

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

Odefsey 200 mg/25 mg/25 mg filmom obalené tablety

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 200 mg emtricitabínu, rilpivirínium-chlorid zodpovedajúci 25 mg rilpivirínu a tenofovir-alafenamid-fumarát zodpovedajúci 25 mg tenofovir-alafenamidu.

### Pomocné látky so známym účinkom

Každá tableta obsahuje 180,3 mg laktózy (ako monohydrát).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Sivá, filmom obalená tableta kapsulovitého tvaru s rozmermi 15 mm x 7 mm, ktorá má na jednej strane tablety vtláčené slovo „GSI“ a na druhej strane tablety „255“.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Odefsey je indikovaný na liečbu dospelých a dospievajúcich (vo veku 12 rokov a starších s telesnou hmotnosťou najmenej 35 kg), ktorí sú infikovaní vírusom ľudskej imunodeficiencie typu 1 (HIV-1) bez známych mutácií spojených s rezistenciou na skupinu nenukleozidových inhibítorov reverznej transkriptázy (NNRTI), tenofoviru alebo emtricitabínu a s vírusovou záťažou  $\leq 100\,000$  HIV-1 RNA kópií/ml (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.1).

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať lekár so skúsenosťami s liečbou infekcie HIV.

#### Dávkovanie

Užíva sa jedna tableta jedenkrát denne s jedlom (pozri časť 5.2).

Ak sa pacient oneskorí s užitím dávky Odefsey do 12 hodín od zvyčajného času užívania, má liek Odefsey užiť s jedlom čo najskôr a ďalej pokračovať v obvyklej dávkovacej schéme. Ak sa pacient oneskorí s užitím dávky Odefsey o viac ako 12 hodín, pacient nemá užiť vynechanú dávku a jednoducho má pokračovať v obvyklej dávkovacej schéme.

Ak pacient vracia do 4 hodín od užívania Odefsey, má užiť s jedlom ďalšiu tabletu. Ak pacient vracia po viac ako 4 hodinách od užívania lieku Odefsey, nemusí užiť ďalšiu dávku lieku Odefsey až do nasledujúcej pravidelne plánovanej dávky.

#### *Starší pacienti*

U starších pacientov sa nevyžaduje žiadna úprava dávky Odefsey (pozri časť 5.2).

### *Porucha funkcie obličiek*

U dospelých ani dospievajúcich (vo veku najmenej 12 rokov a s telesnou hmotnosťou najmenej 35 kg) s odhadovaným klírensom kreatinínu (CrCl)  $\geq 30$  ml/min sa nevyžaduje žiadna úprava dávky Odefsey. U pacientov, u ktorých odhadovaný CrCl počas liečby klesne pod 30 ml/min, sa má liečba liekom Odefsey prerušiť (pozri časť 5.2).

U dospelých pacientov s koncovým štádiom ochorenia obličiek (odhadovaný CrCl  $< 15$  ml/min) na dlhodobej hemodialýze sa nevyžaduje žiadna úprava dávky Odefsey. Liečbe liekom Odefsey sa treba u týchto pacientov vo všeobecnosti vyhýbať, možno ju však s opatrnosťou použiť, ak potenciálne prínosy prevažujú potenciálne riziká (pozri časti 4.4 a 5.2). V dňoch hemodialýzy sa má Odefsey podávať po dokončení hemodialyzačnej liečby.

Liečbe liekom Odefsey sa treba vyhýbať u pacientov s odhadovaným CrCl  $\geq 15$  ml/min a  $< 30$  ml/min, alebo  $< 15$  ml/min u tých pacientov, ktorí nie sú na dlhodobej hemodialýze, pretože bezpečnosť Odefsey nebola v týchto populáciách stanovená.

K dispozícii nie sú žiadne údaje, na základe ktorých by bolo možné odporučiť dávku u detí vo veku do 18 rokov s koncovým štádiom ochorenia obličiek.

### *Porucha funkcie pečene*

U pacientov s ľahkou (Child-Pugh triedy A) alebo so stredne ťažkou (Child-Pugh triedy B) poruchou funkcie pečene sa nevyžaduje žiadna úprava dávky Odefsey. U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa má Odefsey používať opatrne. Odefsey sa neskúmala u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh triedy C); preto sa Odefsey neodporúča používať u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.4 a 5.2).

### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť Odefsey u detí vo veku do 12 rokov alebo s telesnou hmotnosťou  $< 35$  kg neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

### Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Odefsey sa má užívať perorálne, jedenkrát denne s jedlom (pozri časť 5.2). Odporúča sa filmom obalenú tabletu nehrýzť, nedrviť ani nedeliť pre jej horkú chuť.

## **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Odefsey sa nemá súbežne podávať s liekmi, ktoré môžu spôsobiť významné zníženie plazmatických koncentrácií rilpivirínu (z dôvodu indukcie enzýmu cytochrómu P450 [CYP]3A alebo zvýšenia gastrického pH), čo môže mať za následok stratu terapeutického účinku lieku Odefsey (pozri časť 4.5), patria sem liečivá:

- karbamazepín, oxkarbazepín, fenobarbitál, fenytoín
- rifabutín, rifampicín, rifapentín
- omeprazol, ezomeprazol, dexlansoprazol, lanzoprazol, pantoprazol, rabeprazol
- dexametazón (perorálne a parenterálne dávky), s výnimkou liečby jednorazovou dávkou
- ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*).

## 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

### Virologické zlyhanie a vznik rezistencie

Nie je dostatočné množstvo údajov odôvodňujúcich používanie u pacientov s predchádzajúcim zlyhaním liečby NNRTI. Použitie Odefsey sa má riadiť testovaním rezistencie a/alebo údajmi o rezistencii v anamnéze (pozri časť 5.1).

V súhrnnej analýze účinnosti z dvoch klinických štúdií 3. fázy s dospelými (C209 [ECHO] a C215 [THRIVE]) v priebehu 96 týždňov mali pacienti liečení emtricitabínom/tenofovir-dizoproxilfumarátom + rilpivirínom so začiatočnou vírusovou záťažou > 100 000 HIV-1 RNA kópií/ml vyššie riziko virologického zlyhania (17,6 % s rilpivirínom *oproti* 7,6 % s efavirenzom) v porovnaní s pacientmi so začiatočnou vírusovou záťažou ≤ 100 000 HIV-1 RNA kópií/ml (5,9 % s rilpivirínom *oproti* 2,4 % s efavirenzom). Miera virologického zlyhania u pacientov liečených emtricitabínom/tenofovir-dizoproxilfumarátom + rilpivirínom v 48. týždni a v 96. týždni bola 9,5 % a 11,5 %, v uvedenom poradí, a v skupine s emtricitabínom/tenofovir-dizoproxilfumarátom + efavirenzom to bolo 4,2 % a 5,1 %. Rozdiel v miere nových virologických zlyhaní pri analýze od 48. týždňa do 96. týždňa medzi skupinami s rilpivirínom a efavirenzom nebol štatisticky významný. Pacienti so začiatočnou vírusovou záťažou > 100 000 HIV-1 RNA kópií/ml, u ktorých došlo k virologickému zlyhaniu, vykazovali vyššiu mieru rezistencie na skupinu NNRTI, ktorá vznikla počas liečby. Rezistencia spojená s lamivudínom/emtricitabínom vznikla u väčšieho počtu pacientov s virologickým zlyhaním pri užívaní rilpivirínu ako u pacientov s virologickým zlyhaním pri užívaní efavirenu (pozri časť 5.1).

