

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Odefsey 200 mg/25 mg/25 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką powlekana zawiera 200 mg emtrycytabiny, chlorowoderek ryłpiwiryny, co odpowiada 25 mg ryłpiwiryny oraz fumaran alafenamidu tenofowiru, co odpowiada 25 mg alafenamidu tenofowiru.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda tabletką zawiera 180,3 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletką powlekana.

Szara tabletką powlekana w kształcie kapsułki o wymiarach 15 mm × 7 mm z wytłoczonym oznakowaniem „GSI” na jednej stronie tabletki i z wytłoczoną liczbą „255” na drugiej stronie tabletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Odefsey jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych i młodzieży (w wieku 12 lat i starszych, o masie ciała co najmniej 35 kg) zakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności typu 1 (HIV-1) bez żadnej znanej mutacji związanej z opornością na klasę nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (ang. *non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor*, NNRTI), tenofowir lub emtrycytabinę oraz z mianem RNA HIV-1 $\leq 100\,000$ kopii/ml (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Terapia powinna być rozpoczęta przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu zakażenia HIV.

Dawkowanie

Należy przyjmować jedną tabletkę raz na dobę z pożywieniem (patrz punkt 5.2).

Jeżeli pacjent pominął dawkę produktu Odefsey i minęło mniej niż 12 godzin od zwykłej pory przyjmowania dawki, powinien jak najszybciej przyjąć produkt Odefsey z pożywieniem i powrócić do zwykłego schematu dawkowania. Jeżeli pacjent pominął dawkę produktu Odefsey i minęło więcej niż 12 godzin, nie powinien przyjmować pominiętej dawki i po prostu powrócić do zwykłego schematu dawkowania.

Jeśli w ciągu 4 godzin od przyjęcia produktu Odefsey u pacjenta wystąpiły wymioty, powinien on przyjąć kolejną tabletkę z pożywieniem. Jeśli wymioty wystąpią po upływie więcej niż 4 godzin od przyjęcia produktu Odefsey, nie jest konieczne przyjmowanie kolejnej dawki produktu Odefsey do czasu następnej regularnie zaplanowanej dawki.

Oсобы w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Odefsey u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

Niewydolność nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Odefsey u dorosłych i młodzieży (w wieku co najmniej 12 lat i o masie ciała co najmniej 35 kg) z oszacowanym klirensiem kreatyniny (CrCl) ≥ 30 ml/min. Należy przerwać podawania produktu Odefsey u pacjentów, u których w czasie leczenia oszacowany CrCl zmniejszy się poniżej 30 ml/min (patrz punkt 5.2).

Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Odefsey u dorosłych pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (oszacowany CrCl < 15 ml/min), przewlekle hemodializowanych; jednakże ogólnie należy unikać podawania produktu Odefsey u tych pacjentów, ale można go u nich stosować z zachowaniem ostrożności, jeśli uznano, że potencjalne korzyści przeważają nad możliwym ryzykiem (patrz punkty 4.4 i 5.2). W dniach wykonywania hemodializy, produkt Odefsey należy podawać po zakończeniu hemodializy.

Należy unikać podawania produktu Odefsey u pacjentów z oszacowanym CrCl w zakresie od ≥ 15 ml/min do < 30 ml/min lub < 15 ml/min, którzy nie są przewlekle hemodializowani, ponieważ nie ustalono bezpieczeństwa stosowania produktu Descovy w tych grupach pacjentów.

Brak dostępnych danych umożliwiających wydanie zaleceń dotyczących dawkowania u dzieci w wieku poniżej 18 lat ze schyłkową niewydolnością nerek.

Niewydolność wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Odefsey u pacjentów z lekką (stopień A według klasyfikacji Childa-Pugha) lub umiarkowaną (stopień B według klasyfikacji Childa-Pugha) niewydolnością wątroby. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Odefsey u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby. Produktu Odefsey nie badano u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (stopień C według klasyfikacji Childa-Pugha); z tego powodu nie zaleca się stosowania produktu Odefsey u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Odefsey u dzieci w wieku poniżej 12 lat lub o masie ciała < 35 kg. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Produkt Odefsey należy przyjmować doustnie, raz na dobę, z pożywieniem (patrz punkt 5.2). Z powodu gorzkiego smaku zalecane jest, aby tabletki powlekanej nie żuć, nie rozgniatać ani nie dzielić.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Produktu Odefsey nie należy podawać równocześnie z następującymi produktami leczniczymi, ponieważ może wystąpić znaczne zmniejszenie stężenia ryfpiwiryny w osoczu (z powodu indukcji enzymów cytochromu P450 [CYP]3A lub zwiększenia pH w żołądku), co może prowadzić do utraty działania terapeutycznego produktu Odefsey (patrz punkt 4.5):

- karbamazepina, okskarbazepina, fenobarbital, fenytoina;
- ryfabutyna, ryfampicyna i ryfapentyna;
- omeprazol, ezomeprazol, dekslanzoprazol, lanzoprazol, pantoprazol i rabeprazol;

- deksametazon (w postaci doustnej i parenteralnej), z wyjątkiem leczenia dawką pojedynczą;
- dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Niepowodzenie terapii przeciwwirusowej i rozwój oporności

Nie ma wystarczających danych dla uzasadnienia stosowania u pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia lekami z klasy NNRTI. Stosując produkt Odefsey należy kierować się wynikami testów oporności i (lub) danymi o wcześniejszej oporności (patrz punkt 5.1).

W zbiorczej analizie skuteczności z dwóch badań klinicznych fazy III (C209 [ECHO] i C215 [THRIVE]) prowadzonych przez 96 tygodni u dorosłych pacjentów leczonych emtrycytabiną/fumaranem dizoproksylu tenofowiru + ryłpiwiryną z początkowym mianem RNA HIV-1 > 100 000 kopii/ml odnotowano większe ryzyko niepowodzenia terapii przeciwwirusowej (17,6% w przypadku ryłpiwiryny *w porównaniu z* 7,6% w przypadku efawirenu) w porównaniu z pacjentami z początkowym mianem RNA HIV-1 ≤ 100 000 kopii/ml (5,9% w przypadku ryłpiwiryny *w porównaniu z* 2,4% w przypadku efawirenu). Częstość przypadków niepowodzenia terapii przeciwwirusowej u pacjentów leczonych emtrycytabiną/fumaranem dizoproksylu tenofowiru + ryłpiwiryną w 48. tygodniu i 96. tygodniu wyniosła odpowiednio 9,5% i 11,5%, natomiast w grupie leczonej emtrycytabiną/fumaranem dizoproksylu tenofowiru + efawirenzem wyniosła odpowiednio 4,2% i 5,1%. Różnica częstości występowania nowych przypadków niepowodzenia terapii przeciwwirusowej, wynikająca z analizy od 48. do 96. tygodnia między grupą z ryłpiwiryną a grupą z efawirenzem nie była istotna statystycznie. U pacjentów z początkowym mianem RNA HIV-1 > 100 000 kopii/ml, u których terapia przeciwwirusowa zakończyła się niepowodzeniem, odnotowano większy odsetek związanej z leczeniem oporności na klasę NNRTI. Oporność związana z lamiwudyną/emtrycytabiną wystąpiła u większej liczby pacjentów, u których niepowodzeniem zakończyło się przeciwwirusowe leczenie ryłpiwiryną, niż u pacjentów, u których do niepowodzenia doszło przy leczeniu efawirenzem (patrz punkt 5.1).

Wyniki dla młodzieży (w wieku od 12 do mniej niż 18 lat) w badaniu C213 były na ogół zgodne z tymi danymi (szczegóły podano w punkcie 5.1).

Wyłącznie młodzież w przypadku, której przewiduje się przestrzeganie zaleceń terapii przeciwwirusowej powinna być leczona ryłpiwiryną, ponieważ suboptymalne przestrzeganie zaleceń może prowadzić do rozwoju oporności i braku możliwości zastosowania dalszych opcji terapeutycznych.

Układ sercowo-naczyniowy

Stosowanie ryłpiwiryny w dawkach większych niż dawki terapeutyczne (75 mg raz na dobę i 300 mg raz na dobę) wiązało się z wydłużeniem odstępu QTc w elektrokardiogramie (EKG) (patrz punkty 4.5 i 4.9). Stosowanie ryłpiwiryny w zalecanej dawce 25 mg raz na dobę nie jest związane ze znaczącym klinicznie wpływem na QTc. Produkt Odefsey należy stosować ostrożnie podczas równoczesnego podawania z produktami leczniczymi o stwierdzonym ryzyku wywoływania częstoskurczu typu torsade de pointes.

Pacjenci zakażeni równocześnie HIV i wirusem zapalenia wątroby typu B lub C

Pacjenci z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C, którzy są leczeni przeciwwirusowo, są narażeni na zwiększone ryzyko ciężkich i mogących prowadzić do zgonu działań niepożądanych dotyczących wątroby.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Odefsey u pacjentów zakażonych równocześnie HIV-1 i wirusem zapalenia wątroby typu C (ang. *hepatitis C virus*, HCV).

Alafenamid tenofowiru wykazuje aktywność przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu B (ang. *hepatitis B virus*, HBV). Przerwanie stosowania produktu Odefsey u pacjentów zakażonych równocześnie HIV i HBV może się wiązać z ciężkim zaostrzeniem zapalenia wątroby. Pacjentów zakażonych równocześnie HIV i HBV, którzy przegrali stosowanie produktu Odefsey, należy ściśle monitorować zarówno pod względem stanu klinicznego, jak i wyników badań laboratoryjnych, przez co najmniej kilka miesięcy po zaprzestaniu leczenia.

Choroby wątroby

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Odefsey u pacjentów ze znaczącymi zaburzeniami czynności wątroby.

U pacjentów z uprzednio istniejącymi zaburzeniami czynności wątroby, w tym z przewlekłym czynnym zapaleniem wątroby, podczas skojarzonej terapii przeciwretrowirusowej (ang. *combination antiretroviral therapy*, CART) częściej występują nieprawidłowości czynności wątroby, dlatego też należy ich obserwować zgodnie ze standardowym postępowaniem. Jeśli u tych pacjentów wystąpią objawy świadczące o nasileniu choroby wątroby, należy rozważyć przerwanie lub zaprzestanie leczenia.

Masa ciała i parametry metaboliczne

Podczas leczenia przeciwretrowirusowego może wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Takie zmiany mogą być częściowo związane z opanowaniem choroby i stylem życia. W odniesieniu do lipidów w niektórych przypadkach istnieją dowody, że zmiany te wynikają z leczenia, podczas gdy w odniesieniu do zwiększenia masy ciała nie ma przekonujących dowodów na powiązanie z konkretnym leczeniem. W monitorowaniu stężenia lipidów i glukozy we krwi należy kierować się ustalonymi wytycznymi leczenia zakażenia HIV. Zaburzenia gospodarki lipidowej należy leczyć w klinicznie właściwy sposób.

Zaburzenia czynności mitochondriów po narażeniu w okresie życia płodowego

Analogi nukleozydów i nukleotydów mogą w różnym stopniu wpływać na czynność mitochondriów, co jest najwyraźniej widoczne w przypadku stawudyny, dydanozyny i zydowudyny. Zgłaszano występowanie zaburzeń czynności mitochondriów u niemowląt bez wykrywalnego HIV, narażonych w okresie życia płodowego i (lub) po urodzeniu na działanie analogów nukleozydów; dotyczyły one głównie schematów leczenia zawierających zydowudynę. Głównymi zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zaburzenia czynności układu krwiotwórczego (niedokrwistość, neutropenia) i zaburzenia metabolizmu (nadmiar mleczanów, zwiększone stężenie lipazy). Zaburzenia te często były przemijające. Rzadko zgłaszano ujawniające się z opóźnieniem zaburzenia neurologiczne (zwiększone napięcie mięśniowe, drgawki, zaburzenia zachowania). Obecnie nie wiadomo, czy takie zaburzenia neurologiczne są przemijające czy trwałe. Należy wziąć pod uwagę te wyniki w przypadku każdego dziecka narażonego w okresie życia płodowego na działanie analogów nukleozydów i nukleotydów, u którego występują ciężkie objawy kliniczne o nieznanym etiologii, a zwłaszcza stany neurologiczne. Powyższe wyniki nie mają wpływu na obecne krajowe zalecenia dotyczące stosowania u ciężarnych kobiet terapii przeciwretrowirusowej w celu zapobiegania wertykalnemu przenoszeniu HIV z matki na dziecko.

Zespół reaktywacji immunologicznej

U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem immunologicznym w czasie rozpoczynania CART może wystąpić reakcja zapalna na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne, powodująca wystąpienie ciężkich objawów klinicznych lub nasilenie objawów. Zwykle reakcje tego typu obserwowane są w ciągu kilku pierwszych tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia CART. Typowymi przykładami są: zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*. Wszystkie objawy stanu zapalnego są wskazaniem do przeprowadzenia oceny i zastosowania w razie konieczności odpowiedniego leczenia.

Podczas reaktywacji immunologicznej odnotowano również wystąpienie zaburzeń autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby), jednak zgłaszany czas do ich wystąpienia jest bardziej zmienny i zdarzenia te mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

Zakażenia oportunistyczne

U pacjentów przyjmujących produkt Odefsey wciąż mogą rozwijać się zakażenia oportunistyczne oraz inne powikłania zakażenia HIV. Dlatego tacy pacjenci powinni pozostawać pod ścisłą obserwacją kliniczną prowadzoną przez lekarzy mających doświadczenie w leczeniu chorób związanych z HIV.

Martwica kości

Mimo iż uważa się, że etiologia tego schorzenia jest wieloczynnikowa (związana ze stosowaniem glikokortykosteroidów, spożywaniem alkoholu, ciężką immunosupresją, podwyższonym wskaźnikiem masy ciała), odnotowano przypadki martwicy kości, zwłaszcza u pacjentów z zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV i (lub) poddanych długotrwałemu stosowaniu CART. Należy poradzić pacjentom, by zwrócili się do lekarza, jeśli odczuwają bóle w stawach, sztywność stawów lub trudności w poruszaniu się.

Nefrotoksyczność

Po wprowadzeniu do obrotu produktów leczniczych zawierających alafenamid tenofowiru u pacjentów stosujących te produkty zgłaszano przypadki zaburzenia czynności nerek, w tym ostrą niewydolność nerek i zaburzenia czynności kanalika bliższego. Nie można wykluczyć potencjalnego ryzyka nefrotoksyczności w wyniku przewlekłej ekspozycji na małe stężenia tenofowiru ze względu na podawanie alafenamidu tenofowiru (patrz punkt 5.3).

Zaleca się, aby u wszystkich pacjentów przed lub w momencie rozpoczęcia leczenia produktem Odefsey wykonać ocenę czynności nerek, a także, aby kontrolować tę czynność w trakcie leczenia stosownie do stanu klinicznego. U pacjentów, u których wystąpi kłócznie istotne zmniejszenie czynności nerek lub wystąpią dowody na zaburzenia czynności kanalika bliższego, należy rozważyć przerwanie leczenia produktem Odefsey.

Pacjenci ze schyłkową niewydolnością nerek, przewlekle hemodializowani

Ogólnie należy unikać podawania produktu Odefsey, jednakże można go stosować z zachowaniem ostrożności u osób dorosłych ze schyłkową niewydolnością nerek (oszacowany CrCl < 15 ml/min), przewlekle hemodializowanych, jeżeli potencjalne korzyści przeważają nad możliwym ryzykiem (patrz punkt 4.2). W badaniu emtrycytabiny + alafenamidu tenofowiru w skojarzeniu z elwitegrawirem + kobicystatem w postaci jednej tabletki (E/C/F/TAF) u pacjentów zakażonych HIV-1 ze schyłkową niewydolnością nerek (oszacowany CrCl < 15 ml/min), przewlekle hemodializowanych, skuteczność utrzymywała się przez 48 tygodni, jednakże ekspozycja na emtrycytabinę była znacznie większa niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Choć nie zidentyfikowano nowych problemów dotyczących bezpieczeństwa, to konsekwencje zwiększonego narażenia na emtrycytabinę pozostają niepewne (patrz punkty 4.8 i 5.2).

Ciąża

W czasie ciąży obserwowano mniejsze narażenia na ryłpiwirynę podawaną raz na dobę w dawce 25 mg. W badaniach fazy III (C209 i C215) mniejsze narażenie na ryłpiwirynę, podobne do stwierdzonego w czasie ciąży, wiązało się ze zwiększonym ryzykiem niepowodzenia terapii przeciwretrowirusowej, dlatego konieczne jest ściśle monitorowanie miana wirusa (patrz punkty 4.6, 5.1 i 5.2). Ewentualnie, można także rozważyć zmianę na inny schemat terapii przeciwretrowirusowej.

Równoczesne podawanie innych produktów leczniczych

Nie należy podawać niektórych produktów leczniczych równocześnie z produktem Odefsey (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Produktu Odefsey nie należy podawać równocześnie z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi (patrz punkt 4.5).

Produktu Odefsey nie należy podawać równocześnie z innymi produktami leczniczymi zawierającymi: alafenamid tenofowiru, lamiwudynę, dizoproksyl tenofowiru lub dipiwoksyl adefowiru (patrz punkt 4.5).

Substancje pomocnicze

Produkt Odefsey zawiera laktozę jednowodną. Tego produktu leczniczego nie należy stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Produkt zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkt Odefsey jest wskazany do stosowania jako pełny schemat leczenia zakażenia HIV-1 i nie należy podawać go równocześnie z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi. Dlatego nie podano informacji dotyczących interakcji lekowych z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi. Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Emtrycytabina

Przeprowadzone *in vitro* oraz kliniczne badania farmakokinetyczne interakcji lekowych wykazały, że możliwość wystąpienia interakcji emtrycytabiny z innymi produktami leczniczymi za pośrednictwem CYP jest niewielka. Równoczesne podawanie emtrycytabiny z produktami leczniczymi, które są eliminowane poprzez aktywne wydzielanie kanalikowe, może spowodować zwiększenie stężenia emtrycytabiny i (lub) równocześnie podawanego produktu leczniczego. Produkty lecznicze, które osłabiają czynność nerek, mogą spowodować zwiększenie stężenia emtrycytabiny.

