey, liecināja par līdzvērtīgumu attiecībā uz spēju saglabāt HIV-1 RNS < 50 kopijas/ml, salīdzinot ar pacientiem, kuri turpināja saņemt FTC/RPV/TDF vai EFV/FTC/TDF.

Pētījumā GS-US-366-1216 CD4+ šūnu skaits 96. nedēļā, salīdzinot ar sākumstāvokli, bija palielinājies vidēji par 12 šūnām/mm³ pacientiem, kuriem ārstēšana tika nomainīta uz Odefsey, un samazinājies par 16 šūnām/mm³ pacientiem, kuri turpināja lietot FTC/RPV/TDF. Pētījumā GS-US-366-1160 CD4+ šūnu skaits 96. nedēļā, salīdzinot ar sākumstāvokli, bija palielinājies vidēji par 12 šūnām/mm³ pacientiem, kuriem ārstēšana tika nomainīta uz Odefsey, un par 6 šūnām/mm³ pacientiem, kuri turpināja lietot EFV/FTC/TDF.

Pieauguši pacienti ar HIV-1 infekciju un viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem
Pētījumā GS-US-292-0112 E/C/F/TAF FDC tabletes efektivitāte un drošums tika novērtēti atklātā klīniskajā pētījumā ar 242 pacientiem ar vīrusu supresiju, kuriem bija HIV-1 infekcija un viegli līdz vidēji smagi nieru darbības traucējumi (aGFĀ_{KG}: 30-69 ml/min).

Vidējais vecums bija 58 gadi (diapazons: 24-82), 63 pacientu (26%) vecums bija ≥ 65 gadi. Septiņdesmit deviņi procenti bija vīrieši, 63% pacientu bija ar baltu ādas krāsu, 18% pacientu bija ar melnu ādas krāsu, un 14% pacientu bija aziāti. Trīsdesmit pieci procenti pacientu ievēroja ārstēšanas shēmu, kas neiekļāva tenofovīra disoproksila fumarāta lietošanu. Vidējais aGFĀ_{KG} sākumstāvoklī bija 56 ml/min, un 33% pacientu aGFĀ_{KG} bija no 30 līdz 49 ml/min. Vidējais CD4+ šūnu skaits sākumstāvoklī bija 664 šūnas/mm³ (diapazons: 126-1813).

144. nedēļā pēc terapijas maiņas uz E/C/F/TAF FDC tableti 83,1% pacientu (197/237 pacienti) HIV-1 RNS daudzums joprojām bija < 50 kopiju/ml.

Pētījumā GS-US-292-1825 tika izvērtēta E/C/F/TAF efektivitāte un drošums vienas grupas, atklātā klīniskajā pētījumā, kurā piedalījās 55 pieaugušie ar HIV-1 infekciju un nieru slimību beigu stadijā (eGFR_{CG} < 15 ml/min), kas saņēma hronisku hemodialīzi vismaz 6 mēnešus pirms terapijas nomaiņas uz E/C/F/TAF FDC tableti. Pacientiem vismaz 6 mēnešus pirms terapijas nomaiņas bija panākta viroloģiska supresija (HIV-1 RNS < 50 kopijas/ml).

Vidējais vecums bija 48 gadi (diapazons: 23-64). 76% pacientu bija vīriešu dzimuma, 82% bija melnās rases un 18% bija baltās rases. 15% pacientu identificēja sevi kā spāņu/latīņamerikāņu izcelsmes. Vidējais CD4+ šūnu skaits sākumstāvoklī bija 545 šūnas/mm³ (diapazons: 205-1473). 48. nedēļā 81,8% (45/55) pacientu saglabājās HIV-1 RNS < 50 kopijas/ml pēc terapijas nomaiņas uz E/C/F/TAF. Pacientiem, kuri nomainīja terapiju, nebija klīniski nozīmīgas izmaiņas lipīdu laboratorijas testos tukšā dūšā.

Pacienti, kuri vienlaicīgi inficēti ar HIV un HBV

E/C/F/TAF efektivitāte un drošums tika vērtēts atklātā pētījumā GS-US-292-1249 pieaugušiem pacientiem, kuri vienlaicīgi bija inficēti ar HIV-1 un hronisku B hepatītu. 69 no 72 pacientiem bija iepriekš saņēmuši TDF saturošu pretretrovīrusu terapiju. Sākot ārstēšanu ar E/C/F/TAF, 72 pacientiem bija HIV nomākums (HIV-1 RNS < 50 kopijas/ml) vismaz 6 mēnešus ar HBV DNS nomākumu vai bez tā un kompensēta aknu darbība. Vidējais vecums bija 50 gadi (diapazons: 28-67), 92% pacientu bija vīrieši, 69% bija baltādaini, 18% bija melnādaini un 10% bija aziāti. Vidējais sākumstāvokļa CD4+ šūnu skaits bija 636 šūnas/mm³ (diapazons: 263-1498). 86% pacientu (62/72) bija nomākts HBV (HBV DNS < 29 SV/ml) un 42% (30/72) sākumstāvoklī bija HBeAg pozitīvi.

No tiem pacientiem, kuri sākumstāvoklī bija HBeAg pozitīvi, 1/30 (3,3%) sasniedza serokonversiju uz anti-HBe 48. nedēļā. No tiem pacientiem, kuri sākumstāvoklī bija HBsAg pozitīvi, 3/70 (4,3%) sasniedza serokonversiju uz anti-HBs 48. nedēļā.

48. nedēļā 92% pacientu (66/72) saglabāja HIV-1 RNS < 50 kopijas/ml pēc pāriešanas uz E/C/F/TAF. Salīdzinot ar sākumstāvokli, vidējās izmaiņas CD4+ šūnu skaitā 48. nedēļā bija -2 šūnas/mm³. 92% pacientu (66/72 pacientiem) bija HBV DNS < 29 SV/ml, izmantojot „trūkst datu = neveiksme” analīzi 48. nedēļā. No tiem 62 pacientiem, kuriem sākumstāvoklī bija HBV nomākums, 59 joprojām bija nomākums un par 3 datu nebija. No tiem 10 pacientiem, kuriem sākumstāvoklī nebija HBV nomākuma (HBV DNS ≥ 29 SV/ml), 7 izveidojās nomākums, 2 bija konstatējami dati, bet par 1 datu trūka. Alanīna aminotransferāze (ALAT) normalizējās 40% (4/10) pacientu ar ALAT, kas pārsniedza normas augšējo robežu (NAR) sākumstāvoklī.

Klīniskie dati par E/C/F/TAF lietošanu iepriekš neārstētiem pacientiem, kuri vienlaicīgi inficēti ar HIV un HBV, ir ierobežoti.

Izmaiņas kaulu minerālvielu blīvuma rādītājos

Pētījumos ar iepriekš neārstētiem pieaugušiem pacientiem E/C/F/TAF lietošana līdz 144. nedēļai tika saistīta ar mazāku kaulu minerālvielu blīvuma (KMB) samazinājumu pēc duālās enerģijas rentgenstaru absorbcionometrijas (*dual energy X ray absorptiometry*, DXA) analīzes datiem gūžas kaulam (vidējās izmaiņas: -0,8% salīdzinājumā ar -3,4%, $p < 0,001$) un mugurkaula jostas daļai (vidējās izmaiņas: -0,9% salīdzinājumā ar -3,0%, $p < 0,001$), salīdzinot ar E/C/F/TDF.