Nálezy u dospievajúcich (vo veku od 12 do 18 rokov) v štúdií C213 boli vo všeobecnosti v súlade s týmito údajmi (podrobnejšie informácie, pozri časť 5.1).

Iba tí dospievajúci, u ktorých sa predpokladá, že budú mať dobrú adhérenciu k antivirotickej liečbe, majú byť liečení rilpivirínom, pretože suboptimálna adhérenca môže viesť k vzniku rezistencie a strate možností liečby v budúcnosti.

### Kardiovaskulárne účinky

Pri supratherapeutických dávkach (75 mg jedenkrát denne a 300 mg jedenkrát denne) sa rilpivirín spájal s predĺžením QTc intervalu na elektrokardiograme (EKG) (pozri časti 4.5 a 4.9). Rilpivirín v odporúčanej dávke 25 mg jedenkrát denne sa nespája s klinicky významným účinkom na QTc. Odefsey sa má používať opatrne, ak sa podáva súbežne s liekmi so známym rizikom Torsade de Pointes.

### Pacienti súbežne infikovaní HIV a vírusom hepatitídy B alebo C

U pacientov s chronickou hepatitídou B alebo C liečených antiretrovírusovou terapiou existuje zvýšené riziko závažných a potenciálne smrteľných nežiaducich účinkov na pečeň.

Bezpečnosť a účinnosť Odefsey u pacientov súbežne infikovaných HIV-1 a vírusom hepatitídy C (HCV) neboli stanovené.

Tenofovir-alafenamid je aktívny voči vírusu hepatitídy B (HBV). Ukončenie liečby Odefseyou u pacientov súbežne infikovaných HIV a HBV sa môže spájať so závažnými akútnymi exacerbáciami hepatitídy. Pacienti súbežne infikovaní HIV a HBV, u ktorých sa ukončí liečba Odefseyou, sa majú dôkladne sledovať na základe klinických aj laboratórnych vyšetrení najmenej niekoľko mesiacov po ukončení liečby.

### Ochorenie pečene

Bezpečnosť a účinnosť Odefsey u pacientov s významnými ochoreniami pečene neboli stanovené.

U pacientov s existujúcou pečeňovou dysfunkciou vrátane chronickej aktívnej hepatitídy je počas kombinovanej antiretrovírusovej terapie (combination antiretroviral therapy, CART) zvýšená frekvencia abnormalít funkcie pečene a majú byť sledovaní podľa štandardného postupu. Ak sa u takýchto pacientov potvrdí zhoršenie ochorenia pečene, musí sa zväžiť prerušenie alebo ukončenie liečby.

### Telesná hmotnosť a metabolické parametre

Počas antiretrovírusovej liečby môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Takéto zmeny môžu čiastočne súvisieť s kontrolou ochorenia a životným štýlom. Pokiaľ ide o lipidy, v niektorých prípadoch sú dôkazy o vplyve liečby, kým pri prírastku telesnej hmotnosti nie sú silné dôkazy o tom, že súvisí s niektorou konkrétnou liečbou. Pri sledovaní lipidov a glukózy v krvi sa treba riadiť zavedenými odporúčaniami na liečbu infekcie HIV. Poruchy lipidov sa majú klinicky vhodne liečiť.

### Mitochondriálna dysfunkcia po expozícii *in utero*

Nukleozidové a nukleotidové analógy môžu spôsobovať rôzny stupeň mitochondriálneho poškodenia, čo je najvýraznejšie v kombinácii so stavudínom, didanozínom a zidovudínom. Mitochondriálna dysfunkcia bola zaznamenaná u HIV-negatívnych dojčiat vystavených nukleozidovým analógom *in utero* a/alebo postnatálne, najmä pri liečebnom režime obsahujúcom zidovudín. Najdôležitejšie zaznamenané nežiaduce účinky sú hematologické poruchy (anémia, neutropénia), metabolické poruchy (hyperlaktatémia, hyperlipazémia). Tieto účinky sú často prechodné. Zriedkavo boli zaznamenané boli neurologické poruchy s oneskoreným nástupom (hypertónia, konvulzia, abnormálne správanie). V súčasnosti nie je známe, či sú takéto neurologické poruchy prechodné alebo trvalé. Tieto zistenia by sa mali zohľadniť u každého dieťaťa vystaveného nukleozidovým alebo nukleotidovým analógom *in utero* v prípade závažných klinických nálezov neznámeho pôvodu, najmä neurologických nálezov. Tieto zistenia neovplyvňujú súčasné národné odporúčania pre použitie antiretrovírusovej terapie u gravidných žien na zabránenie vertikálneho prenosu HIV.

### Syndróm imunitnej reaktívacie

U pacientov infikovaných HIV s ťažkou imunodeficienciou môže v čase nasadenia CART vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne patogény a spôsobiť závažné klinické stavy alebo zhoršenie symptómov. Takéto reakcie sú spravidla pozorované počas prvých niekoľkých týždňov alebo mesiacov po začatí CART. Medzi relevantné príklady patria cytomegalovírusová retinitída, generalizované a/alebo fokálne mykobakteriálne infekcie a pneumónia spôsobená *Pneumocystis jirovecii*. Akékoľvek zápalové symptómy sa majú zhodnotiť a v prípade potreby sa má nasadiť liečba.

V prípade imunitnej reaktívacie bol hlásený aj výskyt autoimunitných porúch (ako je napríklad Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída), hlásený čas do ich nástupu je však variabilnejší a tieto účinky sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby.

### Oportúnne infekcie

U pacientov, ktorí dostávajú liek Odefsey sa môžu naďalej rozvíjať oportúnne infekcie a iné komplikácie HIV infekcie, a preto majú zostať pod dôkladným klinickým dohľadom lekára, skúseným v liečbe pacientov s HIV pridruženými chorobami.

### Osteonekróza

Aj keď sa etiológia považuje za mnohofaktorovú (vrátane používania kortikosteroidov, konzumácie alkoholu, ťažkej imunosupresie, vyššieho indexu telesnej hmotnosti), boli hlásené prípady osteonekrózy, najmä u pacientov s pokročilým HIV ochorením a/alebo dlhodobou expozíciou CART. Pacientom sa má odporučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak budú mať bolesť kĺbov, stuhnutosť kĺbov alebo ťažkosti s pohybom.

## Nefrotoxicita

Pri užívaní liekov obsahujúcich tenofovir-alafenamid boli po ich uvedení na trh hlásené prípady porúch funkcie obličiek vrátane akútneho zlyhania obličiek a proximálnej renálnej tubulopatie. Nie je možné vylúčiť potenciálne riziko nefrotoxicity vyplývajúce z chronickej expozície nízkym hladinám tenofoviru ako dôsledok podávania tenofovir-alafenamidu (pozri časť 5.3).

Odporúča sa, aby sa u všetkých pacientov pred liečbou alebo pri začatí liečby Odefsey vyhodnotila funkcia obličiek a aby sa podľa klinickej potreby u všetkých pacientov monitorovala aj počas liečby. U pacientov, u ktorých dôjde ku klinicky významnému zhoršeniu funkcie obličiek alebo k dôkazu proximálnej renálnej tubulopatie, má sa zvážiť prerušenie liečby Odefsey.