Ryłpiwiryna

Ryłpiwiryna jest metabolizowana głównie przez CYP3A. Stąd produkty lecznicze indukujące lub hamujące CYP3A mogą wpływać na klirens ryłpiwiryny (patrz punkt 5.2). Ryłpiwiryna hamuje działanie glikoproteiny P (P-gp) w warunkach *in vitro* (stężenie hamujące 50% aktywności [IC₅₀] wynosi 9,2 μM). W badaniu klinicznym ryłpiwiryna nie wpływała znacząco na farmakokinetykę digoksyny. Dodatkowo w klinicznym badaniu interakcji lekowych z alafenamidem tenofowiru, który jest bardziej wrażliwy na hamowanie P-gp w jelitach, ryłpiwiryna nie wpływała na ekspozycję na alafenamid tenofowiru podczas równoczesnego podawania, co wskazuje, że ryłpiwiryna nie jest inhibitorem P-gp w warunkach *in vivo*.

Rylpiwiryna jest inhibitorem transportera MATE-2K w warunkach *in vitro* z $IC_{50} < 2,7$ nM. Znaczenie kliniczne tej obserwacji jest obecnie nieznanne.

Alafenamid tenofowiru

Alafenamid tenofowiru jest transportowany przez P-gp i białko oporności raka piersi (ang. *breast cancer resistance protein*, BCRP). Produkty lecznicze, które wpływają na aktywność P-gp i BCRP, mogą prowadzić do zmian we wchłanianiu alafenamidu tenofowiru (patrz tabela 1). Oczekuje się, że produkty lecznicze indukujące aktywność P-gp (np. ryfampicyna, ryfabutyna, karbamazepina, fenobarbital) będą zmniejszać wchłanianie alafenamidu tenofowiru, powodując zmniejszenie stężenia alafenamidu tenofowiru w osoczu, co może prowadzić do utraty terapeutycznego działania produktu Odefsey i rozwoju oporności. Oczekuje się, że równoczesne podawanie produktu Odefsey z innymi produktami leczniczymi hamującymi aktywność P-gp i BCRP (np. z ketokonazolem, flukonazolem, itrakonazolem, pozakonazolem, worykonazolem, cyklosporyną) będzie zwiększać wchłanianie alafenamidu tenofowiru i jego stężenie w osoczu. Na podstawie danych pochodzących z badania *in vitro* nie oczekuje się, że równoczesne podawanie alafenamidu tenofowiru i inhibitorów oksydazy ksantyny (np. febuksostatu) zwiększy ekspozycję ogólnoustrojową na tenofowir *in vivo*. Alafenamid tenofowiru nie jest inhibitorem CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ani CYP2D6 w warunkach *in vitro*. Alafenamid tenofowiru nie jest inhibitorem ani induktorem CYP3A w warunkach *in vivo*. Alafenamid tenofowiru jest substratem polipeptydów transportujących aniony organiczne (ang. *organic anion transporting polypeptide*, OATP) OATP1B1 i OATP1B3 w warunkach *in vitro*. Na dystrybucję alafenamidu tenofowiru w organizmie może wpływać aktywność OATP1B1 i OATP1B3.

Przeciwwskazanie do równoczesnego stosowania

Stwierdzono, że równoczesne podawanie produktu Odefsey i produktów leczniczych indukujących CYP3A zmniejsza stężenie rylpiwiryny w osoczu, co potencjalnie może prowadzić do utraty odpowiedzi wirusologicznej na produkt Odefsey (patrz punkt 4.3) i możliwego rozwoju oporności na rylpiwirynę i leki z klasy NNRTI.

Stwierdzono, że równoczesne podawanie produktu Odefsey z inhibitorami pompy protonowej zmniejsza stężenie rylpiwiryny w osoczu (z powodu zwiększenia pH w żołądku), co potencjalnie może prowadzić do utraty odpowiedzi wirusologicznej na produkt Odefsey (patrz punkt 4.3) i możliwego rozwoju oporności na rylpiwirynę i leki z klasy NNRTI.

Równoczesne stosowanie z zaleceniem zachowania ostrożności

Inhibitory enzymów CYP

Stwierdzono, że równoczesne podawanie produktu Odefsey z produktami leczniczymi hamującymi aktywność enzymu CYP3A zwiększa stężenie rylpiwiryny w osoczu.

Produkty lecznicze wydłużające QT

Produkt Odefsey należy stosować z ostrożnością podczas równoczesnego podawania z produktem leczniczym o stwierdzonym ryzyku wywołania częstoskurczu typu torsade de pointes (patrz punkt 4.4).

Inne interakcje

Alafenamid tenofowiru nie jest inhibitorem ludzkiej glukuronylotransferazy urydynodifosforanu (UGT) 1A1 w warunkach *in vitro*. Nie wiadomo, czy emtrycytabina lub alafenamid tenofowiru są inhibitorami innych enzymów z grupy UGT. Emtrycytabina nie hamowała reakcji glukuronidacji nieswoistego substratu UGT w warunkach *in vitro*.

Poniżej w tabeli 1 wymieniono interakcje zachodzące między produktem Odefsey lub jego składnikami a równocześnie podawanymi produktami leczniczymi (zwiększenie stężenia oznaczono jako „↑”, zmniejszenie stężenia jako „↓” i brak zmiany stężenia jako „↔”).

Tabela 1: Interakcje między produktem Odefsey lub jego poszczególnymi składnikami a innymi produktami leczniczymi

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia produktów leczniczych. Średnia procentowa zmiana wartości AUC, C _{max} , C _{min}	Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania z produktem Odefsey
LEKI PRZECIWZAKAŹNE		
Leki przeciwgrzybicze		
Ketokonazol (400 mg raz na dobę)/rylpiwiryna ¹	<p>Ketokonazol: AUC: ↓ 24% C_{min}: ↓ 66% C_{max}: ↔</p> <p>Rylpiwiryna: AUC: ↑ 49% C_{min}: ↑ 76% C_{max}: ↑ 30% Hamowanie CYP3A</p> <p><i>Oczekiwane:</i> Alafenamid tenofowiru: AUC: ↑ C_{max}: ↑ Hamowanie P-gp</p> <p>Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z alafenamidem tenofowiru. Oczekuje się, że równoczesne podawanie ketokonazolu będzie zwiększać stężenie alafenamidu tenofowiru w osoczu (hamowanie P-gp).</p>	Nie zaleca się równoczesnego podawania.
Flukonazol Itrakonazol Pozakonazol Worykonazol	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z żadnym ze składników produktu Odefsey. Oczekuje się, że równoczesne podawanie tych leków przeciwgrzybiczych będzie zwiększać stężenia rylpiwiryny w osoczu (hamowanie CYP3A) i alafenamidu tenofowiru (hamowanie P-gp).	Nie zaleca się równoczesnego podawania.

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia produktów leczniczych. Średnia procentowa zmiana wartości AUC, C _{max} , C _{min}	Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania z produktem Odefsey
Leki przeciwprątkowe		
Ryfampicyna/rylpiwiryna	<p>Ryfampicyna: AUC: ↔ C_{min}: nd. C_{max}: ↔</p> <p>25-dezacetylo-ryfampicyna: AUC: ↓ 9% C_{min}: nd. C_{max}: ↔</p> <p>Rylpiwiryna: AUC: ↓ 80% C_{min}: ↓ 89% C_{max}: ↓ 69% Indukcja CYP3A</p> <p><i>Oczekiwane:</i> Alafenamid tenofowiru: AUC: ↓ C_{max}: ↓ Indukcja P-gp</p> <p>Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z alafenamidem tenofowiru. Równoczesne podawanie prawdopodobnie powoduje znaczące zmniejszenie stężenia alafenamidu tenofowiru w osoczu (indukcja P-gp).</p>	Równoczesne podawanie jest przeciwwskazane.
Ryfapentyna	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z żadnym ze składników produktu Odefsey. Równoczesne podawanie prawdopodobnie powoduje znaczące zmniejszenia stężenia rylpiwiryny w osoczu (indukcja CYP3A) i alafenamidu tenofowiru (indukcja P-gp).	Równoczesne podawanie jest przeciwwskazane.

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia produktów leczniczych. Średnia procentowa zmiana wartości AUC, C _{max} , C _{min}	Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania z produktem Odefsey
<p>Ryfabutyna (300 mg raz na dobę)/rylpiwiryna¹</p> <p>Ryfabutyna (300 mg raz na dobę)/rylpiwiryna</p>	<p>Ryfabutyna: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>25-O-dezacetylo-ryfabutyna: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Rylpiwiryna: AUC: ↓ 42% C_{min}: ↓ 48% C_{max}: ↓ 31% Indukcja CYP3A</p> <p><i>Oczekiwane:</i> Alafenamid tenofowiru: AUC: ↓ C_{max}: ↓ Indukcja P-gp Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z alafenamidem tenofowiru. Równoczesne podawanie prawdopodobnie powoduje znaczące zmniejszenie stężenia alafenamidu tenofowiru w osoczu (indukcja P-gp).</p>	<p>Równoczesne podawanie jest przeciwwskazane.</p>
Antybiotyki makrolidowe		
<p>Klarytromycyna Erytromycyna</p>	<p>Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z żadnym ze składników produktu Odefsey. Skojarzenie produktu Odefsey z tymi antybiotykami makrolidowymi może spowodować zwiększenie stężenia rylpiwiryny (hamowanie CYP3A) i alafenamidu tenofowiru (hamowanie P-gp) w osoczu.</p>	<p>Nie zaleca się równoczesnego podawania.</p>
Leki przeciwwirusowe		
<p>Ledipaswir/sofosbuwir (90 mg/400 mg raz na dobę)/rylpiwiryna</p>	<p>Ledipaswir: AUC: ↑ 2% C_{min}: ↑ 2% C_{max}: ↑ 1%</p> <p>Sofosbuwir: AUC: ↑ 5% C_{max}: ↓ 4%</p> <p>Metabolit sofosbuwiru GS-331007: AUC: ↑ 8% C_{min}: ↑ 10% C_{max}: ↑ 8%</p> <p>Rylpiwiryna: AUC: ↓ 5% C_{min}: ↓ 7% C_{max}: ↓ 3%</p>	<p>Nie jest konieczne dostosowanie dawki.</p>
<p>Ledipaswir/sofosbuwir (90 mg/400 mg raz na dobę)/alafenamid tenofowiru</p>	<p>Alafenamid tenofowiru: AUC: ↑ 32% C_{max}: ↑ 3%</p>	

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia produktów leczniczych. Średnia procentowa zmiana wartości AUC, C _{max} , C _{min}	Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania z produktem Odefsey
Sofosbuwir/welpataswir (400 mg/100 mg raz na dobę)/rylpiwiryna ²	<p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Metabolit sofosbuwiru GS-331007: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Welpataswir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Rylpiwiryna: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p>	Nie jest konieczne dostosowanie dawki.
Sofosbuwir/welpataswir/woksylaprewir (400 mg/100 mg/100 mg + 100 mg raz na dobę) ³ / emtrycytabina/rylpiwiryna/ alafenamid tenofowiru (200 mg/25 mg/25 mg raz na dobę)	<p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C_{min}: nd. C_{max}: ↔</p> <p>Metabolit sofosbuwiru GS-331007: AUC: ↔ C_{min}: nd. C_{max}: ↔</p> <p>Welpataswir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Woksylaprewir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Rylpiwiryna: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Alafenamid tenofowiru: AUC: ↑ 52% C_{min}: nd. C_{max}: ↑ 32%</p>	Nie jest konieczne dostosowanie dawki.

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia produktów leczniczych. Średnia procentowa zmiana wartości AUC, C _{max} , C _{min}	Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania z produktem Odefsey
Sofosbuwir (400 mg raz na dobę)/rylpiwiryna (25 mg raz na dobę)	Sofosbuwir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 21% Metabolit sofosbuwiru GS-331007: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Rylpiwiryna: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Nie jest konieczne dostosowanie dawki.
LEKI PRZECIWDRGAWKOWE		
Karbamazepina Okskarbazepina Fenobarbital Fenytoina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z żadnym ze składników produktu Odefsey. Równoczesne podawanie może powodować znaczące zmniejszenie stężenia rylpiwiryny (indukcja CYP3A) i alafenamidu tenofowiru (indukcja P-gp) w osoczu.	Równoczesne podawanie jest przeciwwskazane.
GLIKOKORTYKOSTEROIDY		
Deksametazon (ogólnoustrojowo, z wyjątkiem stosowania dawki pojedynczej)	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z żadnym ze składników produktu Odefsey. Oczekuje się znaczącego, zależnego od dawki zmniejszenia stężenia rylpiwiryny w osoczu (indukcja CYP3A).	Równoczesne podawanie jest przeciwwskazane.
INHIBITORY POMPY PROTONOWEJ		
Omeprazol (20 mg raz na dobę)/rylpiwiryna ¹	Omeprazol: AUC: ↓ 14% C _{min} : nd. C _{max} : ↓ 14% Rylpiwiryna: AUC: ↓ 40% C _{min} : ↓ 33% C _{max} : ↓ 40% Zmniejszone wchłanianie, zwiększenie pH w żołądku	Równoczesne podawanie jest przeciwwskazane.
Lanzoprazol Rabeprazol Pantoprazol Ezomeprazol Dekslanzoprazol	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z żadnym ze składników produktu Odefsey. Oczekuje się znaczącego zmniejszenia stężenia rylpiwiryny w osoczu (zmniejszone wchłanianie, zwiększenie pH w żołądku).	Równoczesne podawanie jest przeciwwskazane.
PRODUKTY ZIOŁOWE		
Dziurawiec zwyczajny (<i>Hypericum perforatum</i>)	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z żadnym ze składników produktu Odefsey. Równoczesne podawanie może powodować znaczące zmniejszenie stężenia rylpiwiryny (indukcja CYP3A) i alafenamidu tenofowiru (indukcja P-gp) w osoczu.	Równoczesne podawanie jest przeciwwskazane.

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia produktów leczniczych. Średnia procentowa zmiana wartości AUC, C _{max} , C _{min}	Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania z produktem Odefsey
ANTAGONIŚCI RECEPTORA H₂		
Famotydyna (pojedyncza dawka 40 mg przyjmowana 12 godzin przed ryłpiwiryną)/ryłpiwiryna ¹	Ryłpiwiryna: AUC: ↓ 9% C _{min} : nd. C _{max} : ↔	Należy stosować wyłącznie takie leki z grupy antagonistów receptora H ₂ , które można podawać w dawce raz na dobę. Należy zachować ścisły schemat dawkowania, przyjmując leki z grupy antagonistów receptora H ₂ co najmniej 12 godzin przed przyjęciem lub co najmniej 4 godziny po przyjęciu produktu Odefsey.
Famotydyna (pojedyncza dawka 40 mg przyjmowana 2 godziny przed ryłpiwiryną)/ryłpiwiryna ¹	Ryłpiwiryna: AUC: ↓ 76% C _{min} : nd. C _{max} : ↓ 85% Zmniejszone wchłanianie, zwiększenie pH w żołądku	
Famotydyna (pojedyncza dawka 40 mg przyjmowana 4 godziny po ryłpiwirynie)/ryłpiwiryna ¹	Ryłpiwiryna: AUC: ↑ 13% C _{min} : nd. C _{max} : ↑ 21%	
Cymetydyna Nizatydyna Ranitydyna	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z żadnym ze składników produktu Odefsey. Równoczesne podawanie może spowodować znaczące zmniejszenie stężenia ryłpiwiryny w osoczu (zmniejszone wchłanianie, zwiększenie pH w żołądku).	
LEKI ZOBOJĘTNIAJĄCE SOK ŻOŁĄDKOWY		
Leki zobojętniające sok żołądkowy (np. wodorotlenek glinu lub magnezu, węglan wapnia)	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z żadnym ze składników produktu Odefsey. Równoczesne podawanie może spowodować znaczące zmniejszenie stężenia ryłpiwiryny w osoczu (zmniejszone wchłanianie, zwiększenie pH w żołądku).	Leki zobojętniające sok żołądkowy należy podawać albo co najmniej 2 godziny przed przyjęciem, albo co najmniej 4 godziny po przyjęciu produktu Odefsey.

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia produktów leczniczych. Średnia procentowa zmiana wartości AUC, C _{max} , C _{min}	Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania z produktem Odefsey
DOUSTNE ŚRODKI ANTYKONCEPCYJNE		
<p>Etynyloestradiol (0,035 mg raz na dobę)/rylpiwiryna</p> <p>Noretynndron (1 mg raz na dobę)/rylpiwiryna</p>	<p>Etynyloestradiol: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↑ 17%</p> <p>Noretynndron: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Rylpiwiryna: AUC: ↔* C_{min}: ↔* C_{max}: ↔* * Na podstawie historycznych danych kontrolnych</p>	Nie jest konieczne dostosowanie dawki.
<p>Norgestymat (0,180/0,215/0,250 mg raz na dobę), etynyloestradiol (0,025 mg raz na dobę), emtrycytabina/alafenamid tenofowiru (200/25 mg raz na dobę)</p>	<p>Norelgestromin: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Norgestrel: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Etynyloestradiol: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p>	Nie jest konieczne dostosowanie dawki.
OPIOIDOWE LEKI PRZECIWBÓLOWE		
<p>Metadon (60-100 mg raz na dobę, dawka dobierana indywidualnie)/rylpiwiryna</p>	<p>R(-) metadon: AUC: ↓ 16% C_{min}: ↓ 22% C_{max}: ↓ 14%</p> <p>S(+) metadon: AUC: ↓ 16% C_{min}: ↓ 21% C_{max}: ↓ 13%</p> <p>Rylpiwiryna: AUC: ↔* C_{min}: ↔* C_{max}: ↔* * Na podstawie historycznych danych kontrolnych</p>	<p>Nie jest konieczne dostosowanie dawki.</p> <p>Zaleca się monitorowanie kliniczne, ponieważ u niektórych pacjentów konieczne może być dostosowanie podtrzymującego leczenia metadonem.</p>

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia produktów leczniczych. Średnia procentowa zmiana wartości AUC, C _{max} , C _{min}	Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania z produktem Odefsey
LEKI PRZECIWBÓŁOWE		
Paracetamol (pojedyncza dawka 500 mg)/rylpiwiryna ¹	Paracetamol: AUC: ↔ C _{min} : nd. C _{max} : ↔ Rylpiwiryna: AUC: ↔ C _{min} : ↑ 26% C _{max} : ↔	Nie jest konieczne dostosowanie dawki.
LEKI PRZECIWARYTMICZNE		
Digoksyna/rylpiwiryna	Digoksyna: AUC: ↔ C _{min} : nd. C _{max} : ↔	Nie jest konieczne dostosowanie dawki.
LEKI PRZECIWZAKRZEPOWE		
Eteksylan dabigatranu	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z żadnym ze składników produktu Odefsey. Nie można wykluczyć ryzyka zwiększenia stężenia dabigatranu w osoczu (hamowanie P-gp w jelitach)	Należy zachować ostrożność podczas równoczesnego podawania.
LEKI IMMUNOSUPRESYJNE		
Cyklosporyna	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z żadnym ze składników produktu Odefsey. Oczekuje się, że równoczesne podawanie cyklosporyny będzie zwiększać stężenie rylpiwiryny (hamowanie CYP3A) i alafenamidu tenofowiru (hamowanie P-gp) w osoczu.	Nie zaleca się równoczesnego podawania.
LEKI PRZECIWCUKRZYCOWE		
Metformina (pojedyncza dawka 850 mg)/rylpiwiryna	Metformina: AUC: ↔ C _{min} : nd. C _{max} : ↔	Nie jest konieczne dostosowanie dawki.
INHIBITORY REDUKTAZY HMG-CoA		
Atorwastatyna (40 mg raz na dobę)/rylpiwiryna ¹	Atorwastatyna: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 15% C _{max} : ↑ 35% Rylpiwiryna: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↓ 9%	Nie jest konieczne dostosowanie dawki.