Nelieli KMB rādītāju uzlabojumi tika konstatēti 48 nedēļas pēc pāriešanas uz E/C/F/TAF, salīdzinot ar uzturošo tenofovīra disoproksila fumarātu ietverošu shēmu.

Odefsey pētījumos pieaugušiem pacientiem ar vīrusu supresiju 96 nedēļas pēc pāriešanas uz Odefsey tika konstatēts KMB pieaugums gūžā (vidējās izmaiņas 1,6% Odefsey grupā *salīdzinājumā ar* -0,6% FTC/RPV/TDF grupā, $p < 0,001$; 1,8% Odefsey grupā *salīdzinājumā ar* -0,6% EFV/FTC/TDF grupā, $p < 0,001$) un mugurkaulā (vidējās izmaiņas 2,0% Odefsey grupā *salīdzinājumā ar* -0,3% FTC/RPV/TDF grupā, $p < 0,001$; 1,7% Odefsey grupā *salīdzinājumā ar* 0,1% EFV/FTC/TDF grupā; $p < 0,001$), salīdzinot ar minimālām izmaiņām pacientiem, kuri turpināja lietot FTC/RPV/TDF vai EFV/FTC/TDF.

Izmaiņas nieru darbības rādītājos

Pētījumos ar iepriekš neārstētiem pieaugušiem pacientiem E/C/F/TAF lietošana tika saistīta ar mazāku ietekmi uz nieru drošuma rādītājiem (izmantojot aGFĀ_{KG}, un proteīna un kreatinīna attiecību urīnā [UPKA] pēc 144. ārstēšanas nedēļām un albumīna un kreatinīna attiecību urīnā [UAKA] pēc 96. ārstēšanas nedēļām), salīdzinot ar E/C/F/TDF. 144 ārstēšanas nedēļu laikā neviens pacients nepārtrauca E/C/F/TAF lietošanu ar terapiju saistītas renālas nevēlamas blakusparādības dēļ, salīdzinot ar 12 pacientem, kuri pārtrauca ārstēšanu E/C/F grupā ($p < 0,001$). Pētījumos pieaugušiem pacientiem ar vīrusu supresiju pēc 96 ārstēšanas nedēļām novēroja minimālas izmaiņas vai albuminūrijas (UAKA) samazināšanos pacientiem, kuri saņēma Odefsey, salīdzinājumā ar pieaugumu, salīdzinot ar sākumstāvokli, pacientiem, kuri turpināja lietot FTC/RPV/TDF vai EFV/FTC/TDF. Skatīt arī 4.4. apakšpunktu.

Pediatriiskā populācija

Terapijas shēma ar emtricitabīnu un tenofovīra alafenamīdu

E/C/F/TAF FDC tabletes efektivitāte, drošums un farmakokinētika pētījumā GS-US-292-0106 tika vērtēta atklātā pētījumā ar 50 HIV-1 inficētiem, iepriekš neārstētiem pusaudžiem. Pacientu vidējais vecums bija 15 gadi (diapazons: 12-17), un 56% pacientu bija sievietes, 12% pacientu bija aziāti, un 88% pacientu bija ar melnu ādas krāsu. Sākumstāvoklī vidējā HIV-1 RNS koncentrācija plazmā bija 4,7 log₁₀ kopijas/ml, CD4+ šūnu skaita mediāna bija 456 šūnas/mm³ (diapazons: 95-1110), un mediānais CD4+ (%) bija 23% (diapazons: 7-45). Kopumā 22% pacientu HIV-1 RNS koncentrācija plazmā sākumstāvoklī bija > 100 000 kopiju/ml.

48. nedēļā 92% (46/50) pacientu tika sasniegta HIV-1 RNS koncentrācija < 50 kopijas/ml, kas bija līdzīga atbildes reakcijas biežumam pētījumos, kuros piedalījās iepriekš neārstēti pieaugušie ar HIV-1 infekciju. Līdz 48. nedēļai netika novērota rezistences attīstība pret E/C/F/TAF.

Rilpivirīnu saturoša ārstēšanas shēma

Farmakokinētika, drošums, panesamība un efektivitāte, lietojot 25 mg vienu reizi dienā, kopā ar diviem pētnieka izvēlētiem un fona ārstēšanas shēmu saturošiem NRTI, tika izvērtēti vienas grupas, atklātā 2. fāzes pētījumā TMC278-C213, kurā piedalījās ar pretretrovīrusu līdzekļiem iepriekš neārstēti un ar HIV-1 inficēti pediatriiskie pacienti vecumā no 12 līdz < 18 gadiem ar ķermeņa masu vismaz 32 kg. Vidējais iedarbības uz pacientiem ilgums bija 63,5 nedēļas.

Trīsdesmit sešu pacientu vidējais vecums bija 14,5 gadi, un 55,6% pacientu bija sievietes, 88,9% pacientu bija ar melnu ādas krāsu, un 11,1% pacientu bija aziāti. Vidējā sākumstāvokļa HIV-1 RNS koncentrācija plazmā bija 4,8 log₁₀ kopiju/ml, vidējais CD4+ šūnu skaits bija 414 šūnas/mm³. Pacientu īpatsvars ar HIV-1 RNS <50 kopijām/ml 48. nedēļā (TLOVR) bija 72,2% (26/36). Kopā ar rilpivirīnu visbiežāk lietotā NRTI kombinācija bija FTC/TDF (24 pacienti [66,7%]).

Respondentu īpatsvars bija lielāks pacientiem ar vīrusa slodzi pētījuma sākumā ≤ 100 000 kopiju/ml (78,6%, 22/28), salīdzinot ar pacientiem ar vīrusa slodzi > 100 000 kopiju/ml (50,0%, 4/8) sākumstāvoklī. Virusoloģiskās ārstēšanas neveiksmju īpatsvars bija 22,2% (8/36).