## Pacienti s koncovým štádiom ochorenia obličiek na dlhodobej hemodialýze

Liečbe liekom Odefsey sa treba vo všeobecnosti vyhýbať u dospelých pacientov s koncovým štádiom ochorenia obličiek (odhadovaný CrCl < 15 ml/min) na dlhodobej hemodialýze, možno ju však použiť, ak potenciálne prínosy prevyšujú potenciálne riziká (pozri časť 4.2). V štúdií s emtricitabínom + tenofovir-alafenamidom v kombinácii s elvitegravírom + kobicistátom vo forme kombinovanej tablety s pevnou dávkou (E/C/F/TAF) u dospelých s infekciou HIV-1 s koncovým štádiom ochorenia obličiek (odhadovaný CrCl < 15 ml/min) na dlhodobej hemodialýze sa udržala účinnosť počas 48 týždňov, expozícia emtricitabínu však bola významne vyššia ako u pacientov s normálnou funkciou obličiek. Aj keď neboli identifikované žiadne nové problémy v oblasti bezpečnosti, implikácie zvýšenej expozície emtricitabínu ostávajú nejasné (pozri časti 4.8 a 5.2).

## Gravidita

Pri užívaní rilpivirínu počas gravidity v dávke 25 mg jedenkrát denne sa pozorovali nižšie expozície rilpivirínu. V štúdiách fázy III (C209 a C215) sa nižšie expozície rilpivirínu, podobné tým, ktoré sa pozorovali počas gravidity, spájali so zvýšeným rizikom virologického zlyhania, preto je potrebné starostlivo monitorovať vírusovú záťaž (pozri časti 4.6, 5.1 a 5.2). Alebo možno zvážiť prechod na iný režim antiretrovirusovej liečby.

## Súbežné podávanie iných liekov

Niektoré lieky sa nemajú súbežne podávať s liekom Odefsey (pozri časti 4.3 a 4.5).

Odefsey sa nemá súbežne podávať s inými antiretrovirusovými liekmi (pozri časť 4.5).

Odefsey sa nemá súbežne podávať s inými liekmi obsahujúcimi tenofovir-alafenamid, lamivudín, tenofovir-dizoproxil alebo adefovir-dípivoxil (pozri časť 4.5).

## Pomocné látky

Odefsey obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, úplného deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie preto nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

Odefsey je určená na použitie ako kompletný režim na liečbu infekcie HIV-1 a nemá sa súbežne podávať s inými antiretrovirusovými liekmi. Preto informácie týkajúce sa liekových interakcií s inými antiretrovirusovými liekmi nie sú uvedené. Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

## Emtricitabín

*In vitro* a klinické farmakokinetické štúdie liekových interakcií ukázali, že možnosť interakcií emtricitabínu s inými liekmi sprostredkovaných CYP je nízka. Súbežné podávanie emtricitabínu s liekmi, ktoré sa vylučujú aktívnou tubulárnou sekréciou, môže zvyšovať koncentrácie emtricitabínu a/alebo súbežne podávaného lieku. Lieky, ktoré znižujú renálnu funkciu, môžu zvyšovať koncentrácie emtricitabínu.

## Rilpivirín

Rilpivirín sa primárne metabolizuje prostredníctvom CYP3A. Lieky, ktoré indukujú alebo inhibujú CYP3A, môžu teda ovplyvniť klírens rilpivirínu (pozri časť 5.2). Rilpivirín inhibuje P-glykoproteín (P-gp) *in vitro* (inhibičná koncentrácia 50 % [IC<sub>50</sub>] je 9,2 µM). V klinickej štúdii rilpivirín významne neovplyvnil farmakokinetiku digoxínu. Navyše, v klinickej štúdii liekových interakcií s tenofovir-alafofenamidom, ktorý je citlivejší na inhibíciu intestinálneho P-gp, rilpivirín neovplyvnil expozície tenofovir-alafofenamidom, ak sa podávali súbežne, čo poukazuje na to, že rilpivirín nie je inhibítorom P-gp *in vivo*.

Rilpivirín je *in vitro* inhibítor transportéra MATE-2K s hodnotou IC<sub>50</sub> < 2,7 nM. Klinické dôsledky týchto nálezov nie sú momentálne známe.

## Tenofovir-alafofenamid

Tenofovir-alafofenamid sa transportuje prostredníctvom P-gp a proteínu rezistencie rakoviny prsníka (BCRP). Lieky, ktoré ovplyvňujú aktivitu P-gp a BCRP, môžu spôsobiť zmeny absorpcie tenofovir-alafofenamidu (pozri tabuľku 1). U liekov, ktoré indukujú aktivitu P-gp (napr. rifampicín, rifabutín, karbamazepín, fenobarbitál), sa očakáva zníženie absorpcie tenofovir-alafofenamidu, následkom čoho je zníženie plazmatickej koncentrácie tenofovir-alafofenamidu, čo môže viesť k strate terapeutického účinku Odefsey a k vzniku rezistencie. Pri súbežnom podávaní Odefsey s inými liekmi, ktoré inhibujú P-gp a aktivitu BCRP (napr. ketokonazol, flukonazol, itrakonazol, pozakonazol, vorikonazol, ciklosporín), sa očakáva zvýšenie absorpcie a plazmatickej koncentrácie tenofovir-alafofenamidu. Na základe údajov zo štúdie *in vitro* sa pri súbežnom podávaní tenofovir-alafofenamidu a inhibítorov xantínoxidázy (napr. febuxostatu) neočakáva zvýšenie systémovej expozície tenofoviru *in vivo*.

Tenofovir-alafofenamid nie je inhibítorom CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ani CYP2D6 *in vitro*. Tenofovir-alafofenamid nie je *in vivo* inhibítorom ani induktorom CYP3A. Tenofovir-alafofenamid je substrátom organického aniónového transportného polypeptidu (organic anion transporting polypeptide, OATP) 1B1 a OATP1B3 *in vitro*. Distribúciu tenofovir-alafofenamidu v tele môže ovplyvniť aktivita OATP1B1 a OATP1B3.

## Súbežné používanie je kontraindikované

Zistilo sa, že súbežné podávanie lieku Odefsey a liekov, ktoré indukujú CYP3A, znižuje plazmatické koncentrácie rilpivirínu, čo by potenciálne mohlo viesť k strate virologickej odpovede na liek Odefsey (pozri časť 4.3) a vzniku novej rezistencie na rilpivirín a skupinu NNRTI.

Zistilo sa, že súbežné podávanie lieku Odefsey a inhibítorov protónovej pumpy znižuje plazmatické koncentrácie rilpivirínu (v dôsledku zvýšenia pH v žalúdku), čo by potenciálne mohlo viesť k strate virologickej odpovede na liek Odefsey (pozri časť 4.3) a novej rezistencie na rilpivirín a skupinu NNRTI.

## Súbežné používanie, pri ktorom sa odporúča opatrnosť

### *Inhibitory enzýmov CYP*

Pri súbežnom podávaní Odefsey s liekmi, ktoré inhibujú aktivitu enzýmu CYP3A, sa pozorovalo zvýšenie plazmatických koncentrácií rilpivirínu.

### Lieky predlžujúce interval QT

Odefsey sa má používať opatrne, ak sa používa súbežne s liekmi so známym rizikom Torsade de Pointes (pozri časť 4.4).