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia produktów leczniczych. Średnia procentowa zmiana wartości AUC, C _{max} , C _{min}	Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania z produktem Odefsey
INHIBITORY FOSFODIESTERAZY TYPU 5 (PDE-5)		
Sildenafil (pojedyncza dawka 50 mg)/rylpiwiryna ¹	Sildenafil: AUC: ↔ C _{min} : nd. C _{max} : ↔ Rylpiwiryna: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Nie jest konieczne dostosowanie dawki.
Wardenafil Tadalafil	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z żadnym ze składników produktu Odefsey. Są to produkty lecznicze należące do klasy, w której można przewidywać podobne interakcje.	Nie jest konieczne dostosowanie dawki.
LEKI NASENNE I (LUB) USPOKAJAJĄCE		
Midazolam (2,5 mg doustnie, dawka pojedyncza)/ alafenamid tenofowiru	Midazolam: AUC: ↑ 12% C _{min} : nd. C _{max} : ↑ 2%	Nie jest konieczne dostosowanie dawki.
Midazolam (1 mg dożylnie, dawka pojedyncza)/ alafenamid tenofowiru	Midazolam: AUC: ↑ 8% C _{min} : nd. C _{max} : ↓ 1%	

nd. = nie dotyczy

- 1 To badanie interakcji przeprowadzono z zastosowaniem dawki większej niż zalecana dawka chlorowodoru rylpiwiryny w celu oceny maksymalnego wpływu na równocześnie podawany produkt leczniczy. Zalecenia dotyczące dawkowania mają zastosowanie dla zalecanej dawki rylpiwiryny 25 mg raz na dobę.
- 2 Badanie przeprowadzane z zastosowaniem emtrycytabiny/rylpiwiryny/fumaranu dizoproksylu tenofowiru w postaci jednej tabletki.
- 3 Badanie przeprowadzone z wykorzystaniem dodatkowej dawki woksylaprewiru 100 mg w celu osiągnięcia ekspozycji na woksylaprewir oczekiwanych u pacjentów zakażonych HCV.

Badania przeprowadzone z innymi produktami leczniczymi

Na podstawie badań dotyczących interakcji lekowych prowadzonych ze składnikami produktu Odefsey nie oczekuje się klinicznie znaczących interakcji podczas stosowania produktu Odefsey w skojarzeniu z następującymi produktami leczniczymi: buprenorfina, nalokson i norbuprenorfina.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym, antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Podczas stosowania produktu Odefsey należy stosować skuteczną metodę antykoncepcji.

Ciąża

Nie przeprowadzono odpowiednich i dobrze kontrolowanych badań produktu Odefsey lub jego składników u kobiet w okresie ciąży.

Istnieją tylko ograniczone dane (mniej niż 300 kobiet w ciąży) dotyczące stosowania alafenamidu tenofowiru u kobiet w okresie ciąży. Umiarkowana ilość danych (od 300 do 1000 kobiet w ciąży) wskazuje, że rylpiwiryna nie wywołuje wad rozwojowych ani nie działa szkodliwie na płód i (lub) noworodka (patrz punkty 4.4, 5.1 i 5.2). W czasie ciąży obserwowano mniejsze narażenia na rylpiwirynę, dlatego konieczne jest ściśle monitorowanie miana wirusa. Dane otrzymane z dużej

liczby (ponad 1000 kobiet w ciąży) zastosowań produktu w okresie ciąży wskazują, że emtrycytabina nie wywołuje wad rozwojowych i nie działa szkodliwie na płód i (lub) noworodka.

Badania na zwierzętach nie wskazują na istnienie bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu składników produktu Odefsey na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Produkt Odefsey w ciąży należy stosować wyłącznie, gdy potencjalne korzyści przeważają możliwe zagrożenie dla płodu.

Karmienie piersią

Emtrycytabina przenika do mleka ludzkiego. Nie wiadomo, czy ryłpiwiryna lub alafenamid tenofowiru przenikają do mleka ludzkiego. W badaniach na zwierzętach wykazano, że tenofowiru przenika do mleka. Ryłpiwiryna przenika do mleka samic szczurów.

Brak wystarczających danych dotyczących wpływu wszystkich składników produktu Odefsey na organizm noworodków i (lub) dzieci.

Ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych u niemowląt karmionych piersią, kobiety należy poinstruować, aby nie karmiły piersią jeśli przyjmują produkt Odefsey.

W celu uniknięcia przeniesienia wirusa HIV na niemowlę zaleca się, by kobiety zakażone wirusem HIV nie karmiły niemowląt piersią.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu produktu Odefsey na płodność u ludzi. W badaniach na zwierzętach nie stwierdzono szkodliwego wpływu emtrycytabiny, chlorowodoru ryłpiwiryny lub alafenamidu tenofowiru na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Odefsey może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy poinformować pacjentów, że podczas leczenia składnikami produktu Odefsey zgłaszano przypadki zmęczenia, zawrotów głowy i senności (patrz punkt 4.8). Należy wziąć to pod uwagę oceniając zdolności pacjenta do prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w badaniach klinicznych prowadzonych u dotychczas nieleczonych pacjentów otrzymujących emtrycytabinę + alafenamid tenofowiru w skojarzeniu z elwitegrawirem + kobicystatem były nudności (11%), biegunka (7%) i ból głowy (6%). Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w badaniach klinicznych obejmujących dotychczas nieleczonych pacjentów przyjmujących chlorowodorek ryłpiwiryny w skojarzeniu z emtrycytabiną + fumaranem dizoproksylu tenofowiru były nudności (9%), zawroty głowy (8%), niezwykle sny (8%), ból głowy (6%), biegunka (5%) i bezsenność (5%).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Ocena działań niepożądanych opiera się na danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania uzyskanych ze wszystkich badań fazy II i III, w których pacjenci otrzymywali emtrycytabinę + alafenamid tenofowiru podawane z elwitegrawirem + kobicystatem w postaci jednej tabletki, na zbiorczych danych od pacjentów, którzy otrzymywali ryłpiwirynę w dawce 25 mg raz na dobę w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi, uczestniczących w kontrolowanych badaniach TMC278-C209 i TMC278-C215, pacjentów, którzy otrzymywali produkt Odefsey

w badaniach GS-US-366-1216 i GS-US-366-1160, oraz na danych po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Działania niepożądane w tabeli 2 są wymienione według klasyfikacji układów i narządów oraz największej częstości występowania. Częstości występowania określone są w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) lub niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$).

Tabela 2: Tabela zestawienia działań niepożądanych

Częstość występowania	Działanie niepożądane
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	
Często:	zmniejszona liczba białych krwinek ¹ , zmniejszone stężenie hemoglobiny ¹ , zmniejszona liczba płytek krwi ¹
Niezbyt często:	niedokrwistość ²
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	
Niezbyt często:	zespół reaktywacji immunologicznej ¹
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	
Bardzo często:	zwiększone stężenie cholesterolu całkowitego (na czczo) ¹ , zwiększone stężenie cholesterolu LDL (na czczo) ¹
Często:	zmniejszone łaknienie ¹ , zwiększone stężenie triglicerydów (na czczo) ¹
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	
Bardzo często:	bezsenna ¹
Często:	depresja ¹ , niezwykle sny ^{1,3} , zaburzenia snu ¹ , pogorszenie nastroju ¹
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
Bardzo często:	ból głowy ^{1,3} , zawroty głowy ^{1,3}
Często:	senność ¹
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	
Bardzo często:	nudności ^{1,3} , zwiększona aktywność amylazy trzustkowej ¹
Często:	ból w jamie brzusznej ^{1,3} , wymioty ^{1,3} , zwiększona aktywność lipazy ¹ , dyskomfort w jamie brzusznej ¹ , uczucie suchości w jamie ustnej ¹ , wzdęcia ³ , biegunka ³
Niezbyt często:	niestrawność ³
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	
Bardzo często:	zwiększona aktywność aminotransferaz (AspAT i (lub) AlAT) ¹
Często:	zwiększone stężenie bilirubiny ¹
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	
Często:	wysypka ^{1,3}
Niezbyt często:	ciężkie reakcje skórne z objawami ogólnoustrojowymi ⁴ , obrzęk naczynioruchowy ^{5,6} , świąd ³ , pokrzywka ⁶
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	
Niezbyt często:	ból stawów ³
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	
Często:	zmęczenie ^{1,3}

1 Działania niepożądane stwierdzone w badaniach klinicznych nad ryłpiwiryną.

2 To działanie niepożądane nie było obserwowane podczas badań III fazy dotyczących stosowania emtrycytabiny + alafenamidu tenofowiru w skojarzeniu z elwitegrawirem + kobicystatem, lub podczas badań III fazy produktu Odefsey, ale zostało odnotowane w badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu produktu do obrotu dla emtrycytabiny stosowanej z innymi lekami przeciwretrowirusowymi.

3 Działania niepożądane stwierdzone w badaniach klinicznych z produktami zawierającymi emtrycytabinę + alafenamid tenofowiru.

4 Działanie niepożądane stwierdzone dla emtrycytabiny/ryłpiwiryny/fumaranu dizoproksylu tenofowiru po wprowadzeniu do obrotu.

5 To działanie niepożądane zostało odnotowane dla produktów zawierających emtrycytabinę po wprowadzeniu do obrotu.

6 To działanie niepożądane zostało odnotowane dla produktów zawierających alafenamid tenofowiru po wprowadzeniu do obrotu.

Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych:

Zmiany stężenia kreatyniny w surowicy dla schematów zawierających ryłpiwirynę

Zbiórce dane z badań III fazy TMC278-C209 i TMC278-C215 prowadzonych u dotychczas nieleczonych pacjentów wykazują też, że stężenie kreatyniny w surowicy zwiększyło się, a oszacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. *estimated glomerular filtration rate*,

eGFR) zmniejszał się w ciągu 96 tygodni leczenia ryłpiwiryną. Większa część tego zwiększenia stężenia kreatyniny i zmniejszenia eGFR wystąpiła w ciągu pierwszych czterech tygodni leczenia. W ciągu 96 tygodni leczenia ryłpiwiryną stwierdzono średnie zmiany wynoszące 0,1 mg/dl (zakres: od -0,3 mg/dl do 0,6 mg/dl) dla kreatyniny i -13,3 ml/min/1,73 m² (zakres: od -63,7 ml/min/1,73 m² do 40,1 ml/min/1,73 m²) dla eGFR. U pacjentów, którzy rozpoczęli udział w tych badaniach, z lekką lub umiarkowaną niewydolnością nerek, stwierdzono zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy podobne do występującego u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Zwiększone wartości nie odzwierciedlały zmiany w rzeczywistym współczynniku przesączania kłębuszkowego (GFR).

Zmiany wyników badań laboratoryjnych dotyczących lipidów

W badaniach, które prowadzono u dotychczas nieleczonych pacjentów, otrzymujących emtrycyabinę + alafenamid tenofowiru (FTC + TAF) lub emtrycyabinę + fumaran dizoproksylu tenofowiru (FTC + TDF), obydwa schematy podawano z elwitegrawirem + kobicystatem w postaci tabletki złożonej zawierającej stałe dawki, w obu leczonych grupach w 144. tygodniu odnotowano zwiększenie w stosunku do wartości początkowych następujących parametrów lipidowych mierzonych na czczo: stężenie cholesterolu całkowitego, bezpośredniego cholesterolu transportowanego przez lipoproteinę niskiej gęstości (ang. *low density lipoprotein*, LDL) i lipoproteinę wysokiej gęstości (ang. *high density lipoprotein*, HDL) oraz triglicerydów. Mediana zwiększenia tych parametrów w stosunku do wartości początkowych była większa u pacjentów otrzymujących FTC + TAF niż u pacjentów otrzymujących FTC + TDF ($p < 0,001$ dla różnicy między grupami terapeutycznymi w zakresie stężenia cholesterolu całkowitego, bezpośredniego cholesterolu LDL i HDL oraz triglicerydów na czczo). Mediana (zakres od 1. do 3. kwartyla) zmiany od początku badania do 144. tygodnia wobec stosunku stężenia cholesterolu całkowitego do stężenia cholesterolu HDL wyniosła 0,2 (-0,3; 0,7) u pacjentów otrzymujących FTC + TAF i 0,1 (-0,4; 0,6) u pacjentów otrzymujących FTC + TDF ($p = 0,006$ dla różnicy między grupami terapeutycznymi).

Zmiana leczenia ze schematu opartego na TDF na produkt Odefsey może prowadzić do nieznacznego zwiększenia stężenia lipidów. W badaniu obejmującym pacjentów ze zmniejszonym mianem wirusa, którym zmieniono leczenie ze FTC/RPV/TDF na produkt Odefsey (badanie GS-US-366-1216), w grupie otrzymującej produkt Odefsey w porównaniu do wartości początkowych obserwowano zwiększenie, na czczo wartości cholesterolu całkowitego, bezpośredniego cholesterolu LDL, cholesterolu HDL i triglicerydów, natomiast w żadnej grupie leczenia w 96. tygodniu nie obserwowano klinicznie istotnych zmian średnich wartości na czczo w porównaniu do wartości początkowych stosunku cholesterolu całkowitego do cholesterolu HDL. W badaniu obejmującym pacjentów ze zmniejszonym mianem wirusa, którym zmieniono leczenie z EFV/FTC/TDF na produkt Odefsey (badanie GS-US-366-1160), w porównaniu do wartości początkowych w grupie otrzymującej produkt Odefsey obserwowano zmniejszenie wartości na czczo cholesterolu całkowitego i cholesterolu HDL, natomiast w żadnej grupie leczenia w 96. tygodniu nie zaobserwowano klinicznie istotnych zmian w porównaniu do wartości początkowych, w zakresie średnich wartości na czczo stosunku cholesterolu całkowitego do cholesterolu HDL, bezpośredniego cholesterolu LDL ani triglicerydów.

Kortyzol

W zbiorczych danych z badań III fazy TMC278-C209 i TMC278-C215 prowadzonych u dotychczas nieleczonych pacjentów stwierdzono ogólną średnią zmianę od początku badania do 96. tygodnia w stosunku do wartości początkowej stężenia kortyzolu wynoszącą -19,1 (-30,85; -7,37) nmol/l w grupie stosującej ryłpiwirynę i -0,6 (-13,29; 12,17) nmol/l w grupie stosującej efawirenz. W 96. tygodniu średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej stężenia kortyzolu stymulowanego przez ACTH była mniejsza w grupie stosującej ryłpiwirynę ($+18,4 \pm 8,36$ nmol/l) niż w grupie stosującej efawirenz ($+54,1 \pm 7,24$ nmol/l). W grupie stosującej ryłpiwirynę średnie wartości początkowego stężenia kortyzolu, jak i stężenia kortyzolu stymulowanego przez ACTH mieściły się w zakresie normy w 96. tygodniu. Te zmiany nadnerczowych parametrów dotyczących bezpieczeństwa nie były istotne klinicznie. Nie wystąpiły żadne kliniczne objawy podmiotowe ani przedmiotowe wskazujące na zaburzenia czynności nadnerczy lub gonad u osób dorosłych.

Opis wybranych działań niepożądanych

Parametry metaboliczne

Podczas leczenia przeciwwirusowego może zwiększyć się masa ciała oraz stężenie lipidów i glukozy we krwi (patrz punkt 4.4).

Zespół reaktywacji immunologicznej

U zakażonych HIV pacjentów z ciężkim niedoborem odporności na początku stosowania CART może dojść do reakcji zapalnych na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne. Odnotowano również wystąpienie zaburzeń autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby), jednak czas do ich wystąpienia jest bardziej zmienny i zdarzenia te mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.4).

Martwica kości

Przypadki martwicy kości odnotowano głównie u pacjentów z ogólnie znanymi czynnikami ryzyka, zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV lub długotrwałą ekspozycją na CART. Częstość występowania tych przypadków jest nieznana (patrz punkt 4.4).