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus Odefsey vienā vai vairākās pediatrikās populācijas apakšgrupās cilvēka HIV-1 infekcijas ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Grūtniecība

Pētījumā TMC114HIV3015 tika izvērtēta rilpivirīna (viena no Odefsey sastāvdaļām) lietošana kombinācijā ar pamata terapijas shēmu 19 grūtniecēm 2. un 3. grūtniecības trimestrī un pēcdzemdību periodā. Farmakokinētikas dati liecina, ka kopējā rilpivirīna iedarbība (AUC) pretretrovīrusu terapijas shēmas ietvaros grūtniecības laikā bija par aptuveni 30% vājāka salīdzinājumā ar pēcdzemdību periodu (6-12 nedēļas). Virusoloģiskā atbilde kopumā saglabājās visa pētījuma laikā: no 12 pacientēm, kuras pabeidza pētījumu, 10 pacientēm pētījuma beigās saglabājās vīrusu supresija, pārējām 2 pacientēm vīrusu slodze pieauga tikai pēc dzemdībām un vismaz 1 no šīm pacientēm tas notika nepietiekama ārstēšanas režīma ievērošanas dēļ. Nevienam no 10 zīdaiņiem, kuri piedzima mātēm, kuras pabeidza pētījumu un kurām bija zināms HIV statuss, netika konstatēta slimības pārnese no mātes bērnam. Rilpivirīna panesamība grūtniecības un pēcdzemdību periodā bija laba. Netika konstatēta jauna atradne, kas saistīta ar lietošanas drošumu, salīdzinot ar zināmo rilpivirīna drošuma profilu ar HIV-1 inficētiem pieaugušajiem (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Odefsey: emtricitabīna un tenofovīra alafenamīda iedarbība bija bioekvivalenta, salīdzinot vienu Odefsey 200/25/25 mg apvalkoto tableti ar elvitegravīra/kobicistata/emtricitabīna/tenofovīra alafenamīda (150/150/200/10 mg) fiksētas devas kombinācijas tableti, pēc vienreizējas devas lietošanas paēdušiem veseliem cilvēkiem (n = 82). Rilpivirīna iedarbība bija bioekvivalenta, salīdzinot Odefsey 200/25/25 mg ar vienu rilpivirīna (hidrohlorīda veidā) 25 mg apvalkoto tableti pēc vienreizējas devas lietošanas paēdušiem veseliem cilvēkiem (n = 95).

Pēc perorālas lietošanas emtricitabīns ātri un plaši uzsūcas, un maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 1 līdz 2 stundās pēc devas lietošanas. Pēc emtricitabīna vairākkārtēju devu perorālas lietošanas 20 ar HIV-1 inficētiem indivīdiem (vidējais ± SD) laukums zem plazmas koncentrācijas – laika līknes (AUC) bija $10,0 \pm 3,1 \text{ h} \cdot \mu\text{g/ml}$, devu intervāls bija 24 stundas. Vidējā līdzsvara minimālā koncentrācija plazmā 24 stundas pēc devas bija vienāda vai lielāka par vidējo *in vitro* IC₉₀ vērtību anti-HIV-1 aktivitātei. Emtricitabīna absolūtā biopieejamība pēc 200 mg cietās kapsulas lietošanas bija 93%. Emtricitabīna sistēmiskā iedarbība nemainījās, kad emtricitabīns tika lietots kopā ar uzturu.

Pēc perorālas lietošanas rilpivirīna maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 4-5 stundu laikā. Rilpivirīna absolūtā biopieejamība nav zināma. Odefsey lietošana veseliem pieaugušiem indivīdiem kopā ar uzturu par 13-72% paaugstināja rilpivirīna iedarbību (AUC), salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā.

Pēc perorālas lietošanas tenofovīra alafenamīds ātri uzsūcas, un maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 15-45 minūtēs pēc devas lietošanas. Odefsey lietošana veseliem pieaugušiem indivīdiem kopā ar uzturu par 45-53% paaugstināja tenofovīra alafenamīda iedarbību (AUC), salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā.

Odefsey ieteicams lietot kopā ar uzturu.

Izkliede

In vitro ar cilvēka plazmas olbaltumvielām saistījās < 4% emtricitabīna un neatkarīgi no koncentrācijas – 0,02-200 μg/ml robežās.

In vitro rilpivirīna saistīšanās spēja ar cilvēka plazmas proteīniem ir apmēram 99,7%, primāri albumīnam.

In vitro ar cilvēka plazmas olbaltumvielām saistās < 0,7% tenofovīra un neatkarīgi no koncentrācijas – 0,01-25 µg/ml robežās. *Ex vivo* ar cilvēka plazmas olbaltumvielām klīnisko pētījumu laikā paņemtajos paraugos saistījās aptuveni 80% tenofovīra alafenamīda.

Biotransformācija

Emtricitabīna biotransformācija ietver tiola daļas oksidēšanu, veidojot 3' -sulfoksīda diastereomērus (aptuveni 9% devas), un konjugāciju ar glikuronskābi, veidojot 2' -O-glikuronīdu (aptuveni 4% devas). Emtricitabīns nedomāca *in vitro* zāļu metabolismu, kurā iesaistītas jebkādas svarīgas cilvēka CYP izoformas, kas piedalās zāļu biotransformācijā. Emtricitabīns nedomāca arī uridīna-5'-difosfoglikuroniltransferāzi (UGT), glikuronidēšanu nodrošinošo enzīmu.

In vitro eksperimenti liecina, ka rilpivirīna hidrohlorīds galvenokārt tiek pakļauts oksidatīvam metabolismam, ko mediē CYP3A sistēma.

Metabolisms ir galvenais tenofovīra alafenamīda eliminācijas ceļš cilvēka organismā; tādā veidā eliminējas > 80% no perorāli lietotas devas. *In vitro* pētījumos pierādīts, ka tenofovīra alafenamīds A katēpsīna ietekmē PAMŠ (arī limfocītos un citās HIV mērķšūnās) un makrofāgos, un karboksilesterāzes-1 ietekmē hepatocītos tiek metabolizēts līdz tenofovīram (galvenais metabolīts). *In vivo* šūnās notiek tenofovīra alafenamīda hidrolīze, veidojoties tenofovīram (galvenais metabolīts), kura fosforilācijas rezultātā veidojas aktīvais metabolīts tenofovīra difosfāts. Klīniskajos pētījumos ar cilvēkiem perorāli lietota 10 mg tenofovīra alafenamīda deva kopā ar emtricitabīnu, kobicistatu un elvitegravīru nodrošināja > 4 reizes lielāku tenofovīra difosfāta koncentrāciju PAMŠ un par > 90% mazāku tenofovīra koncentrāciju plazmā, salīdzinot ar perorāli lietotu 245 mg tenofovīra disoproksila (fumarāta veidā) devu kopā ar emtricitabīnu, kobicistatu un elvitegravīru.

In vitro tenofovīra alafenamīdu nemetabolizē CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 vai CYP2D6. Tenofovīra alafenamīdu minimāli metabolizē CYP3A4. Lietošana vienlaicīgi ar vidēji spēcīgu CYP3A inducētāju efavirenzu būtiski neietekmēja tenofovīra alafenamīda iedarbību. Pēc tenofovīra alafenamīda lietošanas [¹⁴C]-radioaktivitāte plazmā uzrādīja no laika atkarīgu profilu, un pirmajās stundās visplašāk pārstāvētais savienojums bija tenofovīra alafenamīds, bet pārējā laikā – urīnskābe.

Eliminācija

Emtricitabīns tiek izvadīts galvenokārt caur nierēm, visa deva tiek konstatēta urīnā (aptuveni 86%) un izkārnījumos (aptuveni 14%). Trīspadsmit procenti emtricitabīna devas konstatēja urīnā trīs metabolītu veidā. Emtricitabīna sistēmiskais klīrens vidēji bija 307 ml/min. Pēc perorālas lietošanas emtricitabīna eliminācijas pusperiods ir aptuveni 10 stundas.