### Iné interakcie

Tenofovir-alafenamid nie je inhibítorom ľudskej uridíndifosfát-glukuronozyltransferázy (uridine diphosphate glucuronosyltransferase, UGT) 1A1 *in vitro*. Nie je známe, či sú emtricitabín alebo tenofovir-alafenamid inhibítormi iných UGT enzýmov. Emtricitabín neinhiboval glukuronidačnú reakciu nešpecifického substrátu UGT *in vitro*.

Interakcie medzi zložkami Odefsey a možnými súbežne podávanými liekmi sú uvedené v tabuľke 1 nižšie (nárast je označený ako „↑“, pokles ako „↓“, žiadna zmena ako „↔“).

**Tabuľka 1: Interakcia medzi liekom Odessey a jeho jednotlivými zložkami a inými liekmi**

Liek podľa terapeutického oblasti	Účinky na hladiny lieku. Priemerná percentuálna zmena AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania s Odefsey
<b>ANTIINFECTÍVA</b>		
<b>Antimykotiká</b>		
Ketokonazol (400 mg jedenkrát denne)/rilpivirín <sup>1</sup>	ketokonazol AUC: ↓ 24 % C <sub>min</sub> : ↓ 66 % C <sub>max</sub> : ↔  rilpivirín: AUC: ↑ 49 % C <sub>min</sub> : ↑ 76 % C <sub>max</sub> : ↑ 30 % inhibícia enzýmov CYP3A  <i>Očakávajú sa:</i> tenofovir-alafenamid: AUC: ↑ C <sub>max</sub> : ↑ inhibícia P-gp  Interakcia s tenofovir-alafenamidom sa neskúmala. Očakáva sa, že súbežné podávanie s ketokonazolom zvýši plazmatické koncentrácie tenofovir-alafenamidu (inhibícia P-gp).	Súbežné podávanie sa neodporúča.
Flukonazol Itrakonazol Posakonazol Vorikonazol	Interakcia so žiadnou zložkou lieku Odefsey sa neskúmala. Očakáva sa, že súbežné podávanie s týmito antimykotikami zvýši plazmatické koncentrácie rilpivirínu (inhibícia CYP3A) a tenofovir-alafenamidu (inhibícia P-gp).	Súbežné podávanie sa neodporúča.



Liek podľa terapeutickej oblasti	Účinky na hladiny lieku. Priemerná percentuálna zmena AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania s Odefsey
<b>Antimykobakteriálne lieky</b>		
Rifampicín/rilpivirín	<p>rifampicín AUC: ↔ C<sub>min</sub>: N/A C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>25-desacetyl-rifampicín: AUC: ↓ 9 % C<sub>min</sub>: N/A C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>rilpivirín: AUC: ↓ 80 % C<sub>min</sub>: ↓ 89 % C<sub>max</sub>: ↓ 69 % indukcia CYP3A</p> <p><i>Očakávajú sa:</i> tenofovir-afafenamid: AUC: ↓ C<sub>max</sub>: ↓ indukcia P-gp</p> <p>Interakcia s tenofovir-afafenamidom sa neskúmala. Súbežné podávanie pravdepodobne spôsobí významné zníženia plazmatických koncentrácií tenofovir-afafenamidu (indukcia P-gp).</p>	Súbežné podávanie je kontraindikované.
Rifapentín	Interakcia so žiadnou zložkou lieku Odefsey sa neskúmala. Súbežné podávanie pravdepodobne spôsobí významné zníženia plazmatických koncentrácií rilpivirínu (indukcia CYP3A) a tenofovir-afafenamidu (indukcia P-gp).	Súbežné podávanie je kontraindikované.



Liek podľa terapeutickkej oblasti	Účinky na hladiny lieku. Priemerná percentuálna zmena AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania s Odefsey
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg jedenkrát denne)/rilpivirín <sup>2</sup>	sofosbuvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  GS-331007, metabolit sofosbuviru: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  velpatasvir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  rilpivirín: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg + 100 mg jedenkrát denne) <sup>3</sup> /emtricitabín/rilpivirín/tenofovir-alafenamid (200 mg/25 mg/25 mg jedenkrát denne)	sofosbuvir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : N/A C <sub>max</sub> : ↔  GS-331007, metabolit sofosbuviru: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : N/A C <sub>max</sub> : ↔  velpatasvir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  voxilaprevir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  emtricitabín: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  rilpivirín: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  tenofovir-alafenamid: AUC: ↑52 % C <sub>min</sub> : N/A C <sub>max</sub> : ↑32 %	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.

<b>Liek podľa terapeutickkej oblasti</b>	<b>Účinky na hladiny lieku. Priemerná percentuálna zmena AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub></b>	<b>Odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania s Odefsey</b>
Sofosbuvir (400 mg jedenkrát denne)/rilpivirín (25 mg jedenkrát denne)	sofosbuvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 21 %  GS-331007, metabolit sofosbuviru: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  rilpivirín: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
<b>ANTIKONVULZÍVA</b>		
Karbamazepín Oxkarbazepín Fenobarbitál Fenytoín	Interakcia so žiadnou zložkou lieku Odefsey sa neskúmala. Súbežné podávanie môže spôsobiť významné zníženia plazmatických koncentrácií rilpivirínu (indukcia CYP3A) a tenofovir-afafenamidu (indukcia P-gp).	Súbežné podávanie je kontraindikované.
<b>GLUKOKORTIKOIDY</b>		
Dexametazón (podávaný systémovo, s výnimkou použitia jednorazovej dávky)	Interakcia so žiadnou zložkou lieku Odefsey sa neskúmala. Očakávajú sa od dávky závislé významné zníženia plazmatických koncentrácií rilpivirínu (indukcia CYP3A).	Súbežné podávanie je kontraindikované.
<b>INHIBÍTOREY PROTÓNOVEJ PUMPY</b>		
Omeprazol (20 mg jedenkrát denne)/rilpivirín <sup>1</sup>	omeprazol: AUC: ↓ 14 % C <sub>min</sub> : N/A C <sub>max</sub> : ↓ 14 %  rilpivirín: AUC: ↓ 40 % C <sub>min</sub> : ↓ 33 % C <sub>max</sub> : ↓ 40 % znížená absorpcia, zvýšenie pH v žalúdku	Súbežné podávanie je kontraindikované.
Lanzoprazol Rabeprazol Pantoprazol Ezomeprazol Dexlanzaprazol	Interakcia so žiadnou zložkou lieku Odefsey sa neskúmala. Očakávajú sa významné zníženia plazmatických koncentrácií rilpivirínu (znížená absorpcia, zvýšenie pH v žalúdku).	Súbežné podávanie je kontraindikované.
<b>RASTLINNÉ LIEKY</b>		
Lubovník bodkovaný ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Interakcia so žiadnou zložkou lieku Odefsey sa neskúmala. Súbežné podávanie môže spôsobiť významné zníženia plazmatických koncentrácií rilpivirínu (indukcia CYP3A) a tenofovir-afafenamidu (indukcia P-gp).	Súbežné podávanie je kontraindikované.