Ciężkie reakcje skórne

Ciężkie reakcje skórne z objawami ogólnoustrojowymi były zgłaszane po wprowadzeniu do obrotu emtrycytabiny/rylpiwiryny/fumaranu dizoproksylu tenofowiru, co obejmowało wysypki z towarzyszącą gorączką, pęcherzami, zapaleniem spojówek, obrzękiem naczynioruchowym, zwiększonymi wartościami testów czynności wątroby i (lub) eozynofilią.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania emtrycytabiny + alafenamidu tenofowiru oceniano w ciągu 48 tygodni w otwartym badaniu klinicznym (GS-US-292-0106), w którym 50 dotychczas nieleczonych, zakażonych HIV-1 pacjentów z grupy młodzieży w wieku od 12 do < 18 lat otrzymywało emtrycytabinę + alafenamid tenofowiru w skojarzeniu z elwitegrawirem + kobicystatem w postaci jednej tabletki. W tym badaniu profil bezpieczeństwa u pacjentów z grupy młodzieży był podobny do profilu u osób dorosłych (patrz punkt 5.1).

Ocena bezpieczeństwa stosowania rylpiwiryny opiera się na danych z 48 tygodni, pochodzących z otwartego badania z pojedynczą grupą terapeutyczną (TMC278-C213) prowadzonego u 36 pacjentów z grupy młodzieży w wieku od 12 do < 18 lat i o masie ciała co najmniej 32 kg. Żaden pacjent nie przerwał stosowania rylpiwiryny z powodu działań niepożądanych. Nie stwierdzono żadnych nowych działań niepożądanych w porównaniu z działaniami obserwowanymi u dorosłych. Większość działań niepożądanych miała nasilenie 1. lub 2. stopnia. Działaniami niepożądanymi (dowolnego stopnia) występującymi bardzo często były ból głowy, depresja, senność i nudności. Nie zgłoszono żadnych nieprawidłowych laboratoryjnych oznaczeń AspAT/AlAT 3. lub 4. stopnia ani niepożądanych działań związanych ze zwiększeniem aktywności aminotransferaz 3. lub 4. stopnia (patrz punkt 5.1).

Inne szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z niewydolnością nerek

Bezpieczeństwo stosowania emtrycytabiny + alafenamidu tenofowiru oceniano w ciągu 144 tygodni w otwartym badaniu klinicznym (GS-US-292-0112), w którym 248 pacjentów zakażonych HIV-1, którzy albo nie byli dotychczas leczeni (n = 6), albo wykazywali zmniejszone miano wirusa (n = 242), z lekką lub umiarkowaną niewydolnością nerek (oszacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego wyznaczony metodą Cockcrofta-Gaulta [eGFR_{CG}]: 30-69 ml/min) otrzymywało emtrycytabinę + alafenamid tenofowiru w skojarzeniu z elwitegrawirem + kobicystatem w postaci jednej tabletki. Profil bezpieczeństwa u pacjentów z lekką lub umiarkowaną niewydolnością nerek był podobny do profilu u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (patrz punkt 5.1).

Bezpieczeństwo stosowania emtrycytabiny + alafenamidu tenofowiru oceniano przez 48 tygodni w badaniu klinicznym prowadzonym metodą otwartej próby z pojedynczym ramieniem (GS-US-292-1825), w którym 55 pacjentów zakażonych HIV-1 ze zmniejszonym mianem wirusa oraz ze schyłkową niewydolnością nerek (eGFR_{CG} < 15 ml/min), przewlekłe hemodializowanych, otrzymywało emtrycytabinę + alafenamid tenofowiru w skojarzeniu z elwitegrawirem + kobicystatem w postaci jednej tabletki. Nie zidentyfikowano nowych problemów dotyczących bezpieczeństwa u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, przewlekłe hemodializowanych, przyjmujących emtrycytabinę + alafenamid tenofowiru w skojarzeniu z elwitegrawirem + kobicystatem w postaci jednej tabletki (patrz punkt 5.2).

Pacjenci zakażeni równocześnie HIV i HBV

Bezpieczeństwo stosowania emtrycytabiny + alafenamidu tenofowiru w skojarzeniu z elwitegrawirem i kobicystatem w postaci jednej tabletki (elwitegrawir/kobicystat/emtrycytabina/alafenamid tenofowiru [E/C/F/TAF]) oceniono u 72 pacjentów z równoczesnym zakażeniem HIV i HBV, leczonych przeciw HIV w otwartym badaniu klinicznym (GS-US-292-1249) przez 48 tygodni, którym zmieniono aktualny schemat leczenia przeciwretrowirusowego (obejmujący fumaran dizoproksylu tenofowiru [TDF] u 69 z 72 pacjentów) na E/C/F/TAF. Na podstawie tych ograniczonych danych stwierdzono, że profil bezpieczeństwa stosowania emtrycytabiny + alafenamidu tenofowiru w skojarzeniu z elwitegrawirem i kobicystatem w postaci jednej tabletki u pacjentów z równoczesnym zakażeniem HIV i HBV był podobny do tego u pacjentów zakażonych tylko HIV-1.

U pacjentów równocześnie zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu B lub C, którzy przyjmują ryłpiwiryne, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych było większe niż u pacjentów przyjmujących ryłpiwiryne, którzy nie byli równocześnie zakażeni tym wirusem. Farmakokinetyczna ekspozycja na ryłpiwiryne u pacjentów z równoczesnym zakażeniem była porównywalna z ekspozycją u pacjentów bez równoczesnego zakażenia.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania należy obserwować pacjenta w celu wykrycia objawów zatrucia (patrz punkt 4.8) i w razie konieczności wprowadzić standardowe leczenie wspomagające, w tym obserwację stanu klinicznego pacjenta i monitorowanie czynności życiowych i EKG (odstęp QT).

Nie ma swoistego antidotum w przypadku przedawkowania produktu Odefsey. Do 30% dawki emtrycytabiny można usunąć za pomocą hemodializy. Tenofowir jest skutecznie usuwany za pomocą hemodializy przy współczynniku ekstrakcji około 54%. Nie wiadomo, czy emtrycytabinę lub tenofowir można usunąć za pomocą dializy otrzewnowej. Ponieważ ryłpiwiryne w dużym stopniu wiąże się z białkami, jest mało prawdopodobne znaczące usunięcie tej substancji czynnej za pomocą dializy. Dalsze postępowanie powinno być stosowne do stanu klinicznego lub zgodne z zaleceniami krajowego centrum toksykologicznego, o ile są dostępne.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe stosowane ogólnie; leki przeciwwirusowe stosowane w leczeniu zakażenia HIV, produkty złożone, kod ATC: J05AR19

Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Emtrycytabina jest nukleozydowym inhibitorem odwrotnej transkryptazy (ang. *nucleoside reverse transcriptase inhibitor*, NRTI) oraz analogiem 2'-deoksycytydyny. Emtrycytabina ulega fosforylacji przez enzymy komórkowe, tworząc trójfosforan emtrycytabiny. Trójfosforan emtrycytabiny kompetycyjnie hamuje odwrotną transkryptazę (ang. *reverse transcriptase*, RT) HIV-1, powodując zakończenie łańcucha kwasu deoksyrybonukleinowego (ang. *deoxyribonucleic acid*, DNA). Emtrycytabina wykazuje aktywność przeciwko HIV-1, HIV-2 i HBV.

Rylpiwiryna jest diarylopirymidynowym inhibitorem HIV-1 z klasy NNRTI. Rylpiwiryna wykazuje aktywność za pośrednictwem niekompetycyjnego hamowania RT HIV-1. Rylpiwiryna nie hamuje ludzkich komórkowych polimeraz DNA α , β ani mitochondrialnej polimerazy DNA γ .

Alafenamid tenofowiru jest nukleotydom inhibitorem odwrotnej transkryptazy (ang. *nucleotide reverse transcriptase inhibitor*, NtRTI) i prolekiem tenofowiru (analogu monofosforanu 2'-deoksyadenozyny). Ze względu na zwiększoną trwałość w osoczu i wewnątrzkomórkową aktywację w wyniku hydrolizy przez katepsynę A, alafenamid tenofowiru jest bardziej skuteczny niż fumaran dizoproksylu tenofowiru w gromadzeniu tenofowiru w komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej (ang. *peripheral blood mononuclear cells*, PBMC) (w tym limfocytach i innych komórkach docelowych dla HIV) i w makrofagach. Następnie wewnątrzkomórkowy tenofowir ulega fosforylacji do farmakologicznie aktywnego metabolitu difosforanu tenofowiru. Difosforan tenofowiru hamuje RT HIV, powodując zakończenie łańcucha DNA. Tenofowir wykazuje aktywność przeciwko HIV-1, HIV-2 i HBV.

Działanie przeciwwirusowe *in vitro*

Skojarzenie emtrycytabiny, rylpiwiryny i alafenamidu tenofowiru nie było antagonistyczne i wykazywało synergistyczne działanie przeciwwirusowe w badaniu tego skojarzenia w hodowli komórkowej.

Działanie przeciwwirusowe emtrycytabiny na laboratoryjne i kliniczne izolaty HIV-1 oceniano w liniach komórek limfoblastoidalnych, linii komórek MAGI CCR5 i PBMC. Wartości 50% stężenia skutecznego (EC_{50}) dla emtrycytabiny mieściły się w zakresie od 0,0013 do 0,64 μ M. Emtrycytabina wykazywała działanie przeciwwirusowe w hodowli komórkowej na podtyp A, B, C, D, E, F i G HIV-1 (EC_{50} w zakresie 0,007 do 0,075 μ M) i wykazywała działanie przeciwko HIV-2 (EC_{50} w zakresie 0,007 do 1,5 μ M).

Rylpiwiryna wykazywała działanie przeciwko laboratoryjnym szczepom HIV-1 dzikiego w liniach limfocytów T z ostrym zakażeniem z medianą EC_{50} dla HIV-1/IIIB wynoszącą 0,73 nM (0,27 ng/ml). Rylpiwiryna wykazywała również działanie przeciwwirusowe na szeroki panel pierwotnych izolatów HIV-1 grupy M (podtypy A, B, C, D, F, G, H) z wartościami EC_{50} w zakresie od 0,07 do 1,01 nM (0,03 do 0,37 ng/ml), pierwotnych izolatów grupy O z wartościami EC_{50} w zakresie od 2,88 do 8,45 nM (1,06 do 3,10 ng/ml), i wykazywała *in vitro* ograniczone działanie przeciw HIV-2 z wartościami EC_{50} w zakresie od 2510 do 10 830 nM (920 do 3970 ng/ml).

Działanie przeciwwirusowe alafenamidu tenofowiru na laboratoryjne i kliniczne izolaty HIV-1 podtypu B oceniano na liniach komórek limfoblastoidalnych, PBMC, pierwotnych monocytach i (lub) makrofagach i limfocytach T CD4+. Wartości EC_{50} dla alafenamidu tenofowiru mieściły się w zakresie od 2,0 do 14,7 nM. Alafenamid tenofowiru wykazywał działanie przeciwwirusowe w hodowli komórkowej przeciw wszystkim grupom HIV-1 (M, N i O), w tym podtypom A, B, C, D, E, F i G (EC_{50} w zakresie od 0,10 do 12,0 nM) i działanie przeciw HIV-2 (EC_{50} w zakresie od 0,91 do 2,63 nM).

Oporność

Uwzględniając wszystkie dostępne dane *in vitro* i dane uzyskane od dotychczas nieleczonych pacjentów, następujące związane z opornością mutacje RT HIV-1, jeśli były obecne na początku

leczenia, mogą mieć wpływ na działanie produktu Odefsey: K65R, K70E, K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138Q, E138R, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, M184I, M184V, Y188L, H221Y, F227C, M230I, M230L i połączenie L100I i K103N.

Nie można wykluczyć negatywnego wpływu mutacji związanych z NNRTI innych niż wymienione powyżej (np. mutacji K103N lub L100I jako pojedynczych mutacji), ponieważ nie przebadano tego *in vivo* u wystarczającej liczby pacjentów.

Jak w przypadku innych przeciwretrowirusowych produktów leczniczych, wytyczną stosowania produktu Odefsey powinny być wyniki testów oporności i (lub) dane o wcześniejszej oporności (patrz punkt 4.4).

In vitro

Zmniejszona wrażliwość na emtrycyabinę jest związana z mutacjami M184V/I w RT HIV-1.

Szczepy odporne na ryłpiwiryne były wyselekcjonowane w hodowli komórkowej, począwszy od HIV-1 typu dzikiego różnego pochodzenia i podtypów, jak również HIV-1 opornego na NNRTI. Najczęściej obserwowano pojawienie się m.in. następujących podstawień aminokwasów: L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C i M230I.

Izolaty HIV-1 o zmniejszonej wrażliwości na alafenamid tenofowiru wykazują mutację K65R w RT HIV-1; ponadto przejściowo obserwowano mutację K70E w RT HIV-1.

Dotychczas nieleczeni dorośli pacjenci

W zbiorczej analizie danych z 144 tygodni uzyskanych w badaniach III fazy GS-US-292-0104 i GS-US-292-0111 u pacjentów dotychczas nieleczonych przeciwretrowirusowo, którzy przyjmowali elwitegrawir/kobicystat/emtrycyabinę/alafenamid tenofowiru (E/C/F/TAF), rozwój jednej lub większej liczby pierwotnych mutacji związanych z opornością obserwowano w izolatach HIV-1 od 12 na 866 (1,4%) pacjentów leczonych E/C/F/TAF. Wśród tych 12 izolatów HIV-1 stwierdzono mutacje: M184V/I (n = 11) i K65R (n = 2) w RT oraz T66T/A/I/V (n = 2), E92Q (n = 4), Q148Q/R (n = 1) i N155H (n = 2) w integracie.

W zbiorczej analizie danych w 96 tygodniu dotyczących pacjentów otrzymujących emtrycyabinę/fumaran dizoproksylu tenofowiru (FTC/TDF) + chlorowoderek ryłpiwiryne w badaniach klinicznych III fazy TMC278-C209 i TMC278-C215, izolaty HIV-1 uzyskane od 43 pacjentów zawierały substytucje aminokwasów związane z opornością na NNRTI (n = 39) lub NRTI (n = 41). Najczęściej rozwijającymi się mutacjami związanymi z opornością na NNRTI były: V90I, K101E, E138K/Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y i F227C. Obecność mutacji V90I i V189I na początku terapii nie miała wpływu na odpowiedź wirusologiczną. W przypadku 52% izolatów HIV-1, w których pojawiła się oporność w grupie stosującej ryłpiwiryne, rozwinęły się mutacje obejmujące równocześnie NNRTI i NRTI, z których najczęstszymi były: E138K i M184V. W izolatach od co najmniej 3 pacjentów wystąpiły następujące mutacje związane z opornością na NRTI: K65R, K70E, M184V/I i K219E.

Do 96. tygodnia substytucje związane z opornością i (lub) fenotypowa oporność na ryłpiwiryne pojawiły się u mniejszej liczby pacjentów w grupie ryłpiwiryne z początkowym mianem wirusa $\leq 100\,000$ kopii/ml (7/288) niż wśród pacjentów z początkowym mianem wirusa $> 100\,000$ kopii/ml (30/262).

Pacjenci ze zmniejszonym mianem wirusa

W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów ze zmniejszonym mianem wirusa, u których leczenie zmieniono ze schematu zawierającego emtrycyabinę + fumaran dizoproksylu tenofowiru na schemat E/C/F/TAF w postaci jednej tabletki (ang. *fixed-dose combination*, FDC) (GS-US-292-0109, n = 959), oporność (M184M/I) stwierdzono u jednego pacjenta.

Do 96. tygodnia nie wykryto wywołanych leczeniem mutacji związanych z opornością u pacjentów, którym zmieniono leczenie ze schematu emtrycyabina/ryłpiwiryne/fumaran dizoproksylu tenofowiru

(FTC/RPV/TDF) lub ze schematu efawirenz/emtrycytabina/fumaran dizoproksylu tenofowiru (EFV/FTC/TDF) na produkt Odefsey (badanie GS-US-366-1216 i badanie GS-US-366-1160; n = 754).

Pacjenci zakażeni równocześnie HIV i HBV

Podczas badania klinicznego pacjentów zakażonych HIV ze zmniejszonym mianem wirusa z równoczesnym przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B, którzy przyjmowali E/C/F/TAF przez 48 tygodni (GS-US-292-1249, n = 72), 2 pacjentów zakwalifikowano do analizy oporności. Nie stwierdzono u tych 2 pacjentów żadnych podstawień aminokwasów w HIV-1 i HBV, które mogłyby świadczyć o oporności na którykolwiek ze składników produktu E/C/F/TAF.

Oporność krzyżowa

Oporne na emtrycytabinę wirusy z substytucją M184V/I były krzyżowo odporne na lamiwudynę, lecz zachowały wrażliwość na dydanozynę, stawudynę, tenofowir i zydowudynę.

W panelu 67 rekombinowanych laboratoryjnych szczepów HIV-1 z jedną związaną z opornością mutacją, która występowała w pozycjach RT związanych z opornością na NNRTI, jedynymi pojedynczymi mutacjami powiązаныmi z opornością i utratą wrażliwości na ryłpiwirynę były K101P i Y181V/I. Substytucja K103N występująca samodzielnie nie powodowała zmniejszenia wrażliwości na ryłpiwirynę, ale połączenie K103N i L100I powodowało siedmiokrotne zmniejszenie wrażliwości na ryłpiwirynę. W innym badaniu substytucja Y188L powodowała dziewięciokrotne zmniejszenie wrażliwości na ryłpiwirynę w przypadku izolatów klinicznych i sześciokrotne zmniejszenie tej wrażliwości w przypadku mutantów ukierunkowanych.

U pacjentów przyjmujących chlorowoderek ryłpiwiryny w skojarzeniu z FTC/TDF w badaniach III fazy (zbiorcze dane z badań TMC278-C209 i TMC278-C215) większość (28/31) izolatów HIV-1 z pojawiającą się fenotypową opornością na ryłpiwirynę wykazywała krzyżową oporność na co najmniej jeden inny lek z grupy NNRTI.

Substytucje K65R oraz K70E powodują zmniejszenie wrażliwości na abakawir, dydanozynę, lamiwudynę, emtrycytabinę i tenofowir, ale zachowują wrażliwość na zydowudynę.