Rilpivirīna terminālais eliminācijas pusperiods ir apmēram 45 stundas. Pēc vienreizējas perorālas [¹⁴C]-rilpivirīna devas vidēji 85% un 6,1% radioaktīvās vielas var konstatēt attiecīgi izkārnījumos un urīnā. Izkārnījumos konstatēts vidēji 25% rilpivirīna devas neizmainītā veidā. Urīnā konstatētas tikai rilpivirīna pēdas neizmainītā veidā (< 1% no devas).

Neizmainīta tenofovīra alafenamīda izvadīšana caur nierēm ir mazāk nozīmīgais ceļš, ar urīnu izvadās < 1% no devas. Tenofovīra alafenamīds galvenokārt tiek izvadīts pēc metabolizēšanas līdz tenofovīram. Tenofovīrs tiek izvadīts caur nierēm gan ar glomerulārās filtrācijas, gan aktīvas tubulārās sekrēcijas starpniecību.

Farmakokinētika īpašām pacientu grupām

Vecums, dzimums un etniskā piederība

Nav konstatētas klīniski nozīmīgas emtricitabīna, rilpivirīna vai tenofovīra alafenamīda farmakokinētikas atšķirības pēc vecuma, vīriešiem un sievietēm vai atkarībā no etniskās piederības.

Pediātriskā populācija

Rilpivirīna farmakokinētika ar antiretrovīrusu terapiju iepriekš neārstētiem ar HIV-1 inficētiem pediātriskajiem pacientiem vecumā no 12 līdz < 18 gadiem, kuri saņēma 25 mg rilpivirīna vienu reizi dienā, bija līdzīga tiem iepriekš neārstētiem ar HIV-1 inficētiem pieaugušajiem, kuri saņēma 25 mg rilpivirīna vienu reizi dienā. Pētījumā C213 rilpivirīna farmakokinētiku neietekmēja pediātrisko pacientu ķermeņa masa (33 līdz 93 kg), līdzīgi, kā to novēroja pētījumos ar pieaugušajiem. Rilpivirīna farmakokinētika pediātriskajiem pacientiem vecumā līdz 12 gadiem tiek pētīta.

Emtricitabīna un tenofovīra alafenamīda (kopā ar elvitegravīru un kobicistatu) iedarbība 24 pediātriskajiem pacientiem vecumā no 12 līdz < 18 gadiem bija līdzīga kā iepriekš neārstētiem pieaugušajiem (6. tabula).

6. tabula. Emtricitabīna un tenofovīra alafenamīda farmakokinētika ar pretretrovīrusiem iepriekš neārstētiem pusaudžiem un pieaugušajiem

	Pusaudži			Pieaugušie		
	Emtricitabīns + tenofovīra alafenamīds			Emtricitabīns + tenofovīra alafenamīds		
	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 _{maks.} (ng/ml)	2265,0 (22,5)	121,7 (46,2)	14,6 (20,0)	2056,3 (20,2)	162,2 (51,1)	15,2 (26,1)
C _{tau} (ng/ml)	102,4 (38,9) ^b	N/A	10,0 (19,6)	95,2 (46,7)	N/A	10,6 (28,5)

FTC = emtricitabīns; TAF = tenofovīra alafenamīds; TFV = tenofovīrs; N/A = nav attiecināms

Dati parādīti kā vidējās vērtības (% CV).

a n = 24 pusaudži (GS-US-292-0106); n = 19 pieaugušie (GS-US-292-0102).

b n = 23 pusaudži (GS-US-292-0106, populācijas FK analīze).

c n = 539 (TAF) vai 841 (TFV) pieaugušie (GS-US-292-0111 un GS-US-292-0104, populācijas FK analīze).

Nieru darbības traucējumi

Netika konstatētas klīniski nozīmīgas tenofovīra alafenamīda vai tenofovīra farmakokinētikas atšķirības veseliem cilvēkiem un pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (paredzamais CrCl \geq 15 ml/min un < 30 ml/min) tenofovīra alafenamīda 1. fāzes pētījumos. Atsevišķā 1. fāzes pētījumā tikai ar emtricitabīnu vidējā emtricitabīna sistēmiskā iedarbība bija augstāka pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (paredzamais CrCl < 30 ml/min) (33,7 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) nekā indivīdiem ar normālu nieru darbību (11,8 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$). Emtricitabīna + tenofovīra alafenamīda drošums pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (paredzamais CrCl \geq 15 ml/min un < 30 ml/min) nav pierādīts.

Pētījumā GS-US-292-1825 emtricitabīna un tenofovīra iedarbība 12 pacientiem ar nieru slimību beigu stadijā (paredzamais CrCl < 15 ml/min), kas saņēma hronisku hemodialīzi un kuri tika ārstēti ar emtricitabīnu + tenofovīra alafenamīdu kopā ar elvitegravīru + kobicistatu fiksētas devas kombinētās tabletes veidā (E/C/F/TAF), bija ievērojami lielāka nekā pacientiem ar normālu nieru darbību. Netika novērotas klīniski nozīmīgas atšķirības tenofovīra alafenamīda farmakokinētikā pacientiem ar nieru slimību beigu stadijā, kas saņēma hronisku dialīzi, salīdzinot ar pacientiem ar normālu nieru darbību. Netika identificētas jaunas drošuma problēmas pacientiem ar nieru slimību beigu stadijā, kuri saņēma hronisku hemodialīzi un kas lietoja emtricitabīnu + tenofovīra alafenamīdu kopā ar elvitegravīru + kobicistatu fiksētas devas kombinētās tabletes veidā (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Nav farmakokinētikas datu par emtricitabīnu vai tenofovīra alafenamīdu pacientiem ar nieru slimību beigu stadijā (paredzamais CrCl < 15 ml/min), kuri nesaņem hronisku hemodialīzi. Šiem pacientiem emtricitabīna vai tenofovīra alafenamīda drošums nav pierādīts.

Rilpivirīna farmakokinētika nav pētīta pacientiem ar nieru mazspēju. Rilpivirīna izvadīšana caur nierēm ir nenozīmīga. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai nieru slimību pēdējā stadijā zāļu koncentrācija plazmā var palielināties izmainītas zāļu uzsūkšanās dēļ, sadalījumu un/vai metabolismu nieru disfunkcijas dēļ. Tā kā rilpivirīns izteikti saistās ar plazmas proteīniem, nepastāv liela iespēja, ka tas nozīmīgi izdalīsies ar hemodialīzes vai peritoneālo dialīzes palīdzību (skatīt 4.9. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Emtricitabīna farmakokinētika pacientiem ar dažādas pakāpes aknu mazspēju nav pētīta; tomēr, tā kā aknu enzīmi nav nozīmīgi iesaistīti emtricitabīna metabolismā, aknu darbības traucējumu ietekme, visticamāk, ir ierobežota.