Liek podľa terapeutickej oblasti	Účinky na hladiny lieku. Priemerná percentuálna zmena AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania s Odefsey
<b>ANTAGONISTY H<sub>2</sub>- RECEPTORA</b>		
Famotidín (40 mg jednorazová dávka užitá 12 hodín pred rilpivirínom)/rilpivirín <sup>1</sup>	rilpivirín: AUC: ↓ 9 % C <sub>min</sub> : N/A C <sub>max</sub> : ↔	Majú sa použiť iba antagonisty H <sub>2</sub> -receptora, ktoré možno dávkovať jedenkrát denne. Má sa použiť prísny dávkovací režim, antagonistu H <sub>2</sub> -receptora sa má užiť najmenej 12 hodín pred užitím alebo najmenej 4 hodiny po užití lieku Odefsey.
Famotidín (40 mg jednorazová dávka užitá 2 hodiny pred rilpivirínom)/rilpivirín <sup>1</sup>	rilpivirín: AUC: ↓ 76 % C <sub>min</sub> : N/A C <sub>max</sub> : ↓ 85 % znížená absorpcia, zvýšenie pH v žalúdku	
Famotidín (40 mg jednorazová dávka užitá 4 hodiny po rilpiviríne)/rilpivirín <sup>1</sup>	rilpivirín: AUC: ↑ 13 % C <sub>min</sub> : N/A C <sub>max</sub> : ↑ 21 %	
Cimetidín Nizatidín Ranitidín	Interakcia so žiadnou zložkou lieku Odefsey sa neskúmala. Súbežné podávanie môže spôsobiť významné zníženia plazmatických koncentrácií rilpivirínu (znížená absorpcia, zvýšenie pH v žalúdku).	
<b>ANTACIDÁ</b>		
Antacidá (napr. hydroxid hlinitý alebo hydroxid horečnatý, uhličitan vápenatý)	Interakcia so žiadnou zložkou lieku Odefsey sa neskúmala. Súbežné podávanie môže spôsobiť významné zníženia plazmatických koncentrácií rilpivirínu (znížená absorpcia, zvýšenie pH v žalúdku).	Antacidá sa majú podávať buď len najmenej 2 hodiny pred užitím lieku Odefsey alebo najmenej 4 hodiny po jeho užití.
<b>PERORÁLNE KONTRACEPTÍVA</b>		
Etinylestradiol (0,035 mg jedenkrát denne)/rilpivirín	etinylestradiol: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 17 %	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
Noretindrón (1 mg jedenkrát denne)/rilpivirín	noretindrón: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔	
	rilpivirín: AUC: ↔* C <sub>min</sub> : ↔* C <sub>max</sub> : ↔* *na základe kontrol anamnézy	

Liek podľa terapeutického oblasti	Účinky na hladiny lieku. Priemerná percentuálna zmena AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania s Odefsey
Norgestimát (0,180/0,215/0,250 mg jedenkrát denne)/etinylestradiol (0,025 mg jedenkrát denne)/emtricitabín/tenofovir-alafenamid (200/25 mg jedenkrát denne)	norelgestromín: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  norgestrel: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  etinylestradiol: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
<b><i>NARKOTICKÉ ANALGETIKÁ</i></b>		
Metadón (60 - 100 mg jedenkrát denne, individuálna dávka)/rilpivirín	R(-) metadón: AUC: ↓ 16 % C <sub>min</sub> : ↓ 22 % C <sub>max</sub> : ↓ 14 %  S(+) metadón: AUC: ↓ 16 % C <sub>min</sub> : ↓ 21 % C <sub>max</sub> : ↓ 13 %  rilpivirín: AUC: ↔* C <sub>min</sub> : ↔* C <sub>max</sub> : ↔* *na základe kontrol anamnézy	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.  Odporúča sa klinické sledovanie, pretože u niektorých pacientov môže byť potrebná úprava udržiavacej liečby metadónom.
<b><i>ANALGETIKÁ</i></b>		
Paracetamol (500 mg jednorazová dávka)/rilpivirín <sup>1</sup>	paracetamol: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : N/A C <sub>max</sub> : ↔  rilpivirín: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 26 % C <sub>max</sub> : ↔	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
<b><i>ANTIARYTMIKÁ</i></b>		
Digoxín/rilpivirín	digoxín: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : N/A C <sub>max</sub> : ↔	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
<b><i>ANTIKOAGULANCIÁ</i></b>		
Dabigatranetexilát	Interakcia so žiadnou zložkou lieku Odefsey sa neskúmala. Nemožno vylúčiť riziko zvýšenia plazmatických koncentrácií dabigatranu (inhibícia intestinálneho P-gp).	Súbežné podávanie treba používať opatrne.

Liek podľa terapeutickej oblasti	Účinky na hladiny lieku. Priemerná percentuálna zmena AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania s Odefsey
<b>IMUNOSUPRESÍVA</b>		
Cyklosporín	Interakcia so žiadnou zložkou lieku Odefsey sa neskúmala. Očakáva sa, že súbežné podávanie cyklosporínu zvýši plazmatické koncentrácie rilpivirínu (inhibícia CYP3A) a tenofovir-alfafenamidu (inhibícia P-gp).	Súbežné podávanie sa neodporúča.
<b>ANTIDIABETIKÁ</b>		
Metformín (850 mg jednorazová dávka)/rilpivirín	metformín: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : N/A C <sub>max</sub> : ↔	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
<b>INHIBÍTORE HMG CO-A REDUKTÁZY</b>		
Atorvastatín (40 mg jedenkrát denne)/rilpivirín <sup>1</sup>	atorvastatín AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 15 % C <sub>max</sub> : ↑ 35 %  rilpivirín: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 9 %	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
<b>INHIBÍTORE FOSFODIESTERÁZY TYPU 5 (PDE-5)</b>		
Sildenafil (50 mg jednorazová dávka)/rilpivirín <sup>1</sup>	sildenafil AUC: ↔ C <sub>min</sub> : N/A C <sub>max</sub> : ↔  rilpivirín: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
Vardenafil Tadalafil	Interakcia so žiadnou zložkou lieku Odefsey sa neskúmala. Toto sú lieky z rovnakej triedy, kde možno predpokladať podobné interakcie.	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
<b>HYPNOTIKÁ/SEDATÍVA</b>		
Midazolám (2,5 mg perorálne, jednorazová dávka)/tenofovir-alfafenamid	midazolám: AUC: ↑ 12 % C <sub>min</sub> : N/A C <sub>max</sub> : ↑ 2 %	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
Midazolám (1 mg intravenózne, jednorazová dávka)/tenofovir-alfafenamid	midazolám: AUC: ↑ 8 % C <sub>min</sub> : N/A C <sub>max</sub> : ↓ 1 %	

N/A = neaplikovateľné

- 1 Táto štúdia interakcií sa uskutočnila s vyššou dávkou než je odporúčaná dávka rilpivirínium-chloridu na vyhodnotenie maximálneho účinku súbežne podávaného lieku. Odporúčanie ohľadom dávkovania platí pre odporúčanú dávku rilpivirínu 25 mg jedenkrát denne.
- 2 Štúdia sa vykonala s kombinovanou tabletou emtricitabínu/rilpivirínu/tenofovir-dizoproxilfumarátu v pevnej dávke.
- 3 Štúdia vykonaná s dodatočným voxilaprevirom v dávke 100 mg na dosiahnutie expozícií voxilapreviru očakávaných u pacientov infikovaných vírusom HCV.

## Štúdie vykonané s inými liekmi

Na základe štúdií liekových interakcií vykonaných so zložkami lieku Odefsey sa neočakávajú žiadne klinicky významné liekové interakcie, ak sa Odefsey kombinuje s nasledovnými liekmi: buprenorfin, naloxón a norbuprenorfin.

### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

#### Ženy v reprodukčnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

Používanie Odefsey má sprevádzať používanie účinnej antikoncepcie.