Dane kliniczne

Skuteczność kliniczną produktu Odefsey ustalono na podstawie badań przeprowadzonych podczas podawania emtrycytabiny + alafenamidu tenofowiru z elwitegrawirem + kobicystatem w postaci jednej tabletki E/C/F/TAF, na podstawie badań przeprowadzonych z zastosowaniem ryłpiwiryny z FTC/TDF podawanych osobno lub w postaci jednej tabletki FTC/RPV/TDF i na podstawie badań przeprowadzonych z zastosowaniem produktu Odefsey.

Schematy leczenia zawierające emtrycytabinę + alafenamid tenofowiru

Zakażeni HIV-1 dorośli pacjenci dotychczas nieleczeni ze zmniejszonym mianem wirusa

W badaniach GS-US-292-0104 i GS-US-292-0111 pacjenci otrzymywali albo schemat E/C/F/TAF (n = 866), albo elwitegrawir/kobicystat/emtrycytabinę/fumaran dizoproksylu tenofowiru (E/C/F/TDF) (n = 867) raz na dobę, w obu przypadkach w postaci jednej tabletki.

Średni wiek wynosił 36 lat (zakres: 18-76), 85% pacjentów stanowili mężczyźni, 57% osób było rasy białej, 25% rasy czarnej, a 10% rasy azjatyckiej. Średnie początkowe miano RNA HIV-1 w osoczu wynosiło 4,5 log₁₀ kopii/ml (zakres: 1,3-7,0), a 23% pacjentów miało początkowe miano wirusa > 100 000 kopii/ml. Średnia początkowa liczba komórek CD4+ wynosiła 427 komórek/mm³ (zakres: 0-1360), a 13% pacjentów miało liczbę komórek CD4+ < 200 komórek/mm³.

W badaniach GS-US-292-0104 i GS-US-292-0111 wykazano statystycznie lepsze działanie E/C/F/TAF w zakresie osiągnięcia miana RNA HIV-1 < 50 kopii/ml w porównaniu z E/C/F/TDF w 144. tygodniu. Różnica procentowa wynosiła 4,2% (95% CI: 0,6% do 7,8%). Zbiorcze wyniki leczenia po 48 i 144 tygodniach przedstawiono w tabeli 3.

W badaniu GS-US-292-0109 oceniono skuteczność i bezpieczeństwo zmiany leczenia z EFV/FTC/TDF lub ze schematu FTC/TDF plus atazanawir (wzmacniany kobicytatem lub rytonawirem), lub z E/C/F/TDF, na E/C/F/TAF w postaci jednej tabletki, w ramach randomizowanego, otwartego badania z udziałem zakażonych HIV-1 dorosłych pacjentów ze zmniejszonym mianem wirusa (RNA HIV-1 < 50 kopii/ml) (n = 959 osób, u których zmieniono leczenie na E/C/F/TAF; n = 477 osób pozostających przy schemacie początkowym [ang. *stayed on baseline regimen*, SBR]). Średni wiek pacjentów wynosił 41 lat (zakres: od 21 do 77), 89% stanowili mężczyźni, 67% osób było rasy białej, a 19% rasy czarnej. Średnia początkowa liczba komórek CD4+ wynosiła 697 komórek/mm³ (zakres: od 79 do 1951).

W badaniu GS-US-292-0109 zmiana leczenia ze schematu na podstawie fumaranu dizoproksylu tenofowiru na E/C/F/TAF pozwoliła na lepsze utrzymywanie miana RNA HIV-1 < 50 kopii/ml w porównaniu z pozostaniem przy początkowym schemacie leczenia. Zbiorcze wyniki leczenia po 48 tygodniach przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3: Wyniki leczenia przeciwwirusowego w badaniach GS-US-292-0104, GS-US-292-0111 w 48. i 144. tygodniu^a oraz w badaniu GS-US-292-0109 w 48. tygodniu^a

	Dotychczas nieleczeni dorośli w badaniach GS-US-292-0104 i GS-US-292-0111 ^b				Dorośli ze zmniejszonym mianem wirusa w badaniu GS-US-292-0109	
	48. tydzień		144. tydzień		48. tydzień	
	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)	Początkowy schemat leczenia (n = 477)
RNA HIV-1 < 50 kopii/ml	92%	90%	84%	80%	97%	93%
Różnica w leczeniu	2,0% (95% CI: -0,7% do 4,7%)		4,2% (95% CI: 0,6% do 7,8%)		4,1% (95% CI: 1,6% do 6,7%; p < 0,001 ^c)	
RNA HIV-1 ≥ 50 kopii/ml^d	4%	4%	5%	4%	1%	1%
Brak danych wirusologicznych w przedziale czasowym 48. lub 144. tygodnia	4%	6%	11%	16%	2%	6%
Przerwanie przyjmowania badanego leku z powodu zdarzenia niepożądanego lub zgon ^e	1%	2%	1%	3%	1%	1%
Przerwanie przyjmowania badanego leku z innych przyczyn i ostatnio dostępne miano HIV-1 RNA < 50 kopii/ml ^f	2%	4%	9%	11%	1%	4%
Brak danych w danym przedziale czasu, ale pacjent wciąż jest leczony badanym lekiem	1%	< 1%	1%	1%	0%	< 1%
RNA HIV-1 < 20 kopii/ml	84%	84%	81%	76%		
Różnica w leczeniu	0,4% (95% CI: -3,0% do 3,8%)		5,4% (95% CI: 1,5% do 9,2%)			

	Dotychczas nieleczeni dorośli w badaniach GS-US-292-0104 i GS-US-292-0111 ^b				Dorośli ze zmniejszonym mianem wirusa w badaniu GS-US-292-0109	
	48. tydzień		144. tydzień		48. tydzień	
	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)	Początkowy schemat leczenia (n = 477)
Odsetek (%) pacjentów z RNA HIV-1 < 50 kopii/ml po wcześniejszym schemacie leczenia^d						
EFV/FTC/TDF					96%	90%
FTC/TDF plus wzmacniany atazanawir					97%	92%
E/C/F/TDF					98%	97%

- a Przedział czasowy 48. tygodnia przypadał między 294. a 377. dniem (włącznie); przedział czasowy 144. tygodnia przypadał między 966. a 1049. dniem (włącznie).
- b W obu badaniach stratyfikowano pacjentów według początkowego miana RNA HIV-1 ($\leq 100\ 000$ kopii/ml, $> 100\ 000$ kopii/ml do $\leq 400\ 000$ kopii/ml lub $> 400\ 000$ kopii/ml), według liczby komórek CD4+ (< 50 komórek/ μ l, 50-199 komórek/ μ l lub ≥ 200 komórek/ μ l) oraz według regionu (Stany Zjednoczone lub spoza Stanów Zjednoczonych).
- c Istotność p testu przewagi porównującego odsetki przypadków powodzenia leczenia przeciwwirusowego wyznaczono z testu CMH (Cochrana-Mantela-Haenszela) stratyfikowanego według wcześniejszego schematu leczenia (EFV/FTC/TDF, FTC/TDF plus wzmacniany atazanawir lub E/C/F/TDF).
- d Obejmuje pacjentów z mianem wirusa ≥ 50 kopii/ml w przedziale czasowym 48. lub 144. tygodnia; pacjentów, którzy wcześniej przerwali leczenie z powodu braku lub utraty skuteczności; pacjentów, którzy przerwali leczenie z przyczyn innych niż zdarzenie niepożądane (ang. *Adverse Event*, AE), zgon lub brak lub utrata skuteczności i w chwili przerwania leczenia mieli miano wirusa ≥ 50 kopii/ml.
- e Obejmuje pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu AE lub zgonu w dowolnej chwili od dnia 1. do danego przedziału czasowego, jeżeli skutkowało to brakiem danych wirusologicznych dotyczących leczenia w określonym przedziale czasowym.
- f Obejmuje pacjentów, którzy przerwali leczenie z przyczyn innych niż AE, zgon lub brak lub utrata skuteczności, np. wycofanie zgody, zaprzestanie pojawiania się na wizytach kontrolnych itp.

W badaniach GS-US-292-0104 i GS-US-292-0111 częstość powodzenia leczenia przeciwwirusowego była podobna w podgrupach pacjentów (według wieku, płci, rasy, początkowego miana RNA HIV-1 lub początkowej liczby komórek CD4+).

Średnie zwiększenie liczby komórek CD4+ od początku badania do 48. tygodnia wyniosło 230 komórek/ mm^3 u pacjentów leczonych schematem E/C/F/TAF i 211 komórek/ mm^3 u pacjentów leczonych schematem E/C/F/TDF ($p = 0,024$) oraz 326 komórek/ mm^3 u pacjentów leczonych E/C/F/TAF i 305 komórek/ mm^3 u pacjentów leczonych E/C/F/TDF ($p = 0,06$) w 144. tygodniu.

Schematy zawierające ryłpiwiryne

Dotychczas nieleczeni dorośli pacjenci zakażeni HIV-1

Skuteczność ryłpiwiryny jest oparta na analizach danych z 96 tygodni z dwóch randomizowanych, kontrolowanych badań prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby u pacjentów dotychczas nieleczonych (TMC278-C209 i podgrupa emtrycytabiny + fumaranu dizoproksylu tenofowiru z badania TMC278-C215).

W zbiorczej analizie danych z badań TMC278-C209 i TMC278-C215 obejmujących 1096 pacjentów, którzy stosowali podstawowy schemat (ang. *background regimen*, BR) złożony z FTC/TDF, dane demograficzne i początkowa charakterystyka pacjentów były zrównoważone między grupami stosującymi ryłpiwiryne a stosującymi efawirenz (EFV). Mediana wieku wyniosła 36 lat, 78% pacjentów stanowili mężczyźni, 62% osób było rasy białej, a 24% rasy czarnej. Mediana miana RNA HIV-1 w osoczu wyniosła 5,0 \log_{10} kopii/ml, a mediana liczby komórek CD4+ wyniosła 255 komórek/ mm^3 .

W tabeli 4 przedstawiono wyniki dotyczące całkowitej odpowiedzi i analizę podgrup w zależności od odpowiedzi wirusologicznej (RNA HIV-1 < 50 kopii/ml) zarówno po 48, jak i po 96 tygodniach, jak

również przypadki niepowodzenia leczenia przeciwwirusowego według początkowego miana wirusa (zbiorcze dane z dwóch badań klinicznych III fazy TMC278-C209 i TMC278-C215 dla pacjentów przyjmujących BR FTC/TDF).

Tabela 4: Wyniki leczenia przeciwwirusowego z randomizowanych badań TMC278-C209 i TMC278-C215 (zbiorcze dane pacjentów przyjmujących chlorowoderek ryłpiwiryny lub efawirenz w skojarzeniu z FTC/TDF) w 48. tygodniu (analiza podstawowa) i 96. tygodniu

	RPV + FTC/TDF (n = 550)	EFV + FTC/TDF (n = 546)	RPV + FTC/TDF (n = 550)	EFV + FTC/TDF (n = 546)
	48. tydzień		96. tydzień	
Odpowiedź całkowita (RNA HIV-1 < 50 kopii/ml [TLOVR ^a]) ^b	83,5% (459/550)	82,4% (450/546)	76,9% (423/550)	77,3% (422/546)
Według początkowego miana wirusa (kopie/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)
Brak odpowiedzi				
Niepowodzenie terapii przeciwwirusowej (wszyscy pacjenci)	9,5% (52/550)	4,2% (23/546)	11,5% (63/550) ^c	5,1% (28/546) ^d
Według początkowego miana wirusa (kopie/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)
Zgon	0	0,2% (1/546)	0	0,7% (4/546)
Przerwanie leczenia z powodu AE	2,2% (12/550)	7,1% (39/546)	3,6% (20/550)	8,1% (44/546)
Przerwanie leczenia z powodu innego niż AE ^e	4,9% (27/550)	6,0% (33/546)	8% (44/550)	8,8% (48/546)

EFV = efawirenz; RPV = ryłpiwiryna

a ITT TLOVR = czas do utraty odpowiedzi wirusologicznej zgodny z zaplanowanym leczeniem.

b Różnica odsetka odpowiedzi w 48. tygodniu wynosi 1% (95% przedział ufności: od -3% do 6%) przy normalnym przybliżeniu.

c Wystąpiło 17 nowych przypadków niepowodzenia terapii przeciwwirusowej (6 pacjentów z początkowym mianem wirusa ≤ 100 000 kopii/ml i 11 pacjentów z początkowym mianem wirusa > 100 000 kopii/ml) między analizą podstawową w 48. tygodniu i w tygodniu 96. W analizie podstawowej w 48. tygodniu doszło również do przeklasyfikowania, przy tym najpowszechniejsze było przeklasyfikowanie z niepowodzenia terapii przeciwwirusowej na zaprzestanie leczenia z przyczyn innych niż AE.

d Wystąpiło 10 nowych przypadków niepowodzenia terapii przeciwwirusowej (3 pacjentów z początkowym mianem wirusa ≤ 100 000 kopii/ml i 7 pacjentów z początkowym mianem wirusa > 100 000 kopii/ml) między analizą podstawową w 48. tygodniu i w tygodniu 96. W analizie podstawowej w 48. tygodniu doszło również do przeklasyfikowania, przy tym najpowszechniejsze było przeklasyfikowanie z niepowodzenia terapii przeciwwirusowej na zaprzestanie leczenia z przyczyn innych niż AE.

e Np. zaprzestanie pojawiania się na wizytach kontrolnych, nieprzestrzeganie zasad leczenia, wycofanie zgody.

Wykazano, że schemat FTC/TDF+chlorowoderek ryłpiwiryny był równoważny pod względem uzyskania miana RNA HIV-1 < 50 kopii/ml w porównaniu do schematu FTC/TDF + efawirenz.

Leczenie produktem Odefsey

Dorośli pacjenci zakażeni HIV-1 ze zmniejszonym mianem wirusa

W badaniu GS-US-366-1216 skuteczność i bezpieczeństwo stosowania zmiany leczenia z FTC/RPV/TDF na produkt Odefsey oceniano w badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją u dorosłych pacjentów zakażonych HIV-1 ze zmniejszonym mianem wirusa. Średni wiek pacjentów wynosił 45 lat (zakres 23–72), 90% stanowili mężczyźni, 75% było rasy białej, a 19% rasy czarnej. Średnia początkowa liczba komórek CD4+ wynosiła 709 komórek/mm³ (zakres 104-2 527).

W badaniu GS-US-366-1160 skuteczność i bezpieczeństwo stosowania zmiany leczenia z EFV/FTC/TDF na produkt Odefsey oceniano w badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją u dorosłych pacjentów zakażonych HIV-1 ze zmniejszonym mianem wirusa. Średni wiek pacjentów wynosił 48 lat (zakres 19–76), 87% stanowili mężczyźni, 67% było rasy białej, a 27% rasy czarnej. Średnia początkowa liczba komórek CD4+ wynosiła 700 komórek/mm³ (zakres: 140–1 862).

Wyniki leczenia w badaniach GS-US-366-1216 i GS-US-366-1160 przedstawiono w Tabeli 5.

Tabela 5: Wyniki leczenia przeciwwirusowego w badaniach GS-US-366-1216 i GS-US-366-1160 w tygodniach 48.^a i 96.^b

	GS-US-366-1216				GS-US-366-1160			
	Tydzień 48.		Tydzień 96.		Tydzień 48.		Tydzień 96.	
	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)
RNA HIV-1 < 50 kopii/ml	94%	94%	89%	88%	90%	92%	85%	85%
Różnica pomiędzy grupami leczenia	-0,3% (95% CI: -4,2% do 3,7%)		0,7% (95% CI: -4,3% do 5,8%)		-2,0% (95% CI: -5,9% do 1,8%)		0% (95% CI: -4,8% do 4,8%)	
RNA HIV-1 ≥ 50 kopii/ml^d	1%	0%	1%	1%	1%	1%	1%	1%
Brak danych wirusologicznych w przedziale czasowym w 48. lub 96. tygodniu	6%	6%	10%	11%	9%	7%	14%	14%
Przerwanie przyjmowania badanego leku z powodu AE lub zgonu i ostatnie dostępne miano RNA HIV-1 < 50 kopii/ml	2%	1%	2%	3%	3%	1%	4%	3%
Przerwanie przyjmowania badanego leku z innych przyczyn i ostatnie dostępne miano RNA HIV-1 < 50 kopii/ml ^e	4%	4%	8%	8%	5%	5%	10%	11%
Brak danych w danym przedziale czasu, ale pacjent nadal jest leczony badanym lekiem	< 1%	1%	1%	0	1%	1%	<1%	0

ODE = Odefsey

a Przedział czasowy 48. tygodnia przypadał między dniem 295 a 378 (włącznie).

b Przedział czasowy 96. tygodnia przypadał między dniem 631 a 714 (włącznie).

c Jeden pacjent, który nie był leczony FTC/RPV/TDF przed badaniem przesiewowym, został wyłączony z analizy.

- d Obejmuje pacjentów z mianem wirusa ≥ 50 kopii/ml w przedziale czasowym 48. lub 96. tygodnia; pacjentów, którzy przedwcześnie przerwali leczenie z powodu braku lub utraty skuteczności; pacjentów, którzy przerwali leczenie z przyczyn innych niż brak lub utrata skuteczności i w chwili przerwania leczenia mieli miano wirusa ≥ 50 kopii/ml.
- e Obejmuje pacjentów, którzy przerwali leczenie z przyczyn innych niż zdarzenie niepożądane (AE), zgon lub brak lub utrata skuteczności, np. wycofanie przez pacjenta zgody na udział w badaniu, utrata kontaktu z pacjentem, itp.

W 96. tygodniu zmiana leczenia na produkt Odefsey była równoważna w zakresie utrzymania miana RNA HIV-1 < 50 kopii/ml w porównaniu do pacjentów, którzy kontynuowali leczenie FTC/RPV/TDF lub EFV/FTC/TDF w poszczególnych badaniach.

W badaniu GS-US-366-1216 w porównaniu do wartości początkowej średnia zmiana liczby komórek CD4+ w 96. tygodniu wynosiła 12 komórek/mm³ u pacjentów, którym zmieniono leczenie na produkt Odefsey i 16 komórek/mm³ u pacjentów, którzy kontynuowali leczenie FTC/RPV/TDF. W badaniu GS-US-366-1160 w porównaniu do wartości początkowej średnia zmiana liczby komórek CD4+ w 96. tygodniu wynosiła 12 komórek/mm³ u pacjentów, którym zmieniono leczenie na produkt Odefsey i 6 komórek/mm³ u pacjentów, którzy kontynuowali leczenie EFV/FTC/TDF.