Rilpivirīna hidrohlorīds metabolizējas un izdalās galvenokārt caur aknām. Pētījumā, kurā 8 pacienti ar viegliem aknu darbības traucējumiem (A klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) tika salīdzināti ar 8 pacientiem kontroles grupā un 8 pacienti ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) tika salīdzināti ar 8 pacientiem kontroles grupā, rilpivirīna multiplu devu iedarbība bija par 47% augstāka pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem un par 5% augstāka pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem. Tomēr nevar izslēgt faktu, ka farmakoloģiski aktīva, nesaistīta rilpivirīna iedarbība vidēju darbības traucējumu gadījumā būtiski paaugstinās. Rilpivirīna lietošana nav pētīta pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Netika konstatētas klīniski nozīmīgas pārmaiņas tenofovīra alafenamīda vai tā metabolīta tenofovīra farmakokinētikā pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem. Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem kopējā tenofovīra alafenamīda un tenofovīra koncentrācija plazmā bija zemāka nekā cilvēkiem ar normālu aknu darbību. Pēc korekciju veikšanas attiecībā uz saistīšanos ar olbaltumvielām, nesaistītā (brīvā) tenofovīra alafenamīda koncentrācija plazmā cilvēkiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem un cilvēkiem ar normālu aknu darbību bija līdzīga.

B hepatīta un/vai C hepatīta vīrusa koinfekcija

Emtricitabīna, rilpivirīna un tenofovīra alafenamīda farmakokinētika pacientiem ar B hepatīta un/vai C hepatīta vīrusa koinfekciju nav pilnībā izvērtēta.

Grūtniecība un pēcdzemdību periods

Lietojot 25 mg rilpivirīna vienu reizi dienā pretretrovīrusu terapijas shēmas ietvaros, kopējā rilpivirīna iedarbība grūtniecības laikā (līdzīgi kā 2. un 3. trimestrī) bija vājāka salīdzinājumā ar pēcdzemdību periodu. Nesaistītās, brīvās rilpivirīna frakcijas (t.i., aktīvās) iedarbības samazināšanās grūtniecības laikā bija mazāk izteikta nekā kopējās rilpivirīna iedarbības samazināšanās.

Sievietēm, kuras grūtniecības 2. trimestra laikā saņēma 25 mg rilpivirīna vienu reizi dienā, vidējās individuālās kopējā rilpivirīna C_{max} , AUC_{24h} un C_{min} vērtības bija attiecīgi par 21%, 29% un 35% mazākas, salīdzinot ar šīm pašām vērtībām pēcdzemdību periodā; grūtniecības 3. trimestrī C_{max} , AUC_{24h} un C_{min} vērtības bija attiecīgi par 20%, 31% un 42% mazākas, salīdzinot ar šīm pašām vērtībām pēcdzemdību periodā.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par emtricitabīna farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par rilpivirīna hidrohlorīda farmakoloģisko drošumu, zāļu sadalījumu, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti, toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam. Grauzējiem tika novērota aknu toksicitāte, kas bija saistīta ar aknu enzīmu inducēšanu. Suņiem tika novērota holestāzei līdzīga ietekme.

Rilpivirīna kancerogenitātes pētījumi ar pelēm un žurkām uzrādīja šīm sugām specifisku tumorogēno potenciālu, tomēr šie rezultāti cilvēkiem netiek atzīti par klīniski nozīmīgiem.

Tenofovīra alafenamīda neklīniskajos standartpētījumos ar žurkām un suņiem atklāts, ka primārie toksicitātes mērķorgāni ir kauli un nieres. Toksiskā ietekme uz kauliem tika novērota kā samazināts kaulu minerālvielu blīvums žurkām un suņiem, kad tenofovīra iedarbība bija vismaz četras reizes lielāka par to, kāda paredzama pēc Odefsey lietošanas. Suņiem pēc tenofovīra alafenamīda un

tenofovīra iedarbības, kas bija attiecīgi apmēram 4 līdz 17 reizes lielāka par to, kāda paredzama pēc Odefsey lietošanas, novēroja minimālu histiocītu infiltrāciju acīs.

Tenofovīra alafenamīdam netika konstatēta mutagenitāte vai klastogenitāte parastajos genotoksicitātes testos.

Tā kā pēc tenofovīra alafenamīda lietošanas tenofovīra iedarbība ir mazāka nekā pēc tenofovīra disoproksila fumarāta lietošanas, kancerogenitātes pētījumi un perinatālais un postnatālais pētījums ar žurkām veikts tikai ar tenofovīra disoproksila fumarātu. Standartpētījumos iegūtie dati par iespējamu kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkiem. Reproduktīvās toksicitātes pētījumi žurkām un trušiem neuzrādīja ietekmi uz pārošanās, auglības, grūsnības vai augļa parametriem. Tomēr perinatālās un postnatālās toksicitātes pētījumā tenofovīra disoproksila fumarāts mazināja mazuļu dzīvotspējas indeksu un ķermeņa masu, lietojot mātītēm toksiskas devas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Kroskarmelozes nātrija sāls
Laktoze (monohidrāta veidā)
Magnija stearāts
Mikrokristāliskā celuloze
Polisorbāts 20
Povidons

Apvalks

Makrogols
Polivinilspirts
Talks
Titāna dioksīds (E171)
Melnais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma. Uzglabāt cieši noslēgtā pudelē.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudele ar bērniem neatveramu polipropilēna aizdari ar vītņi, no iekšpuses klāta ar indukcijas aktivētu alumīnija folijas pārklājumu, satur 30 apvalkotās tabletes. Katrā pudelē ir silikagela mitruma absorbents un poliestera gredzens.

Pieejami šāda lieluma iepakojumi: kartona kastītes, kurās ir 1 pudele ar 30 apvalkotajām tabletēm un kartona kastītes, kurās ir 90 (3 pudeles x 30) apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Īrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2016. gada 21. jūnijā
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2021. gada 14. janvārī

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

{MM/GGGG}

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

MARĶĒJUMA TEKSTS UZ PUDELES UN KASTĪTES

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Odefsey 200 mg/25 mg/25 mg apvalkotās tabletes
emtricitabine/rilpivirine/tenofovir alafenamide

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 200 mg emtricitabīna, rilpivirīna hidrochlorīdu, kas atbilst 25 mg rilpivirīna, un tenofovīra alafenamīda fumarātu, kas atbilst 25 mg tenofovīra alafenamīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi (monohidrāta veidā). Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 apvalkotās tabletes

90 (3 pudeles x 30) apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma. **Uzglabāt cieši noslēgtā pudelē.**

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1112/001 30 apvalkotās tabletes
EU/1/16/1112/002 90 (3 pudeles x 30) apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Odefsey [tikai uz ārējā iepakojuma]

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators. [Tikai uz ārējā iepakojuma]

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC {numurs}
SN {numurs}
NN {numurs}
[Tikai uz ārējā iepakojuma]

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Odefsey 200 mg/25 mg/25 mg apvalkotās tabletes emtricitabine/rilpivirine/tenofovir alafenamide

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Odefsey un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Odefsey lietošanas
3. Kā lietot Odefsey
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Odefsey
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Odefsey un kādam nolūkam to lieto

Odefsey ir pretvīrusu līdzeklis, ko lieto **cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV)** infekcijas ārstēšanai. Tā ir viena tablete, kas satur trīs aktīvās vielas: **emtricitabīnu, rilpivirīnu un tenofovīra alafenamīdu.**

Katra no šīm aktīvajām vielām darbojas, traucējot enzīma, ko sauc par reverso transkriptāzi, normālo darbību, kas ir nozīmīga HIV-1 vīrusa vairošanās procesā.