#### Gravidita

U gravidných žien sa neuskutočnili žiadne adekvátne a dobre kontrolované štúdie s liekom Odefsey ani s jeho zložkami.

K dispozícii je obmedzené množstvo údajov (menej ako 300 výsledkov gravidít) o použití tenofovir-alafenamidu u gravidných žien. Malé množstvo údajov u gravidných žien (300 až 1 000 ukončených gravidít) nepoukazuje na malformácie alebo fetálnu/neonatálnu toxicitu rilpivirínu (pozri časti 4.4, 5.1 a 5.2). Počas gravidity sa pozorovali nižšie expozície rilpivirínu, preto je potrebné starostlivo sledovať vírusovú záťaž. Veľké množstvo údajov u gravidných žien (viac ako 1 000 exponovaných gravidít) nepoukazuje na malformačnú ani fetálnu/neonatálnu toxicitu spojenú s emtricitabínom.

Štúdie na zvieratách nenaznačujú priame ani nepriame škodlivé účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3) súvisiacej so zložkami Odefsey.

Odefsey sa má užívať počas gravidity, iba ak potenciálny prínos odôvodňuje potenciálne riziko pre plod.

#### Dojčenie

Emtricitabín sa vylučuje do ľudského mlieka. Nie je známe, či sa rilpivirín alebo tenofovir-alafenamid vylučujú do ľudského mlieka. V štúdiách na zvieratách sa ukázalo, že tenofovir sa vylučuje do materského mlieka. Rilpivirín sa vylučuje do mlieka potkanov.

Nie sú dostatočné informácie o účinkoch všetkých zložiek lieku Odefsey u novorodencov/dojčiat.

Vzhľadom na možné nežiaduce reakcie u dojčených detí je potrebné ženy poučiť, aby nedojčili, ak užívajú Odefsey.

Aby sa zabránilo prenosu HIV na dojčatá, odporúča sa, aby ženy infikované HIV svoje deti nedojčili.

#### Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinku Odefsey u ľudí. Štúdie na zvieratách nepreukázali škodlivé účinky emtricitabínu, rilpivirínium-chloridu alebo tenofovir-alafenamid na fertilitu (pozri časť 5.3).

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Odefsey môže mať malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti musia byť informovaní, že počas liečby zložkami Odefsey boli hlásené únava, závraty a ospalosť (pozri časť 4.8). To sa má zohľadniť pri hodnotení schopnosti pacienta viesť vozidlá a obsluhovať stroje.



## 4.8 Nežiaduce účinky

### Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie v klinických štúdiách u predtým neliečených pacientov dostávajúcich emtricitabín + tenofovir-alafenamid v kombinácii s elvitegravírom + kobicistátom boli nevoľnosť (11 %), hnačka (7 %) a bolesť hlavy (6 %). Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie v klinických štúdiách u predtým neliečených pacientov dostávajúcich rilpivirínium-chlorid v kombinácii s emtricitabínom + tenofovir-dizoproxilfumarátom boli nevoľnosť (9 %), závraty (8 %), abnormálne sny (8 %), bolesť hlavy (6 %), hnačka (5 %) a nespavosť (5 %).

### Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií

Hodnotenie nežiaducich reakcií sa zakladá na údajoch o bezpečnosti získaných v rámci všetkých štúdií 2. a 3. fázy, v ktorých dostávali pacienti emtricitabín + tenofovir-alafenamid podávaný s elvitegravírom + kobicistátom vo forme kombinovanej tablety s pevnou dávkou, súhrnných údajoch z kontrolovaných štúdií TMC278-C209 a TMC278-C215 s pacientmi, ktorí dostávali rilpivirín v dávke 25 mg jedenkrát denne v kombinácii s ďalšími antiretrovírusovými liekmi; s pacientmi, ktorí dostávali liek Odefsey v štúdiách GS-US-366-1216 a GS-US-366-1160 a zo skúseností po uvedení na trh.

Nežiaduce reakcie v tabuľke 2 sú uvedené podľa triedy orgánového systému a najvyššej pozorovanej frekvencie. Frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ) alebo menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ).

**Tabuľka 2: Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií**

Frekvencia	Nežiaduca reakcia
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>	
Časté:	znížený počet bielych krviniek <sup>1</sup> , znížený hemoglobín <sup>1</sup> , znížený počet krvných doštičiek <sup>1</sup>
Menej časté:	anémia <sup>2</sup>
<i>Poruchy imunitného systému</i>	
Menej časté:	syndróm reaktívacie imunitného systému <sup>1</sup>
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>	
Veľmi časté:	zvýšený celkový cholesterol (nalačno) <sup>1</sup> , zvýšený LDL-cholesterol (nalačno) <sup>1</sup>
Časté:	znížená chuť do jedla <sup>1</sup> , zvýšené triglyceridy (nalačno) <sup>1</sup>
<i>Psychické poruchy</i>	
Veľmi časté:	nespavosť <sup>1</sup>
Časté:	depresia <sup>1</sup> , abnormálne sny <sup>1,3</sup> , poruchy spánku <sup>1</sup> , depresívna nálada <sup>1</sup>
<i>Poruchy nervového systému</i>	
Veľmi časté:	bolesť hlavy <sup>1,3</sup> , závraty <sup>1,3</sup>
Časté:	ospalosť <sup>1</sup>
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	
Veľmi časté:	nevoľnosť <sup>1,3</sup> , zvýšená pankreatická amyláza <sup>1</sup>
Časté:	bolesť brucha <sup>1,3</sup> , vracanie <sup>1,3</sup> , zvýšená lipáza <sup>1</sup> , nepríjemný pocit v bruchu <sup>1</sup> , sucho v ústach <sup>1</sup> , flatulencia <sup>3</sup> , hnačka <sup>3</sup>
Menej časté:	dyspepsia <sup>3</sup>
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>	
Veľmi časté:	zvýšené aminotransferázy (AST a/alebo ALT) <sup>1</sup>
Časté:	zvýšený bilirubín <sup>1</sup>
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>	
Časté:	vyrážka <sup>1,3</sup>
Menej časté:	závažné kožné reakcie so systémovými príznakmi <sup>4</sup> , angioedém <sup>5,6</sup> , pruritus <sup>3</sup> , urtikária <sup>6</sup>
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>	
Menej časté:	artralgia <sup>3</sup>
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	
Časté:	únavu <sup>1,3</sup>

- 1 Nežiaduce reakcie identifikované v klinických štúdiách s rilpivirínom.
- 2 Táto nežiaduca reakcia sa v štúdiách 3. fázy pri podávaní emtricitabínu + tenofovir-afafenamidu v kombinácii s elvitegravírom + kobicistátom, alebo v štúdiách 3. fázy s liekom Odefsey nepozorovala, no bola identifikovaná v klinických štúdiách alebo po uvedení emtricitabínu na trh pri jeho použití s inými antiretrovirusovými liekmi.
- 3 Nežiaduce reakcie identifikované v klinických štúdiách s liekmi obsahujúcimi emtricitabín + tenofovir-afafenamid.
- 4 Nežiaduce reakcie identifikované počas sledovania po uvedení emtricitabínu/rilpivirínu/tenofovir-dizoproxilfumarátu na trh.
- 5 Nežiaduca reakcia identifikovaná počas dohľadu po uvedení liekov obsahujúcich emtricitabín na trh.
- 6 Nežiaduca reakcia identifikovaná počas dohľadu po uvedení liekov obsahujúcich tenofovir-afafenamid na trh.