Dorośli pacjenci zakażeni HIV-1 z lekką lub umiarkowaną niewydolnością nerek

W badaniu GS-US-292-0112 oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania E/C/F/TAF w postaci jednej tabletki w otwartym badaniu klinicznym z udziałem 242 pacjentów zakażonych HIV-1 ze zmniejszonym mianem wirusa i lekką lub umiarkowaną niewydolnością nerek (eGFR_{CG}: 30–69 ml/min).

Średni wiek wyniósł 58 lat (zakres: od 24 do 82), w tym 63 pacjentów (26%) ≥ 65 lat. 79% pacjentów stanowili mężczyźni, 63% osób było rasy białej, 18% rasy czarnej, a 14% rasy azjatyckiej. 35% pacjentów stosowało schemat leczenia bez fumaranu dizoproksylu tenofowiru. Na początku mediana eGFR_{CG} wynosiła 56 ml/min, a 33% pacjentów miało eGFR_{CG} od 30 do 49 ml/min. Średnia początkowa liczba komórek CD4+ wynosiła 664 komórki/mm³ (zakres: od 126 do 1 813).

W 144. tygodniu u 83,1% (197/237) pacjentów utrzymywało się miano RNA HIV-1 < 50 kopii/ml po zmianie leczenia na E/C/F/TAF w postaci jednej tabletki.

W badaniu klinicznym GS-US-292-1825 prowadzonym metodą otwartej próby z pojedynczym ramieniem oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania E/C/F/TAF u 55 dorosłych pacjentów zakażonych HIV-1 ze schyłkową niewydolnością nerek (eGFR_{CG} < 15 ml/min), przewlekłe hemodializowanych przez co najmniej 6 miesięcy przed zmianą schematu leczenia na E/C/F/TAF w postaci jednej tabletki. Pacjenci mieli zmniejszone miano wirusa (RNA HIV-1 < 50 kopii/ml) przez co najmniej 6 miesięcy przed zmianą schematu leczenia.

Średni wiek wynosił 48 lat (zakres: 23-64). Siedemdziesiąt sześć procent pacjentów stanowili mężczyźni, 82% było rasy czarnej, a 18% rasy białej. Piętnaście procent pacjentów było pochodzenia latynoamerykańskiego. Średnia początkowa liczba komórek CD4+ wynosiła 545 komórek/mm³ (zakres: 205-1473). W 48. tygodniu u 81,8% pacjentów (45/55) utrzymało się miano RNA HIV-1 < 50 kopii/ml po zmianie schematu leczenia na E/C/F/TAF. Nie stwierdzono istotnych zmian w wynikach badań laboratoryjnych lipidów pobieranych na czczo u pacjentów, którzy zmienili schemat leczenia.

Pacjenci równocześnie zakażeni HIV i HBV

Podczas otwartego badania GS-US-292-1249 oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania E/C/F/TAF u dorosłych pacjentów z równoczesnym zakażeniem HIV-1 oraz przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B. Sześćdziesięciu dziewięciu z 72 pacjentów było wcześniej leczonych przeciwretrowirusowo TDF. Na początku leczenia E/C/F/TAF 72 pacjentów miało zmniejszone miano HIV (RNA HIV-1 < 50 kopii/ml) przez co najmniej 6 miesięcy przy jednocześnie zmniejszonym lub niezmnieszonym mianem DNA HBV oraz przy wyrównanej chorobie wątroby. Średnia wieku wynosiła 50 lat (zakres: 28–67 lat), 92% pacjentów stanowili mężczyźni, 69% było rasy białej, 18% rasy czarnej i 10% rasy azjatyckiej. Średnia początkowa liczba komórek CD4+ wynosiła 636 komórek/mm³ (zakres: 263–1498). Na początku leczenia osiemdziesiąt sześć procent pacjentów

(62/72) miało zmniejszone miano HBV (DNA HBV < 29 j.m./ml), a u 42% (30/72) stwierdzono dodatni wynik HBeAg.

Spośród pacjentów, którzy mieli dodatni wynik HBeAg na początku leczenia, u 1/30 (3,3%) uzyskano serokonwersję do anty-HBe w 48. tygodniu. Spośród pacjentów, którzy na początku leczenia mieli dodatni wynik HBsAg, u 3/70 (4,3%) uzyskano serokonwersję do anty-HBs w 48. tygodniu.

W 48. tygodniu u 92% pacjentów (66/72) utrzymano wiramię RNA HIV-1 < 50 kopii/ml po zmianie leczenia na E/C/F/TAF. Średnia zmiana liczby komórek CD4+ w porównaniu do wartości początkowej w 48. tygodniu wynosiła -2 komórki/mm³. U dziewięćdziesięciu dwóch procent pacjentów (66/72) DNA HBV wynosiło < 29 j.m./ml w 48. tygodniu (przyjęto metodę analizy, gdzie brak danych = niepowodzenie). Spośród 62 pacjentów, u których miano HBV było zmniejszone na początku leczenia, u 59 pacjentów pozostało zmniejszone, a dla 3 pacjentów brakuje danych. Spośród 10 pacjentów, u których miano HBV nie było zmniejszone (DNA HBV ≥ 29 j.m./ml) na początku leczenia, u 7 pacjentów wiramia zmniejszyła się, u 2 pacjentów pozostała wykrywalna, a dla 1 pacjenta brakuje danych. Wartość prawidłową aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) uzyskano u 40% (4/10) pacjentów, u których wartość AlAT przekraczała górną granicę normy na początku leczenia.

Dane kliniczne, dotyczące stosowania E/C/F/TAF u uprzednio nieleczonych pacjentów z równoczesnym zakażeniem HIV i HBV, są ograniczone.

Zmiany w wynikach pomiarów gęstości mineralnej kości

W badaniach z udziałem dorosłych pacjentów dotychczas nieleczonych stosowanie przez 144 tygodnie E/C/F/TAF w porównaniu z E/C/F/TDF wiązało się z mniejszym zmniejszeniem gęstości mineralnej kości (ang. *bone mineral density*, BMD) mierzonej metodą absorpcjometrii podwójnej energii promieniowania rentgenowskiego (ang. *dual-energy X-ray absorptiometry*, DXA) biodra (średnia zmiana: -0,8% w porównaniu do -3,4%, $p < 0,001$) i kręgosłupa lędźwiowego (średnia zmiana: -0,9% w porównaniu do -3,0%, $p < 0,001$).

Niewielkie poprawy BMD odnotowano w 48. tygodniu po zmianie leczenia na E/C/F/TAF w porównaniu z zachowaniem schematu zawierającego fumaran dizoproksylu tenofowiru.

W badaniach klinicznych produktu Odefsey u dorosłych pacjentów ze zmniejszonym mianem wirusa, obserwowano zwiększenie BMD w 96. tygodniu po zmianie leczenia na produkt Odefsey w porównaniu do minimalnych zmian obserwowanych u pacjentów kontynuujących leczenie FTC/RPV/TDF lub EFV/FTC/TDF w kości biodrowej (średnia zmiana o 1,6% u pacjentów leczonych produktem Odefsey wobec -0,6% u pacjentów leczonych FTC/RPV/TDF, $p < 0,001$; 1,8% u pacjentów leczonych produktem Odefsey wobec -0,6% u pacjentów leczonych EFV/FTC/TDF, $p < 0,001$) i w kręgosłupie (średnia zmiana o 2,0% u pacjentów leczonych produktem Odefsey wobec -0,3% u pacjentów leczonych FTC/RPV/TDF, $p < 0,001$; 1,7% u pacjentów leczonych produktem Odefsey wobec 0,1% u pacjentów leczonych schematem EFV/FTC/TDF, $p < 0,001$).

Zmiany w wynikach oznaczeń czynności nerek

W badaniach z udziałem dorosłych pacjentów dotychczas nieleczonych stosowanie E/C/F/TAF wiązało się z mniejszym wpływem na parametry czynności nerek (według oznaczenia eGFR_{CG} po 144 tygodniach leczenia, stosunku białka do kreatyniny w moczu [ang. *urine protein to creatinine ratio*, UPCR] i stosunku albuminy do kreatyniny w moczu [ang. *urine albumin to creatinine ratio*, UACR] po 96 tygodniach leczenia) w porównaniu ze E/C/F/TDF. Podczas 144 tygodni leczenia żaden pacjent nie przerwał leczenia E/C/F/TAF z powodu zdarzeń niepożądanych dotyczących nerek w porównaniu do 12 pacjentów, którzy przegrali leczenie E/C/F/TDF ($p < 0,001$). W badaniach klinicznych obejmujących dorosłych pacjentów ze zmniejszonym mianem wirusa przez 96 tygodni leczenia stwierdzono minimalne zmiany lub zmniejszenie albuminurii (UACR) u pacjentów otrzymujących produkt Odefsey w porównaniu do zwiększenia, w porównaniu do wartości początkowej, proteinurii u pacjentów, którzy kontynuowali leczenie FTC/RPV/TDF lub EFV/FTC/TDF. Patrz również punkt 4.4.

Dzieci i młodzież

Schemat leczenia zawierający emtrycyabinę + alafenamid tenofowiru

W badaniu GS-US-292-0106 oceniano skuteczność, bezpieczeństwo stosowania i farmakokinetykę E/C/F/TAF w postaci jednej tabletki w badaniu otwartym z udziałem 50 dotychczas nieleczonych pacjentów z grupy młodzieży zakażonych HIV-1. Średni wiek pacjentów wynosił 15 lat (zakres: 12–17), 56% stanowiły kobiety, 12% osób było rasy azjatyckiej, a 88% rasy czarnej. Na początku badania mediana miana RNA HIV-1 w osoczu wynosiła 4,7 log₁₀ kopii/ml, mediana liczby komórek CD4⁺ wynosiła 456 komórek/mm³ (zakres: 95–1 110), a mediana CD4⁺% wynosiła 23% (zakres: 7–45). Ogółem u 22% pacjentów początkowe miano RNA HIV-1 w osoczu wynosiło > 100 000 kopii/ml.

W 48. tygodniu 92% (46/50) pacjentów osiągnęło miano RNA HIV-1 < 50 kopii/ml, co było podobne do odsetka odpowiedzi w badaniach z udziałem dotychczas nieleczonych dorosłych zakażonych HIV-1. Do 48. tygodnia nie wykryto pojawiającej się oporności na E/C/F/TAF.

Schemat zawierający ryłpiwiryne

W badaniu TMC278-C213 będącym otwartym badaniem fazy II z pojedynczą grupą terapeutyczną prowadzonym u zakażonych HIV-1 dzieci i młodzieży w wieku od 12 do < 18 lat i o masie ciała co najmniej 32 kg, którzy wcześniej nie byli leczeni przeciwretrowirusowo, zbadano farmakokinetykę, bezpieczeństwo stosowania, tolerancję i skuteczność ryłpiwiryne w dawce 25 mg raz na dobę w skojarzeniu z wybranym przez badacza schematem BR zawierającym dwa leki z grupy NRTI. Mediana czasu trwania ekspozycji u pacjentów wyniosła 63,5 tygodnia.

Mediana wieku trzydziestu sześciu pacjentów wyniosła 14,5 roku; 55,6% stanowiły kobiety, 88,9% osób było rasy czarnej, a 11,1% rasy azjatyckiej. Mediana początkowego miana RNA HIV-1 w osoczu wyniosła 4,8 log₁₀ kopii/ml, a mediana początkowej liczby komórek CD4⁺ wyniosła 414 komórek/mm³. Odsetek pacjentów z mianem RNA HIV-1 < 50 kopii/ml w 48. tygodniu (TLOVR) wyniósł 72,2% (26/36). Skojarzeniem NRTI najczęściej stosowanym z ryłpiwiryną był FTC/TDF (24 pacjentów [66,7%]).

Odsetek pacjentów reagujących na leczenie był większy w grupie osób z początkowym mianem wirusa ≤ 100 000 kopii/ml (78,6%, 22/28) niż w grupie z początkowym mianem wirusa > 100 000 kopii/ml (50,0%, 4/8). Odsetek przypadków niepowodzenia leczenia przeciwwirusowego wyniósł 22,2% (8/36).

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Odefsey w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu zakażenia ludzkim HIV-1 (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Ciąża

Ryłpiwiryne (jeden ze składników produktu leczniczego Odefsey) w skojarzeniu z leczeniem podstawowym poddano ocenie w badaniu TMC114HIV3015 u 19 kobiet w drugim i trzecim trymestrze ciąży oraz po porodzie. Dane farmakokinetyczne wykazały, że całkowite narażenie (AUC) na ryłpiwiryne jako składnika schematu przeciwretrowirusowego było około 30% mniejsze podczas ciąży w porównaniu z okresem poporodowym (6–12 tygodni). Odpowiedź wirusologiczna była ogólnie zachowana podczas trwania badania: z 12 pacjentek, które ukończyły badanie u10 wystąpiła supresja na końcu badania, u kolejnych 2 pacjentek stwierdzono zwiększenie miana wirusa tylko po porodzie, w tym u przynajmniej 1 pacjentki z powodu podejrzanego niepełnego przestrzegania zaleceń. Nie doszło do przeniesienia zakażenia z matki na dziecko u 10 dzieci urodzonych przez matki, które ukończyły badanie i w przypadku których status HIV był dostępny. Ryłpiwiryne była dobrze tolerowana w czasie ciąży i po porodzie. Nie dokonano żadnych nowych ustaleń dotyczących bezpieczeństwa w porównaniu ze znanym profilem bezpieczeństwa ryłpiwiryne u osób dorosłych z zakażeniem HIV-1 (patrz punkty 4.4 i 5.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Odefsey: Ekspozycje na emtrycytabinę i alafenamid tenofowiru były biorównoważne przy porównywaniu jednej powlekanej tabletki produktu Odefsey 200/25/25 mg z elwitegrawirem/kobicystatem/emtrycytabiną/alafenamidem tenofowiru (150/150/200/10 mg) w postaci jednej tabletki po podaniu pojedynczej dawki zdrowym osobom (n = 82) po posiłku. Ekspozycje na ryłpiwirynę były biorównoważne przy porównywaniu produktu Odefsey 200/25/25 mg z jedną powlekaną tabletką ryłpiwiryny (w postaci chlorowodoru) w dawce 25 mg po podaniu pojedynczej dawki zdrowym osobom (n = 95) po posiłku.

Po podaniu doustnym emtrycytabina wchłania się szybko i w dużym stopniu, przy czym maksymalne stężenia w osoczu występują po 1 do 2 godzin po podaniu dawki. Po wielokrotnym podaniu doustnym emtrycytabiny 20 osobom zakażonym HIV-1 powierzchnia pod krzywą stężenia w osoczu w zależności od czasu przez 24-godzinny odstęp między dawkami (AUC) wyniosła $10,0 \pm 3,1 \text{ h} \cdot \mu\text{g/ml}$ (wartość średnia \pm SD). Średnie minimalne stężenie w stanie stacjonarnym w osoczu 24 godziny po podaniu dawki było nie mniejsze niż średnia wartość IC_{90} aktywności *in vitro* przeciw HIV-1. Bezwzględna biodostępność emtrycytabiny po podaniu 200 mg w kapsułce twardej oszacowano na 93%. Ekspozycja ogólnoustrojowa na emtrycytabinę nie ulegała zmianie, gdy emtrycytabinę podawano z pożywieniem.

Po podaniu doustnym maksymalne stężenie ryłpiwiryny w osoczu jest na ogół osiąganym w ciągu 4 do 5 godzin. Nie jest znana bezwzględna biodostępność ryłpiwiryny. Podawanie produktu Odefsey zdrowym dorosłym osobom wraz z pożywieniem zwiększało ekspozycję na ryłpiwirynę (AUC) o 13–72% w porównaniu do warunków na czczo.

Po podaniu doustnym alafenamid tenofowiru wchłania się szybko, przy czym maksymalne stężenia w osoczu występują po 15–45 minutach po podaniu dawki. Podawanie produktu Odefsey zdrowym dorosłym ochotnikom wraz z pożywieniem zwiększało ekspozycję na alafenamid tenofowiru (AUC) o 45–53% w porównaniu do warunków na czczo.

Zaleca się przyjmowanie produktu Odefsey z pożywieniem.

Dystrybucja

W warunkach *in vitro* stopień wiązania emtrycytabiny z białkami osocza ludzkiego wynosił < 4% i był niezależny od stężenia w zakresie 0,02–200 $\mu\text{g/ml}$.

W warunkach *in vitro* stopień wiązania ryłpiwiryny z białkami osocza ludzkiego, głównie z albuminami, wynosi około 99,7%.

W warunkach *in vitro* stopień wiązania tenofowiru z białkami osocza ludzkiego wynosi < 0,7% i jest niezależny od stężenia w zakresie 0,01–25 $\mu\text{g/ml}$. W warunkach *ex vivo* stopień wiązania alafenamidu tenofowiru z białkami osocza ludzkiego w próbkach zebranych podczas badań klinicznych wynosił około 80%.

Metabolizm

Biotransformacja emtrycytabiny obejmuje utlenianie reszty tiolowej do diastereoizomerów 3'-sulfotlenku (około 9% dawki) oraz sprzężanie z kwasem glukuronowym prowadzące do powstania 2'-O-glukuronidu (około 4% dawki). Emtrycytabina w warunkach *in vitro* nie hamuje metabolizmu leku za pośrednictwem dowolnych głównych ludzkich izoform CYP biorących udział w biotransformacji leku. Ponadto emtrycytabina nie hamuje glukuronylotransferazy urydno-5'-difosforanu (UGT) — enzymu odpowiadającego za glukuronidację.

Badania *in vitro* wykazują, że chlorowodorek ryłpiwiryny ulega głównie metabolizmowi oksydacyjnemu za pośrednictwem układu CYP3A.