Odefsey samazina HIV daudzumu Jūsu organismā. Tas uzlabos Jūsu imūno sistēmu un samazinās ar HIV infekciju saistīto slimību attīstības risku.

Odefsey lieto pieaugušie un pusaudži vecumā no 12 gadiem un ar ķermeņa masu vismaz 35 kg.

2. Kas Jums jāzina pirms Odefsey lietošanas

Nelietojiet Odefsey šādos gadījumos

- **ja Jums ir alerģija pret emtricitabīnu, rilpivirīnu, tenofovīra alafenamīdu vai kādu citu** (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- **Ja Jūs lietojat kādas no šīm zālēm:**
 - **karbamazepīns, okskarbazepīns, fenobarbitāls un fenitoīns** (zāles epilepsijas ārstēšanai un krampju novēršanai);
 - **rifabutīns, rifampicīns un rifapentīns** (lieto dažādu bakteriālu infekciju, piemēram, tuberkulozes, ārstēšanai);
 - **omeprazols, dekslansoprazols, lansoprazols, rabeprazols, pantoprazols un esomeprazols** (lieto kuņģa čūlu, grēmu un kuņģa skābes atvilkšanas novēršanai un ārstēšanai);
 - **deksametazons** (kortikosteroīds iekaisuma ārstēšanai un imūnās sistēmas nomākšanai), lietojot perorāli vai injekcijas veidā (izņemot kā vienu devu);
 - **zāles, kas satur asinszāli (*hypericum perforatum*)** (augu izcelsmes līdzeklis depresijas un trauksmes ārstēšanai).

→ Ja tas attiecas uz Jums, **nelietojiet Odefsey un nekavējoties pastāstiet ārstam.**

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Odefsey lietošanas laikā Jums jāatrodas ārsta uzraudzībā.

Ar šīm zālēm nevar izārstēt HIV infekciju. Lietojot Odefsey, Jums vēl aizvien var rasties infekcijas vai citas ar HIV infekciju saistītas slimības.

Pirms Odefsey lietošanas konsultējieties ar ārstu:

- **Ja Jums ir aknu darbības traucējumi vai iepriekš ir bijusi aknu slimība, tostarp hepatīts.** Pacientiem ar aknu slimību, tostarp hronisku B vai C hepatītu, kuri tiek ārstēti ar pretretrovīrusu zālēm, ir palielināts smagu un potenciāli letālu ar aknu darbību saistītu komplikāciju rašanās risks. Ja Jums ir B hepatīta infekcija, ārsts uzmanīgi apsvērs Jums piemērotāko ārstēšanas shēmu.
- **Ja Jums ir B hepatīta infekcija,** aknu problēmas pēc Odefsey lietošanas pārtraukšanas var pasliktināties. Ir svarīgi nepārtraukt Odefsey lietošanu, pirms esat konsultējies ar ārstu: skatīt 3. apakšpunktu „*Nepārtrauciet lietot Odefsey*”.
- Ja lietojat zāles, kas var izraisīt dzīvībai bīstamu, neregulāru sirdsdarbību (*torsades de pointes*).
- **Ja Jums ir bijusi nieru slimība vai ja, veicot pārbaudes, Jums ir konstatētas nieru problēmas.** Ārsts var nozīmēt asins analīzes, lai uzraudzītu Jūsu nieru darbību gan brīdī, kad ārstēšana ar Odefsey tiek uzsākta, gan tās gaitā.

Odefsey lietošanas laikā

Uzsākot Odefsey lietošanu, novērojiet, vai nerodas:

- iekaisuma vai infekcijas pazīmes;
- sāpes locītavās, stīvums vai kaulu problēmas.

→ **Ja novērojat kādus no šiem simptomiem, nekavējoties pastāstiet ārstam.** Vairāk informācijas skatīt 4. punktā „*Iespējamās blakusparādības*”.

Pastāv iespēja, ka, lietojot Odefsey ilgāku laika periodu, Jums varētu rasties nieru darbības traucējumi (skatīt *Brīdinājumi un piesardzība lietošanā*).

Bērni un pusaudži

Nedodiet šīs zāles bērniem līdz 11 gadu vecumam vai bērniem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 35 kg. Odefsey lietošana bērniem līdz 11 gadu vecumam vai bērniem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 35 kg, līdz šim nav pētīta.

Citas zāles un Odefsey

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Iespējama Odefsey mijiedarbība ar citām zālēm. Rezultātā var tikt ietekmēts Odefsey vai citu zāļu daudzums asinīs. Tas var traucēt normālu zāļu darbību vai pastiprināt blakusparādības. Dažos gadījumos ārstam var būt jāpielāgo deva vai jāpārbauda līmenis asinīs.

Nekādā gadījumā nelietojiet šīs zāles, ja lietojat Odefsey:

- **karbamazepīns, okskarbazepīns, fenobarbitāls un fenitoīns** (zāles epilepsijas ārstēšanai un krampju novēršanai);
- **rifabutīns, rifampicīns un rifapentīns** (lieto dažu bakteriālu infekciju, piemēram, tuberkulozes, ārstēšanai);

- **omeprazols, dekslansoprazols, lansoprazols, rabeprazols, pantoprazols un esomeprazols** (lieto kuņģa čūlu, grēmu un kuņģa skābes atvīļņa novēršanai un ārstēšanai);
- **deksametazons** (kortikosteroīds iekaisuma ārstēšanai un imūnās sistēmas nomākšanai), lietojot perorāli vai injekcijas veidā (izņemot kā vienu devu);
- **zāles, kas satur asinszāli (*hypericum perforatum*)** (augu izcelsmes līdzeklis depresijas un trauksmes ārstēšanai).

→ Ja Jūs lietojat kādas no šīm zālēm, **nelietojiet Odefsey un nekavējoties pastāstiet ārstam.**

Citi zāļu veidi

Konsultējieties ar ārstu, ja Jūs lietojat tālāk minētās zāles.

- **Jebkādas zāles, ko izmanto HIV ārstēšanai**
- **Jebkādas zāles, kas satur:**
 - tenofovīra alafenamīdu;
 - tenofovīra disoproksilu;
 - lamivudīnu;
 - adefovīra dipivoksilu;
- **Antibiotikas, ko izmanto bakteriālu infekciju ārstēšanai** un kuru sastāvā ir:
 - klaritromicīns;
 - eritromicīns.

Šīs zāles var palielināt rilpivirīna un tenofovīra alafenamīda (Odefsey sastāvdaļas) daudzumu asinīs. Ārsts nomainīs to pret citu līdzekli.
- **Pretsēnīšu zāles, ko izmanto sēnīšu infekciju ārstēšanai:**
 - ketoconazolu;
 - flukonazolu;
 - itrakonazolu;
 - posakonazolu;
 - vorikonazolu;

Šīs zāles var palielināt rilpivirīna un tenofovīra alafenamīda (Odefsey sastāvdaļas) daudzumu Jūsu asinīs. Ārsts nomainīs to pret citu līdzekli.
- **Zāles kuņģa čūlu, grēmu vai kuņģa skābes atvīļņa ārstēšanai, piemēram:**
 - **antacīdi** (alumīnija/magnija hidroksīds vai kalcija karbonāts);
 - **H₂-antagonisti** (famotidīns, cimetidīns, nizatidīns vai ranitidīns).