### Laboratórne abnormality

#### *Zmeny sérového kreatinínu v režimoch s obsahom rilpivirínu*

Súhrnné údaje zo štúdií TMC278-C209 a TMC278-C215 3. fázy s predtým neliečenými pacientmi tiež ukazujú, že dochádzalo k zvýšeniu sérového kreatinínu a zníženiu odhadovanej rýchlosti glomerulárnej filtrácie (estimated glomerular filtration rate, eGFR) počas 96 týždňov liečby rilpivirínom. Väčšina z týchto zvýšení kreatinínu a zníženia eGFR sa vyskytla v priebehu prvých štyroch týždňov liečby. Počas 96 týždňov liečby rilpivirínom sa pozorovali priemerné zmeny 0,1 mg/dl (rozsah: -0,3 mg/dl až 0,6 mg/dl) pre kreatinín a -13,3 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (rozsah: -63,7 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> až 40,1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) pre eGFR. U pacientov, ktorí vstúpili do štúdie s ľahkou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek, sa pozorovalo podobné zvýšenie sérového kreatinínu ako u pacientov s normálnou funkciou obličiek. Tieto zvýšenia neodrážajú zmenu aktuálnej rýchlosti glomerulárnej filtrácie (GFR).

#### *Zmeny v laboratórnych testoch lipidov*

V štúdiách s predtým neliečenými pacientmi užívajúcimi emtricitabín + tenofovir-afafenamid (FTC + TAF) alebo emtricitabín + tenofovir-dizoproxilfumarát (FTC + TDF), podávanými s elvitegravírom + kobicistátom v kombinovanej tablete s pevnou dávkou sa v 144. týždni v oboch liečených skupinách pozorovali zvýšenia lipidových parametrov celkového cholesterolu, priameho cholesterolu v lipoproteínoch s nízkou hustotou (LDL) a v lipoproteínoch s vysokou hustotou (HDL) a triglyceridov nalačno oproti počiatočnej hodnote. Medián zvýšenia oproti počiatočnej hodnote týchto parametrov bol väčší u pacientov liečených liekmi FTC + TAF v porovnaní s pacientmi liečenými liekmi FTC + TDF ( $p < 0,001$  rozdiel medzi liečenými skupinami v celkovom cholesterolu, priamom LDL-cholesterolu a HDL-cholesterolu a triglyceridoch nalačno). Medián (Q1, Q3) zmeny oproti počiatočnej hodnote v pomere celkového cholesterolu k HDL-cholesterolu v 144. týždni bol 0,2 (-0,3; 0,7) u pacientov s FTC + TAF a 0,1 (-0,4; 0,6) u pacientov s FTC + TDF ( $p = 0,006$  rozdiel medzi liečenými skupinami).

Prechod z režimu na báze TDF na liek Odefsey môže viesť k miernemu zvýšeniu lipidových parametrov. V štúdiu zahŕňajúcej pacientov s virologickou supresiou, ktorí prešli z kombinácie FTC/RPV/TDF na liek Odefsey (štúdia GS-US-366-1216), sa pozorovalo v skupine užívajúcej liek Odefsey zvýšenie hodnôt celkového cholesterolu, priameho LDL cholesterolu, HDL cholesterolu a triglyceridov nalačno oproti počiatočnej hodnote; a v 96. týždni sa v žiadnej skupine nepozorovali klinicky významné zmeny v stredných hodnotách celkového cholesterolu v pomere k HDL cholesterolu nalačno oproti počiatočnej hodnote. V štúdiu zahŕňajúcej pacientov s virologickou supresiou, ktorí prešli z kombinácie EFV/FTC/TDF na liek Odefsey (štúdia GS-US-366-1160), sa pozorovalo v skupine užívajúcej liek Odefsey zníženie hodnôt celkového cholesterolu a HDL cholesterolu nalačno oproti počiatočnej hodnote; v 96. týždni sa v žiadnej skupine nepozorovali klinicky významné zmeny v stredných hodnotách celkového cholesterolu v pomere k HDL cholesterolu, priameho LDL cholesterolu alebo triglyceridov nalačno oproti počiatočnej hodnote.

#### *Kortizol*

V súhrnných štúdiách TMC278-C209 a TMC278-C215 3. fázy s predtým neliečenými pacientmi bola celková priemerná zmena v 96. týždni oproti počiatočným hladinám bazálneho kortizolu -19,1 (-30,85; -7,37) nmol/l v skupine s rilpivirínom a -0,6 (-13,29; 12,17) nmol/l v skupine s efavirenzom. V 96. týždni bola priemerná zmena oproti počiatočným hladinám kortizolu stimulovaného ACTH nižšia v skupine s rilpivirínom ( $+18,4 \pm 8,36$  nmol/l) ako v skupine s efavirenzom ( $+54,1 \pm 7,24$  nmol/l). Priemerné hodnoty bazálneho kortizolu aj kortizolu stimulovaného ACTH boli v skupine s rilpivirínom v 96. týždni v rámci normálneho rozsahu. Tieto zmeny bezpečnostných

parametrov týkajúcich sa nadobličiek neboli klinicky významné. Nepozorovali sa žiadne klinické prejavy ani symptómy naznačujúce dysfunkciu nadobličiek alebo gonád u dospelých.

### Opis vybraných nežiaducich reakcií

#### *Metabolické parametre*

Počas antiretrovirovej liečby sa môže zvýšiť telesná hmotnosť a hladiny lipidov a glukózy v krvi (pozri časť 4.4).

#### *Syndróm imunitnej reaktívacie*

U pacientov infikovaných HIV s ťažkou imunodeficienciou môže v čase začatia CART vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne infekcie. Bol hlásený aj výskyt autoimunitných porúch (ako je Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída), hlásený čas do ich nástupu je však variabilnejší a tieto účinky sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby (pozri časť 4.4).

#### *Osteonekróza*

Boli hlásené prípady osteonekrózy, najmä u pacientov so všeobecne uznávanými rizikovými faktormi, pokročilým HIV ochorením alebo dlhodobou expozíciou CART. Frekvencia osteonekrózy nie je známa (pozri časť 4.4).

#### *Závažné kožné reakcie*

Počas sledovania po uvedení emtricitabínu/rilpivirínu/tenofovir-dizoproxilfumarátom na trh sa hlásili závažné kožné reakcie so systémovými príznakmi, ktoré zahŕňajú vyrážky sprevádzané horúčkou, pľuzgieri, zápal spojoviek, angioedém, zvýšené hodnoty testov funkcie pečene a/alebo eozinofíliu.

### Pediatrická populácia

Bezpečnosť emtricitabínu + tenofovir-alafofenamidu sa hodnotila počas 48 týždňov v otvorenej klinickej štúdií (GS-US-292-0106), v ktorej 50 HIV-1 infikovaných predtým neliečených pediatrických pacientov vo veku od 12 do < 18 rokov dostalo emtricitabín + tenofovir-alafofenamid v kombinácii s elvitegravírom + kobicistátom vo forme kombinovanej tablety s pevnou dávkou. V tejto štúdií bol bezpečnostný profil u dospievajúcich pacientov podobný ako u dospelých (pozri časť 5.1).