Metabolizm jest główną drogą eliminacji alafenamidu tenofowiru u człowieka, co stanowi > 80% dawki doustnej. Badania *in vitro* wykazały, że alafenamid tenofowiru jest metabolizowany do tenofowiru (głównego metabolitu) przez katepsynę A w komórkach PBMC (w tym w limfocytach i innych komórkach docelowych dla HIV) i w makrofagach oraz przez esterazę karboksylową-1 w hepatocytach. W warunkach *in vivo* alafenamid tenofowiru ulega hydrolizacji w komórkach. W wyniku tego powstaje tenofowir (główny metabolit), który ulega fosforylacji do aktywnego metabolitu difosforanu tenofowiru. W badaniach klinicznych z udziałem ludzi po podaniu dawki doustnej 10 mg alafenamidu tenofowiru z emtrycytabiną, kobicystatem i elwitegrawirem, stężenie difosforanu tenofowiru było 4 razy większe w komórkach PBMC, a stężenie tenofowiru > 90% mniejsze w osoczu w porównaniu z dawką doustną 245 mg dizoproksylu tenofowiru (w postaci fumaranu) podawaną z emtrycytabiną, kobicystatem i elwitegrawirem.

W warunkach *in vitro* alafenamid tenofowiru nie jest metabolizowany przez CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ani CYP2D6. Alafenamid tenofowiru jest w minimalnym stopniu metabolizowany przez CYP3A4. Po jednoczesnym podaniu z efawirenzem będącym umiarkowanym induktorem CYP3A narażenie na alafenamid tenofowiru nie było znacząco zmienione. Po podaniu alafenamidu tenofowiru radioaktywność ¹⁴C w osoczu wykazywała zależny od czasu profil z alafenamidem tenofowiru jako najliczniejszą substancją w pierwszych kilku godzinach i kwasem moczowym w pozostałym okresie.

Eliminacja

Emtrycytabina jest wydalana głównie przez nerki z całkowitym odzyskiem dawki wydalonej z moczem (około 86%) oraz kałem (około 14%). 13% dawki emtrycytabiny odzyskiwano w moczu w postaci trzech metabolitów. Ogólnoustrojowy klirens emtrycytabiny wynosił średnio 307 ml/min. Po podaniu doustnym okres półtrwania w fazie eliminacji emtrycytabiny wynosi około 10 godzin.

Końcowy okres półtrwania w fazie eliminacji ryłpiwiryny wynosi około 45 godzin. Po podaniu doustnym pojedynczej dawki ryłpiwiryny znakowanej ¹⁴C średnio 85% i 6,1% radioaktywności można było odzyskać odpowiednio w kale i w moczu. W kale niezmieniona ryłpiwiryna stanowiła średnio 25% podanej dawki. W moczu wykrywano jedynie śladowe ilości niezmienionej ryłpiwiryny (< 1% dawki).

Wydalanie przez nerki niezmienionego alafenamidu tenofowiru ma drugorzędne znaczenie — z moczem wydalane jest < 1% dawki. Alafenamid tenofowiru jest wydalany głównie po metabolicznej przemianie do tenofowiru. Tenofowir jest wydalany z organizmu przez nerki w drodze zarówno przesączania kłębuszkowego, jak i aktywnego wydzielania kanalikowego.

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Wiek, płeć i pochodzenie etniczne

Nie wykryto istotnych klinicznie różnic w farmakokinetyce emtrycytabiny, ryłpiwiryny ani alafenamidu tenofowiru ze względu na wiek, płeć czy pochodzenie etniczne.

Dzieci i młodzież

Farmakokinetyka ryłpiwiryny u dotychczas nieleczonych przeciwretrowirusowo pacjentów z grupy młodzieży w wieku od 12 do < 18 lat zakażonych HIV-1 i przyjmujących ryłpiwirynę w dawce 25 mg raz na dobę była porównywalna z farmakokinetyką u zakażonych HIV-1 i dotychczas nieleczonych dorosłych przyjmujących ryłpiwirynę w dawce 25 mg raz na dobę. W badaniu C213 nie stwierdzono wpływu masy ciała (33 do 93 kg) na farmakokinetykę ryłpiwiryny u dzieci i młodzieży; podobnie jak zaobserwowano u dorosłych. Trwają badania nad farmakokinetyką ryłpiwiryny u dzieci w wieku < 12 lat.

Ekspozycje na emtrycytabinę i alafenamid tenofowiru przy podawaniu z elwitegrawirem + kobicystatem stwierdzone u 24 pacjentów z grupy młodzieży w wieku od 12 do < 18 lat były podobne do ekspozycji osiągniętych u dotychczas nieleczonych dorosłych (tabela 6).

Tabela 6: Farmakokinetyka emtrycytabiny i alafenamidu tenofowiru u młodzieży i dorosłych dotychczas nieleczonych przeciwretrowirusowo

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

FTC = emtrycytabina; TAF = alafenamid tenofowiru; TFV = tenofowir; nd. = nie dotyczy

Dane przedstawiono jako wartości średnie (%CV).

a n = 24 pacjentów z grupy młodzieży (GS-US-292-0106); n = 19 dorosłych (GS-US-292-0102).

b n = 23 pacjentów z grupy młodzieży (GS-US-292-0106, analiza farmakokinetyki populacji).

c n = 539 (TAF) lub 841 (TFV) dorosłych (GS-US-292-0111 i GS-US-292-0104, analiza farmakokinetyki populacji).

Niewydolność nerek

Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce alafenamidu tenofowiru lub tenofowiru pomiędzy osobami zdrowymi a pacjentami z ciężką niewydolnością nerek (oszacowany CrCl \geq 15 ml/min i < 30 ml/min) w badaniu fazy I alafenamidu tenofowiru. W oddzielnym badaniu fazy I samej emtrycytabiny, średnia ekspozycja ogólnoustrojowa na emtrycytabinę była większa u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (oszacowany CrCl < 30 ml/min) (33,7 μ g·h/ml) niż u osób z prawidłową czynnością nerek (11,8 μ g·h/ml). Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania emtrycytabiny + alafenamid tenofowiru u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (szacowany CrCl \geq 15 ml/min i < 30 ml/min).

Ekspozycje na emtrycytabinę i tenofowir u 12 pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (oszacowany CrCl < 15 ml/min), przewlekle hemodializowanych, którzy otrzymywali emtrycytabinę + alafenamid tenofowiru w skojarzeniu z elwitegrawirem + kobicystatem w postaci jednej tabletki (E/C/F/TAF) w badaniu GS-US-292-1825 były znacząco większe, niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce alafenamidu tenofowiru u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, przewlekle hemodializowanych, w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Nie zidentyfikowano nowych problemów dotyczących bezpieczeństwa u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, przewlekle hemodializowanych, przyjmujących emtrycytabinę + alafenamid tenofowiru, podawanych w skojarzeniu z elwitegrawirem + kobicystatem w postaci jednej tabletki (patrz punkt 4.8).

Brak danych na temat farmakokinetyki emtrycytabiny lub alafenamidu tenofowiru u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (oszacowany CrCl < 15 ml/min), niepoddawanych przewlekle hemodializie. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania emtrycytabiny i alafenamidu tenofowiru u tych pacjentów.

Nie badano farmakokinetyki ryłpiwiryny u pacjentów z niewydolnością nerek. Wydalanie ryłpiwiryny przez nerki jest nieistotne. U pacjentów z ciężką lub schyłkową niewydolnością nerek stężenia w osoczu mogą być zwiększone wskutek zmiany wchłaniania, dystrybucji i (lub) metabolizmu leku w następstwie zaburzenia czynności nerek. Ponieważ ryłpiwiryna w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza, jest mało prawdopodobne, by można ją było w znaczącym stopniu usunąć za pomocą hemodializy lub dializy otrzewnowej (patrz punkt 4.9).

Niewydolność wątroby

Nie badano farmakokinetyki emtrycytabiny u pacjentów z niewydolnością wątroby o różnym stopniu nasilenia; jednakże emtrycytabina nie jest w znaczącym stopniu metabolizowana przez enzymy wątrobowe, więc wpływ niewydolności wątroby powinien być ograniczony.

Chlorowodorek ryłpiwiryny jest głównie metabolizowany i wydalany przez wątrobę. W badaniu porównującym 8 pacjentów z lekką niewydolnością wątroby (stopień A według klasyfikacji Childa-Pugha) z 8 dopasowanymi osobami z grupy kontrolnej oraz 8 pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby (stopień B według klasyfikacji Childa-Pugha) z 8 dopasowanymi osobami z grupy kontrolnej ekspozycja po wielokrotnym podaniu ryłpiwiryny była o 47% większa u pacjentów z lekką niewydolnością wątroby i o 5% większa u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby. Jednak nie można wykluczyć, że w umiarkowanej niewydolności ekspozycja na farmakologicznie czynną, niezwiązaną ryłpiwirynę jest znacząco zwiększona. Nie badano stosowania ryłpiwiryny u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (stopień C według klasyfikacji Childa-Pugha) (patrz punkt 4.2).

Nie stwierdzono klinicznie istotnych zmian farmakokinetyki alafenamidu tenofowiru ani jego metabolitu tenofowiru u pacjentów z lekką lub umiarkowaną niewydolnością wątroby. U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby całkowite stężenie alafenamidu tenofowiru i tenofowiru w osoczu jest mniejsze niż stężenie obserwowane u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. Stężenie niezwiązanego (wolnego) alafenamidu tenofowiru w osoczu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby jest podobne do stężenia obserwowanego u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby, po uwzględnieniu wartości skorygowanej o wiązanie z białkami osocza.

Równoczesne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) typu C

Nie oceniono w pełni farmakokinetyki emtrycytabiny, ryłpiwiryny i alafenamidu tenofowiru u pacjentów równocześnie zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) typu C.

Ciąża i okres poporodowy

Całkowite narażenie na ryłpiwirynę podawaną raz na dobę w dawce 25 mg jako składnik schematu przeciwretrowirusowego było mniejsze podczas ciąży (podobnie jak w drugim i trzecim trymestrze ciąży) w porównaniu z okresem poporodowym. Zmniejszenie narażenia na niezwiązaną (tj. czynną) frakcję ryłpiwiryny w czasie ciąży w porównaniu z okresem poporodowym było mniej widoczne niż w przypadku całkowitego narażenia na ryłpiwirynę.

U kobiet otrzymujących ryłpiwirynę raz na dobę w dawce 25 mg podczas drugiego trymestru ciąży, średnie wartości wewnątrzsobnicze C_{max} , AUC_{24h} i C_{min} całkowitej ryłpiwiryny były odpowiednio o 21%, 29% i 35% mniejsze w porównaniu do okresu poporodowego; podczas trzeciego trymestru ciąży wartości C_{max} , AUC_{24h} i C_{min} były odpowiednio o 20%, 31% i 42% mniejsze w porównaniu do okresu poporodowego.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne dotyczące emtrycytabiny, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Dane niekliniczne dotyczące chlorowodoru ryłpiwiryny, wynikające z badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań losów leku w organizmie, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. U gryzoni obserwowano toksyczne działanie na wątrobę związane z indukcją enzymów wątrobowych. U psów odnotowano działania podobne do zastoju żółci.

W badaniach rakotwórczości ryłpiwiryny prowadzonych na myszach i szczurach stwierdzono działanie nowotworowe charakterystyczne dla tych gatunków, ale uznano, że nie ma to znaczenia dla ludzi.

Badania niekliniczne z zastosowaniem alafenamidu tenofowiru u szczurów i psów ujawniły, że kości i nerki są głównymi narządami docelowymi toksyczności. Toksyczne oddziaływanie na kości odnotowano jako zmniejszoną gęstość mineralną kości u szczurów i psów w przypadku co najmniej cztery razy większej ekspozycji na tenofowir niż ekspozycja oczekiwana po podaniu produktu

Odefsey. Występował minimalny naciek histiocytołów w oku psów w przypadku ekspozycji na alafenamid tenofowiru i tenofowir odpowiednio około 4 i 17 razy większej niż ekspozycja oczekiwana po podaniu produktu Odefsey.

Alafenamid tenofowiru nie wykazywał działania mutagennego ani klastogennego w standardowych badaniach genotoksyczności.

Ponieważ ekspozycja na tenofowir u szczurów i myszy po podaniu alafenamidu tenofowiru jest mniejsza niż po podaniu fumaranu dizoproksylu tenofowiru, przeprowadzono badania rakotwórczości oraz badanie około- i poporodowe u szczurów tylko z zastosowaniem fumaranu dizoproksylu tenofowiru. Nie ujawniono szczególnego zagrożenia dla człowieka na podstawie konwencjonalnych badań dotyczących rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa. Badania toksycznego wpływu na rozrodczość przeprowadzone na szczurach i królikach nie wykazały wpływu na przebieg kojarzenia zwierząt, płodność, ciężę ani parametry płodu. Jednak fumaran dizoproksylu tenofowiru zmniejszył wskaźnik żywotności i masę ciała młodych w badaniu toksyczności około- i poporodowej podczas stosowania w dawkach toksycznych dla matki.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Kroskarmeloza sodowa
Laktoza (w postaci jednowodnej)
Magnezu stearynian
Celuloza mikrokrystaliczna
Polisorbat 20
Powidon

Otoczka

Makrogol
Alkohol poliwinylowy
Talk
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek czarny (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z polietylenu wysokiej gęstości (HDPE), z polipropylenowym wieczkiem z gwintem ciągłym zabezpieczającym przed dostępem dzieci, wyłożona aktywowaną przez indukcję wyściółką z folii aluminiowej, zawierająca 30 tabletek powlekanych. Każda butelka zawiera żel krzemionkowy jako środek osuszający oraz watę poliestrową.

Dostępne są następujące wielkości opakowań: tekturowe pudełka zawierające 1 butelkę po 30 tabletek powlekanych i tekturowe pudełka zawierające 90 (3 butelki po 30) tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1112/001

EU/1/16/1112/002

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 czerwca 2016

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 14 stycznia 2021

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

{MM/RRRR}

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

OZNAKOWANIE BUTELKI I PUDEŁKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Odefsey 200 mg/25 mg/25 mg tabletki powlekane
emtrycytabina/rylpiwiryna/alafenamid tenofowiru

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletkę powlekana zawiera 200 mg emtrycytabiny, chlorowodorek rylpiwiryny co odpowiada 25 mg rylpiwiryny oraz fumaran alafenamidu tenofowiru co odpowiada 25 mg alafenamidu tenofowiru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę (w postaci jednowodnej) — dodatkowe informacje znajdują się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek powlekanych

90 (3 butelki po 30) tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. **Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą.**

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1112/001 30 tabletek powlekanych
EU/1/16/1112/002 90 (3 butelki po 30) tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Odefsey [tylko na opakowaniach zewnętrznych]

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora. [Tylko na opakowaniach zewnętrznych]

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC {numer}
SN {numer}
NN {numer}
[Tylko na opakowaniach zewnętrznych]

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Odefsey 200 mg/25 mg/25 mg tabletki powlekane emtrycytabina/rylpiwiryna/alafenamid tenofowiru

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakiegokolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Odefsey i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Odefsey
3. Jak przyjmować lek Odefsey
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Odefsey
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Odefsey i w jakim celu się go stosuje

Odefsey to lek przeciwwirusowy stosowany w leczeniu zakażenia **ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV)**. Jest to pojedyncza tabletka zawierająca połączenie trzech substancji czynnych: **emtrycytabiny, rylpiwiryny i alafenamidu tenofowiru**. Każda z tych substancji czynnych działa poprzez zakłócanie działania enzymu o nazwie „odwrotna transkryptaza”, który jest niezbędny do namnażania się wirusa HIV-1.

Lek Odefsey zmniejsza ilość HIV w organizmie pacjenta. Poprawia to układ odpornościowy i zmniejsza ryzyko rozwoju chorób związanych z zakażeniem HIV.

Lek Odefsey jest stosowany u osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych, o masie ciała co najmniej 35 kg.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Odefsey

Kiedy nie przyjmować leku Odefsey

- **Jeśli pacjent ma uczulenie na emtrycytabinę, rylpiwirynę, alafenamid tenofowiru lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).**
- **Jeśli pacjent obecnie przyjmuje którykolwiek z następujących leków:**
 - **karbamazepina, okskarbazepina, fenobarbital i fenytoina** (stosowane w leczeniu padaczki i zapobieganiu napadom drgawkowym);
 - **ryfabutyna, ryfampicyna i ryfapentyna** (stosowane w leczeniu niektórych zakażeń bakteryjnych, takich jak gruźlica);
 - **omeprazol, dekslanzoprazol, lanzoprazol, rabeprazol, pantoprazol i ezomeprazol** (stosowane w zapobieganiu i leczeniu wrzodów żołądka, zgagi i choroby refluksowej przełyku);
 - **deksametazon** (glikokortykosteroidowy lek stosowany w leczeniu stanu zapalnego i do hamowania aktywności układu odpornościowego) przyjmowany doustnie lub we wstrzyknięciach (z wyjątkiem leczenia pojedynczą dawką);

- **produkty zawierające dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*)** (lek ziołowy stosowany przy depresji i lęku).

→ Jeśli którykolwiek z powyższych punktów dotyczy pacjenta, **nie powinien on przyjmować leku Odefsey i powinien natychmiast powiadomić o tym lekarza.**

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Podczas przyjmowania leku Odefsey pacjent musi być pod opieką lekarza.

Ten lek nie wyleczy z zakażenia HIV. U osób przyjmujących lek Odefsey wciąż mogą rozwijać się zakażenia lub inne choroby związane z zakażeniem HIV.