Šīs zāles var samazināt rilpivirīna (Odefsey sastāvdaļa) daudzumu asinīs. Ja Jūs lietojat kādas no šīm zālēm, ārsts nomainīs tās pret kādu citu līdzekli vai arī dos ieteikumus, kā un kad lietot šīs zāles.

 - **Ja lietojat antacīdu,** lietojiet to vismaz 2 stundas pirms vai vismaz 4 stundas pēc Odefsey.
 - **Ja lietojat H₂-antagonistu,** lietojiet to vismaz 12 stundas pirms vai vismaz 4 stundas pēc Odefsey. Ja Jūs lietojat Odefsey, H₂-antagonistus var lietot tikai reizi dienā. H₂-antagonistus nedrīkst lietot ārstēšanas shēmas, kas paredz lietošanu divas reizes dienā, ietvaros. Konsultējieties ar ārstu par alternatīvu ārstēšanas režīmu (skatīt punktu „Kā lietot Odefsey”).
- **Ciklosporīns,** zāles, ko lieto ķermeņa imūnās sistēmas stipruma mazināšanai: šīs zāles var palielināt rilpivirīna un tenofovīra alafenamīda (Odefsey sastāvdaļas) daudzumu Jūsu asinīs. Ārsts nomainīs to pret citu līdzekli.

- **Metadons**, zāles opiātu atkarības ārstēšanai, jo, iespējams, ārstam vajadzēs mainīt metadona devu.
- **Dabigatrāna eteksilāts**, zāles sirds slimību ārstēšanai, jo, iespējams, ārstam vajadzēs uzraudzīt šo zāļu līmeni Jūsu asinīs.

→ **Pastāstiet ārstam, ja lietojat jebkuras no šīm zālēm.** Nepārtrauciet ārstēšanu, nesazinoties ar ārstu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

- Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.
- Odefsey lietošanas laikā **izmantojiet efektīvu kontracepcijas metodi.**

Ja Jūs esat grūtniece, pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja Jūs esat lietojusi Odefsey grūtniecības laikā, Jūsu ārsts var pieprasīt veikt regulāras asins analīzes un citas diagnostiskas pārbaudes, lai uzraudzītu Jūsu bērna attīstību. Bērniem, kuru mātes grūtniecības laikā lietoja nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitorus (NRTI), ieguvums no aizsardzības pret HIV attaisno blakusparādību risku.

Nebarojiet bērnu ar krūti ārstēšanas ar Odefsey laikā. Tas ir tāpēc, ka dažas šo zāļu aktīvās vielas izdalās mātes pienā cilvēkiem.

Sievietēm ar HIV nav ieteicams barot bērnu ar krūti, jo bērnam ar mātes pienu var tikt nodota HIV infekcija.

Ja barojat bērnu ar krūti vai domājat par barošanu ar krūti, tas **pēc iespējas ātrāk ir jāapspriež** ar ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nevadiet transportlīdzekli un neapkalpojiet mehānismus, ja pēc šo zāļu lietošanas jūtaties noguris, miegains vai apreibis.

Odefsey satur laktozi un nātriju

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

→ Ja kāds no šiem punktiem attiecas uz Jums, **pirms Odefsey lietošanas konsultējieties ar ārstu.**

3. Kā lietot Odefsey

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā deva ir:

pieaugušajiem: viena tablete katru dienu kopā ar uzturu;

pusaudžiem, sākot no 12 gadu vecuma, ja viņu ķermeņa masa ir vismaz 35 kg: viena tablete katru dienu kopā ar uzturu.

Lai organismā iegūtu pareizo aktīvās vielas līmeni, ir svarīgi lietot Odefsey kopā ar uzturu. Uzturvielu dzērieni neaizstāj uzturu.

Rūgtās garšas dēļ ieteicams apvalkoto tableti nesakošļāt, nesasmalcināt un nesadalīt.

Ja lietojat antacīdu, tādu kā alumīnija/magnija hidroksīds vai kalcija karbonāts, lietojiet to vismaz 2 stundas pirms vai vismaz 4 stundas pēc Odefsey.

Ja lietojat H₂-antagonistu, tādu kā famotidīns, cimetidīns, nizatidīns vai ranitidīns, lietojiet to vismaz 12 stundas pirms vai vismaz 4 stundas pēc Odefsey. Ja Jūs lietojat Odefsey, H₂-antagonistus var lietot tikai reizi dienā. H₂-antagonistus nedrīkst lietot divreiz dienā. Konsultējieties ar ārstu par alternatīvu ārstēšanas shēmu.

Ja Jums tiek veikta dialīze, lietojiet Odefsey dienas devu pēc dialīzes procedūras beigām.

Ja esat lietojis Odefsey vairāk nekā noteikts

Ja nejauši esat lietojis Odefsey vairāk par ieteikto devu, Jūs esat pakļauts paaugstinātam šo zāļu iespējamo blakusparādību riskam (skatīt 4. punktu „Iespējamās blakusparādības”).

Nekavējoties sazinieties ar ārstu vai tuvāko ātrās palīdzības nodaļu. Saglabājiet vai paņemiet tablešu pudeli līdzī, tādējādi Jūs viegli varēsiet pastāstīt, kādas zāles esat lietojis.

Ja esat aizmirsis lietot Odefsey

Ir svarīgi, lai Jūs neizlaistu nevienu Odefsey devu.

Ja esat izlaidis Odefsey devu:

- **ja ievērojat to 12 stundu laikā** kopš iepļānotā Odefsey lietošanas laika, ieņemiet tableti, cik ātri vien iespējams. Vienmēr ieņemiet tableti kopā ar uzturu. Lietojiet nākamo devu, kā paredzēts;
- **ja ievērojat to pēc 12 stundām vai vēlāk** pēc iepļānotā Odefsey lietošanas laika, nelietojiet nokavēto devu. Nogaidiet un lietojiet nākamo devu kopā ar uzturu paredzētajā laikā.

Ja 4 stundu laikā pēc Odefsey lietošanas Jums sākas vemšana, lietojiet vēl vienu tableti kopā ar uzturu. **Ja vemšana sākas vairāk nekā 4 stundas pēc Odefsey lietošanas**, Jums nav jālieto vēl viena tablete līdz nākamajai regulāri iepļānotajai tabletei.

Nepārtrauciet lietot Odefsey

Nepārtrauciet Odefsey lietošanu, vispirms neapsprīžoties ar ārstu. Odefsey lietošanas pārtraukšana var nopietni ietekmēt Jūsu atbildes reakciju uz turpmāko ārstniecību. Ja kāda iemesla dēļ Odefsey lietošana tiek pārtraukta, pirms Odefsey tablešu lietošanas atsākšanas sazinieties ar ārstu.

Kad Jūsu rīcībā esošais Odefsey daudzums ir samazinājies, vērsieties pie ārsta vai farmaceita. Tas ir ļoti svarīgi, jo, pārtraucot zāļu lietošanu pat uz neilgu laika periodu, vīrusa iedarbība var pastiprināties. Šādā gadījumā slimību var būt grūtāk ārstēt.