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Odefsey należy omówić to z lekarzem:

- **jeśli u pacjenta występują zaburzenia czynności wątroby lub w przeszłości występowała choroba wątroby, w tym zapalenie wątroby.** Pacjenci z chorobami wątroby, w tym z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C, którzy przyjmują leki przeciwretrowirusowe, są narażeni na zwiększone ryzyko ciężkich i mogących zakończyć się śmiercią działań niepożądanych dotyczących wątroby. U pacjentów chorych na zapalenie wątroby typu B lekarz ustali najbardziej odpowiedni schemat leczenia.
- **Jeśli pacjent ma zapalenie wątroby typu B,** zaburzenia czynności wątroby mogą się nasilić po przerwaniu przyjmowania leku Odefsey. Ważne jest, aby nie przerywać przyjmowania leku Odefsey bez uprzedniej konsultacji z lekarzem: patrz punkt 3, *Nie przerywać przyjmowania leku Odefsey.*
- jeśli pacjent przyjmuje jakiegokolwiek leki mogące spowodować zagrażającą życiu niemiarową pracę serca (częstoskurcz typu *torsades de pointes*).
- **jeśli pacjent ma chorobę nerek lub jeśli w badaniach wykryto zaburzenia czynności nerek.** Lekarz może zlecić badania krwi w celu monitorowania czynności nerek w momencie rozpoczęcia i w trakcie leczenia lekiem Odefsey.

Podczas przyjmowania leku Odefsey

Po rozpoczęciu przyjmowania leku Odefsey należy zwracać uwagę na:

- **objawy stanu zapalnego lub zakażenia;**
- **ból stawów, sztywność lub schorzenia kości.**

→ **W przypadku zaobserwowania takich objawów należy natychmiast powiadomić lekarza.** Aby uzyskać więcej informacji, patrz punkt 4, *Możliwe działania niepożądane.*

U osób długotrwale przyjmujących lek Odefsey mogą wystąpić zaburzenia czynności nerek (patrz *Ostrzeżenia i środki ostrożności*).

Dzieci i młodzież

Leku nie należy podawać dzieciom w wieku 11 lat lub młodszym lub ważącym mniej niż 35 kg. Stosowanie leku Odefsey u dzieci w wieku 11 lat lub młodszych lub ważących mniej niż 35 kg nie było dotychczas badane.

Lek Odefsey a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Lek Odefsey

może oddziaływać wzajemnie z innymi lekami. W rezultacie może mieć to wpływ na ilość leku Odefsey lub innych leków we krwi. Może to spowodować, że leki nie będą działały prawidłowo lub może nasilić działania niepożądane. W niektórych przypadkach może być konieczne dostosowanie dawki przez lekarza lub sprawdzenie stężenia leków we krwi.

Leki, których nigdy nie wolno przyjmować z lekiem Odefsey, to:

- **karbamazepina, okskarbazepina, fenobarbital i fenytoina** (stosowane w leczeniu padaczki i zapobieganiu napadom drgawkowym);
- **ryfabutyna, ryfampicyna i ryfapentyna** (stosowane w leczeniu niektórych zakażeń bakteryjnych, takich jak gruźlica);
- **omeprazol, dekslanzoprazol, lanzoprazol, rabeprazol, pantoprazol i ezomeprazol** (stosowane w zapobieganiu i leczeniu wrzodów żołądka, zgagi i choroby refluksowej przełyku);
- **deksametazon** (glikokortykosteroidowy lek stosowany w leczeniu stanu zapalnego i do hamowania aktywności układu odpornościowego) przyjmowany doustnie lub we wstrzyknięciach (z wyjątkiem leczenia pojedynczą dawką);
- **produkty zawierające dziurawiec zwyczajny** (*Hypericum perforatum*) (lek ziołowy stosowany w depresji i lęku).

→ Jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z tych leków, **nie powinien przyjmować leku Odefsey i powinien natychmiast powiadomić o tym lekarza.**

Inne rodzaje leków:

Należy zwrócić się do lekarza, jeśli pacjent przyjmuje:

- **którekolwiek leki stosowane w leczeniu zakażenia HIV;**
- **którekolwiek leki zawierające:**
 - alafenamid tenofowiru
 - dizoproksyl tenofowiru
 - lamiwudynę
 - dipiwoksyl adefowiru
- **Antybiotyki stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych, zawierające:**
 - klarytromycynę
 - erytromycynę

Te leki mogą zwiększać stężenie ryłpiwiryny i alafenamidu tenofowiru (składników leku Odefsey) we krwi pacjenta. Lekarz przepisze pacjentowi inny lek.
- **Leki przeciwgrzybicze stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych:**
 - ketokonazol
 - flukonazol
 - itrakonazol
 - pozakonazol
 - worykonazol

Te leki mogą zwiększać stężenie ryłpiwiryny i alafenamidu tenofowiru (składników leku Odefsey) we krwi pacjenta. Lekarz przepisze pacjentowi inny lek.

- **Leki stosowane we wrzodach żołądka, zgadze i refluksie przelykowym**, takie jak:
 - **leki zobojętniające sok żołądkowy** (wodorotlenek glinu i (lub) magnezu lub węglan wapnia)
 - **antagoniści H₂** (famotydyna, cymetydyna, nizatydyna lub ranitydyna)
 Te leki mogą zmniejszać stężenie ryłpiwiryny (składnika leku Odefsey) we krwi pacjenta. Jeśli pacjent przyjmuje jeden z tych leków, lekarz albo przepisze inny lek, albo zaleci w jaki sposób i kiedy przyjmować taki lek:
 - **W przypadku przyjmowania leku zobojętniającego sok żołądkowy**, należy przyjąć ten lek co najmniej 2 godziny przed przyjęciem lub co najmniej 4 godziny po przyjęciu leku Odefsey.
 - **W przypadku przyjmowania antagonisty H₂**, należy przyjąć ten lek co najmniej 12 godzin przed przyjęciem lub co najmniej 4 godziny po przyjęciu leku Odefsey. Leki z grupy antagonistów H₂ można przyjmować tylko raz na dobę w przypadku przyjmowania leku Odefsey. Leków z grupy antagonistów H₂ nie należy przyjmować w schemacie dawkowania dwa razy na dobę. Należy porozmawiać z lekarzem o alternatywnym schemacie leczenia (patrz Jak przyjmować lek Odefsey).
- **Cyklosporyna**, lek stosowany do osłabienia działania układu odpornościowego organizmu. Ten lek może zwiększać stężenie ryłpiwiryny i tenofowiru alafenamidu (składników leku Odefsey) we krwi pacjenta. Lekarz przepisze pacjentowi inny lek.
- **Metadon**, lek stosowany w leczeniu uzależnienia od opioidów, ponieważ może być konieczna zmiana dawki metadonu przez lekarza.
- **Eteksylan dabigatranu**, lek stosowany w leczeniu chorób serca, ponieważ może być konieczne kontrolowanie przez lekarza stężenia tego leku we krwi.

→ **Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z tych leków.** Leczenia nie wolno przerywać bez skontaktowania się z lekarzem.

Ciąża i karmienie piersią

- Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.
- **Należy stosować skuteczną metodę antykoncepcji** podczas przyjmowania leku Odefsey.

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku w okresie ciąży należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Jeśli pacjentka przyjmowała lek Odefsey w okresie ciąży, lekarz może zalecić regularne badania krwi oraz inne badania diagnostyczne w celu obserwacji rozwoju dziecka. U dzieci, których matki przyjmowały w okresie ciąży nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NRTI), korzyść ze zmniejszenia możliwości zakażenia HIV przeważa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

Podczas przyjmowania leku Odefsey nie wolno karmić piersią, ponieważ niektóre substancje czynne tego leku przenikają do mleka ludzkiego.

Nie zaleca się karmienia piersią przez kobiety zakażone wirusem HIV, ponieważ wirusa HIV można przekazać dziecku z mlekiem matki.

Jeżeli pacjentka karmi piersią lub rozważa karmienie piersią, powinna **jak najszybciej skonsultować się z lekarzem.**

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn, jeśli po przyjęciu leku pacjent odczuwa zmęczenie, senność lub zawroty głowy.

Lek Odefsey zawiera laktozę i sól.

Jeśli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem tego leku.

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

→ Jeśli którykolwiek z powyższych punktów dotyczy pacjenta, **należy powiadomić o tym lekarza przed przyjęciem leku Odefsey.**

3. Jak przyjmować lek Odefsey

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka to:

Dorośli: jedna tabletką przyjmowana raz na dobę z pożywieniem

Młodzież w wieku od 12 lat i o masie ciała co najmniej 35 kg: jedna tabletką przyjmowana raz na dobę z pożywieniem

Ważne jest, aby przyjmować lek Odefsey razem z jedzeniem, aby zapewnić odpowiednie stężenie substancji czynnej w organizmie. Sam napój odżywczy nie zastępuje jedzenia.

Zaleca się, aby nie żuć, nie rozgniatać ani nie dzielić tabletki ponieważ ma gorzki smak.

W przypadku przyjmowania leku zobojętniającego sok żołądkowy takiego jak wodorotlenek glinu i (lub) magnezu lub węglan wapnia, należy przyjąć ten lek co najmniej 2 godziny przed przyjęciem lub co najmniej 4 godziny po przyjęciu leku Odefsey.

W przypadku przyjmowania antagonisty H₂, takiego jak famotydyna, cymetydyna, nizatydyna lub ranitydyna, należy przyjąć ten lek co najmniej 12 godzin przed przyjęciem lub co najmniej 4 godziny po przyjęciu leku Odefsey. W przypadku przyjmowania leku Odefsey można przyjmować antagonistę H₂ jedynie raz na dobę. Leków z grupy antagonistów H₂ nie należy przyjmować w schemacie dawkowania dwa razy na dobę. Należy porozmawiać z lekarzem o alternatywnym schemacie leczenia.

Jeśli pacjent jest dializowany, dobową dawkę leku Odefsey powinien przyjąć po zakończeniu dializy.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Odefsey

W razie przypadkowego przyjęcia większej niż zalecana dawki leku Odefsey, może być zwiększone ryzyko wystąpienia możliwych działań niepożądanych tego leku (patrz punkt 4, *Możliwe działania niepożądane*).

Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem lub izbą przyjęć najbliższego szpitala, aby uzyskać poradę. Należy zabrać ze sobą butelkę z tabletkami, aby móc pokazać przyjęty lek.

Pominięcie przyjęcia leku Odefsey

Ważne jest, aby nie pomijać żadnej dawki leku Odefsey.

Jeżeli pominięto dawkę leku:

- **W przypadku przypomnienia sobie w ciągu 12 godzin** od normalnej pory przyjmowania leku Odefsey należy jak najszybciej przyjąć tabletkę. Tabletkę należy zawsze przyjmować z pożywieniem. Następną dawkę przyjmując jak zwykle.
- **W przypadku przypomnienia sobie po 12 lub więcej godzinach** od normalnej pory przyjmowania leku Odefsey nie należy przyjmować pominiętej dawki. Należy odczekać i przyjąć następną dawkę z pożywieniem o zwykłej porze.

Jeżeli przed upływem 4 godzin od przyjęcia leku Odefsey wystąpią wymioty, należy przyjąć kolejną tabletkę z pożywieniem. **Jeżeli po upływie 4 godzin od przyjęcia leku Odefsey wystąpią wymioty**, nie trzeba przyjmować kolejnej tabletki aż do następnej tabletki według normalnego schematu.

Nie przerywać przyjmowania leku Odefsey

Nie należy przerywać przyjmowania leku Odefsey bez konsultacji z lekarzem. Przerwanie przyjmowania leku Odefsey może mieć poważny wpływ na to, jak będzie działać przyszłe leczenie. W przypadku przerwania przyjmowania leku Odefsey z jakiegokolwiek przyczyny należy skonsultować się z lekarzem przed ponownym rozpoczęciem przyjmowania tabletek Odefsey.

Gdy zapasy leku Odefsey wyczerpują się, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Jest to bardzo ważne, ponieważ ilość wirusa może zacząć się zwiększać, jeśli przerwie się stosowanie leku nawet na krótki czas. Choroba może stać się wtedy bardziej oporna na leczenie.

Jest szczególnie ważne, aby pacjenci równocześnie zakażeni HIV i wirusem zapalenia wątroby typu B nie przerywali przyjmowania leku Odefsey bez uprzedniego skonsultowania się z lekarzem. Przez kilka miesięcy od zaprzestania przyjmowania leku może być niezbędne przeprowadzanie badań krwi. U niektórych pacjentów z zaawansowaną chorobą wątroby lub marskością wątroby nie zaleca się przerywania przyjmowania leku, ponieważ może to prowadzić do zaostrzenia wirusowego zapalenia wątroby, co może zagrażać życiu.

→ **Należy natychmiast powiadomić lekarza** o nowych lub nietypowych objawach zauważonych po przerwaniu leczenia, a zwłaszcza tych, które łączą się z zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Możliwe działania niepożądane: natychmiast powiadomić lekarza

- **Jakiegokolwiek objawy stanu zapalnego lub zakażenia.** U niektórych pacjentów w zaawansowanym stadium zakażenia HIV (AIDS), u których występowały zakażenia oportunistyczne (zakażenia występujące u osób z osłabionym układem odpornościowym), oznaki i objawy stanu zapalnego spowodowanego wcześniejszymi zakażeniami mogą się pojawić wkrótce po rozpoczęciu leczenia przeciw HIV. Uważa się, że objawy te wynikają z poprawy zdolności organizmu do odpowiedzi odpornościowej, co umożliwia zwalczanie zakażeń, które mogły występować, nie dając wyraźnych objawów.

- Po rozpoczęciu przyjmowania leków w ramach leczenia zakażenia HIV mogą również wystąpić **zaburzenia autoimmunologiczne**, kiedy układ odpornościowy atakuje zdrowe tkanki organizmu. Mogą one wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia. Należy zwracać uwagę na wszelkie objawy zakażenia lub inne objawy, takie jak:
 - osłabienie mięśni;
 - osłabienie rozpoczynające się od dłoni i stóp i postępujące w kierunku tułowia;
 - kołatanie serca, drżenie lub nadpobudliwość.

→ W razie zauważenia powyższych lub jakichkolwiek objawów stanu zapalnego lub zakażenia należy natychmiast powiadomić o tym lekarza.

Bardzo częste działania niepożądane

(mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)

- trudności w zasypianiu (*bezsenność*)
- ból głowy
- zawroty głowy
- nudności

Badania mogą też wykazać:

- zwiększenie stężenia cholesterolu i (lub) amylazy trzustkowej (enzymu trawiennego) we krwi
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych we krwi

Częste działania niepożądane

(mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób)

- zmniejszenie apetytu
- depresja
- niezwykle sny
- zaburzenia snu
- obniżenie nastroju
- senność
- zmęczenie
- ból brzucha lub dyskomfort w jamie brzusznej
- wymioty
- wzdęcia
- suchość w jamie ustnej
- wiatry (*wzdęcia*)
- biegunka
- wysypka

Badania mogą też wykazać:

- zmniejszenie liczby białych krwinek (zmniejszenie liczby białych krwinek może być przyczyną zwiększonej podatności na zakażenia)
- zmniejszenie liczby płytek krwi (rodzaj komórek krwi biorących udział w krzepnięciu krwi)
- zmniejszenie stężenia hemoglobiny we krwi
- zwiększenie stężenia kwasów tłuszczowych (*triglicerydów*), bilirubiny lub lipazy we krwi

Niezbyt częste działania niepożądane

(mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób)

- objawy lub oznaki stanu zapalnego lub zakażenia
- zmniejszenie liczby czerwonych krwinek (*niedokrwistość*)
- ciężkie reakcje skórne, w tym wysypka z towarzyszącą gorączką, obrzękiem i zaburzeniami czynności wątroby
- problemy z trawieniem prowadzące do dyskomfortu po posiłkach
- obrzęk twarzy, warg, języka lub gardła (*obrzęk naczynioruchowy*)

- swędzenie (*świąd*)
- pokrzywka
- ból stawów

→ Jeśli nasili się którekolwiek z działań niepożądanych, należy natychmiast powiadomić o tym lekarza.

Inne działania niepożądane, które mogą wystąpić podczas leczenia HIV

Częstość występowania następujących działań niepożądanych jest nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

- **Choroby kości.** U niektórych pacjentów przyjmujących złożone leki przeciwretrowirusowe, takie jak lek Odefsey, może rozwinąć się choroba kości nazywana *martwicą kości* (obumieranie tkanki kostnej spowodowane brakiem dopływu krwi do kości). Przyjmowanie tego rodzaju leku przez długi czas, przyjmowanie glikokortykosteroidów, picie alkoholu, bardzo osłabiony układ odpornościowy i nadwaga to niektóre z wielu czynników ryzyka rozwoju tej choroby. Objawy martwicy kości to:
 - sztywność stawów
 - bóle stawów (zwłaszcza biodra, kolana lub barku)
 - trudności z poruszaniem się.

→ W przypadku zauważenia jakichkolwiek z tych objawów należy powiadomić o tym lekarza.

W trakcie leczenia zakażenia HIV może wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Jest to częściowo związane z poprawą stanu zdrowia oraz stylem życia, a w przypadku stężenia lipidów we krwi, czasami z samym stosowaniem leków przeciw HIV. Lekarz zleci badanie tych zmian.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceutce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Odefsey

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i butelce po „Termin ważności”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Odefsey

Substancjami czynnymi leku są emtrycytabina, ryłpiwiryna i alafenamid tenofowiru. Każda tabletkę leku Odefsey zawiera 200 mg emtrycytabiny, chlorowoderek ryłpiwiryny co odpowiada 25 mg ryłpiwiryny oraz fumaran alafenamidu tenofowiru co odpowiada 25 mg alafenamidu tenofowiru.

Pozostałe składniki to:

Rdzeń tabletki:

Kroskarmeloza sodowa, laktoza (w postaci jednowodnej), magnezu stearynian, celuloza mikrokrystaliczna, polisorbat 20, powidon.

Otoczka:

Makrogol, alkohol poliwinylowy, talk, tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek czarny (E172).

Jak wygląda lek Odefsey i co zawiera opakowanie

Lek Odefsey ma postać szarych tabletek powlekanych w kształcie kapsułek z wytłoczonym na jednej stronie oznakowaniem „GSI”, a na drugiej stronie tabletki liczbą „255”. Lek Odefsey jest dostępny w butelkach zawierających 30 tabletek i w opakowaniach złożonych z 3 butelek, z których każda zawiera 30 tabletek. Każda butelka zawiera osuszający żel krzemionkowy, który musi być przechowywany w butelce w celu ochrony tabletek. Osuszający żel krzemionkowy znajduje się w osobnej saszetce lub pojemniku i nie należy go połykać.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny:

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlandia

Wytwórca:

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczególne informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>