Ja Jums ir gan HIV infekcija, gan B hepatīts, ir īpaši svarīgi, lai Jūs nepārtrauktu ārstēšanu ar Odefsey, pirms neesat konsultējies ar ārstu. Jums var būt jāveic asins analīzes vairākus mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas. Dažiem pacientiem ar progresējušu aknu slimību vai cirozi ārstēšanās pārtraukšana nav ieteicama, jo tā var pastiprināt hepatīta infekciju, kas var būt dzīvībai bīstami.

→ **Nekavējoties pastāstiet ārstam** par jauniem vai neparastiem simptomiem pēc ārstēšanas pārtraukšanas, it īpaši par simptomiem, ko Jūs saistāt ar B hepatīta infekciju.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Iespējamās blakusparādības: nekavējoties pastāstiet ārstam

- **Iekaisuma vai infekcijas pazīmes.** Dažiem pacientiem ar progresējošu HIV infekciju (AIDS) un oportūnistiskām infekcijām anamnēzē (infekcijas, kas attīstās cilvēkiem ar imūnās sistēmas nomākumu), var rasties iepriekšējo infekciju iekaisuma simptomi vai pazīmes drīz pēc HIV terapijas uzsākšanas. Uzskata, ka šos simptomus izraisa organisma imūnās atbildes reakcijas uzlabošanās, kas dod organismam iespēju cīnīties ar infekcijām, kas noritējušas bez redzamiem simptomiem.
- Uzsākot lietot zāles HIV infekcijas ārstēšanai, var rasties arī **autoimūni traucējumi**, kad imūnās sistēma uzbrūk organisma veselajiem audiem. Autoimūnie traucējumi var rasties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas. Vērojiet, vai neparādās kādi infekcijas simptomi vai citi simptomi, piemēram:
 - muskuļu vājums;
 - vājums, kas sākas plaukstās un pēdās un pārvietojas augšup pa ķermeni;
 - sirdsklauves, trīce vai hiperaktivitāte.

→ **Ja novērojat kādus no šiem simptomiem vai iekaisuma un infekcijas simptomus, nekavējoties pastāstiet ārstam.**

Ļoti bieži sastopamas blakusparādības

(var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- miega traucējumi (*bezmiegs*);
- galvassāpes;
- reibonis;
- slikta dūša (*nelabums*).

Analīzēs var konstatēt arī:

- paaugstinātu holesterīna un/vai aizkuņģa dziedzera amilāzes (gremošanas enzīma) līmeni asinīs;
- paaugstinātu aknu enzīmu līmeni asinīs.

Bieži sastopamas blakusparādības

(var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- samazināta ēstgriba;
- depresija;
- murgaini sapņi;
- miega traucējumi;
- nomākts garastāvoklis;
- miegainības sajūta (miegainība);
- nogurums;
- sāpes vēderā vai diskomforts;
- slikta pašsajūta (*vemšana*);
- uzpūšanās sajūta;
- sausuma sajūta mutē;
- gāzes (*vēdera pūšanās*);
- caureja;
- izsitumi.

Analīzēs var konstatēt arī:

- zemu leikocītu skaitu (samazināts leikocītu skaits var padarīt Jūs uzņēmīgāku pret infekciju);
- pazeminātu trombocītu (asins šūnas, kas palīdz asinīm sarecēt) skaitu asinīs;
- hemoglobīna līmeņa pazemināšanos asinīs;
- paaugstinātu taukskābju (*triglicerīdu*), bilirubīna vai lipāzes līmeni asinīs.

Retāk sastopamas blakusparādības

(var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- iekaisuma vai infekcijas pazīmes vai simptomi;
- zems sarkano asinsķermenīšu skaits (*anēmija*);
- smagas ādas reakcijas, tostarp izsitumi kopā ar drudzi, pietūkumu un aknu problēmām;
- gremošanas traucējumi, kas rada nepatīkamu sajūtu pēc ēšanas;
- sejas, lūpu, mēles vai rīkles pietūkums (*angioneirotiskā tūska*);
- nieze;
- nātrene (*urticaria*);
- sāpes locītavās (*artralģija*).

→ Ja kāda no šīm blakusparādībām pastiprinās, pastāstiet to ārstam.

Citas blakusparādības, ko var novērot HIV ārstēšanas laikā

Tālāk minēto blakusparādību biežums nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

- **Kaulu problēmas.** Dažiem pacientiem, kas lieto kombinētās pretretrovīrusu terapijas līdzekļus kā Odefsey, var attīstīties kaulu slimība, ko sauc par *osteonekrozi* (kaulaudu atmiršana, ko izraisa asinsapgādes zudums kaulā). Šo zāļu lietošana ilgāku laiku, kortikosteroīdu lietošana, alkohola lietošana, smags imūnās sistēmas nomākums un palielināts ķermeņa svars var būt daži no daudzajiem šīs slimības riska faktoriem. Osteonekrozes pazīmes ir:
 - locītavu stīvums;
 - smeldze un sāpes locītavās (īpaši gūžās, ceļos un plecos);
 - apgrūtinātas kustības.

→ Ja ievērojat kādu no šīm blakusparādībām, pastāstiet ārstam.

HIV infekcijas ārstēšanas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Tas daļēji tiek saistīts ar veselības atgūšanu un dzīvesveidu, bet lipīdu līmeņa izmaiņu gadījumā – dažreiz arī ar zālēm pret HIV. Jūsu ārsts veiks izmeklējumus, lai atklātu šīs izmaiņas.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Odefsey

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un pudeles pēc „Derīgs līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma. Uzglabāt cieši noslēgtā pudelē.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Odefsey satur

Aktīvās vielas ir emtricitabīns, rilpivirīns un tenofovīra alafenamīds. Katra Odefsey tablete satur 200 mg emtricitabīna, rilpivirīna hidrochlorīdu, kas atbilst 25 mg rilpivirīna, un tenofovīra alafenamīda fumarātu, kas atbilst 25 mg tenofovīra alafenamīda.

Citas sastāvdaļas ir

Tabletes kodols:

kroskarmelozes nātrija sāls, laktoze (monohidrāta veidā), magnija stearāts, mikrokristāliskā celuloze, polisorbāts 20, povidons.

Apvalks:

makrogols, polivinilspirts, talks, titāna dioksīds (E171), melnais dzelzs oksīds (E172).

Odefsey ārējais izskats un iepakojums

Odefsey ir pelēkas kapsulas formas apvalkotās tabletes ar iegravētu uzrakstu „GSI” vienā un numuru „255” otrā pusē. Odefsey ir pieejams pudelēs pa 30 tabletēm un pakās pa 3 pudelēm, katrā pa 30 tabletēm. Katrā pudelē ir silikagela mitruma absorbents, kam jāatrodas pudelē, lai aizsargātu tabletes. Silikagela mitruma absorbents atrodas atsevišķā paciņā vai skārda kārbīņā un to nedrīkst norīt.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Īrija

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta.

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<http://www.ema.europa.eu>