Hodnotenie bezpečnosti rilpivirínu sa zakladá na analýze údajov zo 48 týždňovej otvorenej štúdie (TMC278-C213) s jednou skupinou s 36 dospievajúcimi pacientmi vo veku od 12 do <18 rokov a s hmotnosťou najmenej 32 kg. Žiaden pacient neprerušil liečbu rilpivirínom z dôvodu nežiaducich reakcií. Neboli zistené žiadne nové nežiaduce reakcie v porovnaní s tými, ktoré boli pozorované u dospelých. Väčšina nežiaducich reakcií bola 1. alebo 2. stupňa. Nežiaduce reakcie (všetky stupne) s frekvenciou veľmi časté boli bolesť hlavy, depresia, somnolencia a nauzea. Nehlásili sa žiadne abnormality laboratórných výsledkov pre AST/ALT 3 - 4. stupňa a nehlásili sa ani nežiaduce reakcie zvýšenej transaminázy 3 - 4. stupňa (pozri časť 5.1).

### Iné osobitné populácie

#### *Pacienti s poruchou funkcie obličiek*

Bezpečnosť emtricitabínu + tenofovir-alafofenamidu sa hodnotila počas 144 týždňov v otvorenej klinickej štúdií (GS-US-292-0112), v ktorej 248 HIV-1 infikovaných predtým neliečených pacientov (n = 6) alebo pacientov s virologickou supresiou (n = 242) s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie podľa Cockcroftovej-Gaultovej metódy [eGFR<sub>CG</sub>]: 30 - 69 ml/min) dostalo emtricitabín + tenofovir-alafofenamid v kombinácii s elvitegravírom + kobicistátom vo forme kombinovanej tablety s pevnou dávkou. Bezpečnostný profil pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek bol podobný ako u pacientov s normálnou funkciou obličiek (pozri časť 5.1).

Bezpečnosť emtricitabínu a tenofovir-alafofenamidu sa vyhodnocovala počas 48 týždňov v otvorenej klinickej štúdií (GS-US-292-1825) s jedným ramenom, v ktorej 55 pacientov infikovaných HIV-1

s virologickou supresiou s koncovým štádiom ochorenia obličiek ( $eGFR_{CG} < 15$  ml/min) na dlhodobej hemodialýze dostávalo emtricitabín a tenofovir-alafofenamid v kombinácii s elvitegravírom a kobicistátom vo forme kombinovanej tablety s pevnou dávkou. Neboli identifikované žiadne nové problémy v oblasti bezpečnosti u pacientov s koncovým štádiom ochorenia obličiek na dlhodobej hemodialýze, ktorí dostávali emtricitabín a tenofovir-alafofenamid v kombinácii s elvitegravírom a kobicistátom vo forme kombinovanej tablety s pevnou dávkou (pozri časť 5.2).

#### *Pacienti súčasne infikovaní vírusom HIV a HBV*

Bezpečnosť emtricitabínu + tenofovir-alafofenamidu v kombinácii s elvitegravírom a kobicistátom vo forme kombinovanej tablety s pevnou dávkou (elvitegravir/kobicistát/emtricitabín/tenofovir-alafofenamid [E/C/F/TAF]) sa hodnotila u 72 pacientov súbežne infikovaných HIV/HBV dostávajúcich liečbu HIV v otvorenej klinickej štúdii (GS-US-292-1249) počas 48 týždňov, v ktorej pacienti prešli z iného režimu antiretrovírusovej liečby (ktorá zahŕňala TDF u 69 zo 72 pacientov) na E/C/F/TAF. Na základe týchto obmedzených údajov bol bezpečnostný profil emtricitabínu + tenofovir-alafofenamidu v kombinácii s elvitegravírom a kobicistátom vo forme kombinovanej tablety s pevnou dávkou u pacientov so súbežnou infekciou HIV/HBV podobný ako u pacientov s monoinfekciou HIV-1.

U pacientov súbežne infikovaných vírusom hepatitídy B alebo C dostávajúcich rilpivirín, bola incidencia zvýšenia pečeňových enzýmov vyššia než u pacientov liečených rilpivirínom, ktorí neboli súbežne infikovaní vírusom hepatitídy. Farmakokinetická expozícia rilpivirínu u pacientov súbežne infikovaných vírusom hepatitídy bola porovnateľná s expozíciou u pacientov, ktorí neboli zároveň infikovaní vírusom hepatitídy.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

### **4.9 Predávkovanie**

Ak dôjde k predávkovaniu, pacient musí byť sledovaný z dôvodu toxicity (pozri časť 4.8) a v prípade potreby sa musí podať štandardná podporná liečba vrátane pozorovania klinického stavu pacienta a sledovania životných funkcií a EKG (interval QT).

Neexistuje žiadne špecifické antidotum pri predávkovaní liekom Odefsey. Až do 30 % dávky emtricitabínu sa môže odstrániť hemodialýzou. Tenofovir sa účinne odstraňuje hemodialýzou s koeficientom extrakcie približne 54 %. Nie je známe, či emtricitabín alebo tenofovir možno odstrániť peritoneálnou dialýzou. Vzhľadom na to, že rilpivirín sa vo vysokej miere viaže na bielkoviny, nie je pravdepodobné, že bude viesť dialýza k významnému odstráneniu liečiva. Ďalšia liečba sa má riadiť klinickou indikáciou alebo odporúčaniami národného toxikologického centra, ak sú dostupné.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotikum na systémové použitie; antivirotiká na liečbu HIV infekcií, kombinácie, ATC kód: J05AR19

#### Mechanizmus účinku a farmakodynamické účinky

Emtricitabín je nukleozidový inhibítor reverznej transkriptázy (NRTI) a analóg 2'-deoxycytidínu. Emtricitabín sa fosforyluje celulárnymi enzýmami na emtricitabíntrifosfát. Emtricitabíntrifosfát kompetitívne inhibuje HIV-1 reverznú transkriptázu (RT) a spôsobuje prerušenie reťazca deoxyribonukleovej kyseliny (DNA). Emtricitabín vykazuje aktivitu proti HIV-1, HIV-2 a HBV.

Rilpivirín je diarylpyrimidínový NNRTI vírusu HIV-1. Pôsobenie rilpivirínu je sprostredkované nekompetitívnou inhibíciou RT HIV-1. Rilpivirín neinhibuje ľudské bunkové DNA polymérazu  $\alpha$ ,  $\beta$  ani mitochondriálnu DNA polymérazu  $\gamma$ .

Tenofovir-alafenamid je nukleotidový inhibítor reverznej transkriptázy (NtRTI) a prekurzor tenofoviru (analog 2'-deoxyadenozínmonofosfátu). Z dôvodu zvýšenej plazmatickej stability a vnútrobunkovej aktivácie cez hydrolyzu prostredníctvom katepsínu A je tenofovir-alafenamid účinnejší než tenofovir-dizoproxilfumarát pri záťaži tenofoviru v mononukleárných bunkách periférnej krvi (peripheral blood mononuclear cells, PBMC) (vrátane lymfocytov a iných cieľových buniek HIV) a makrofágoch. Vnútrobunkový tenofovir sa následne fosforyluje na farmakologicky aktívny metabolit tenofovirdifosfát. Tenofovirdifosfát inhibuje HIV RT a spôsobuje prerušenie DNA reťazca. Tenofovir vykazuje aktivitu proti HIV-1, HIV-2 a HBV.

### Antivírusová aktivita *in vitro*

Kombinácia emtricitabínu, rilpivirínu a tenofovir-alafenamidu nepôsobila antagonisticky a vykazovala v testoch antivírusovej aktivity synergickú antivírusovú aktivitu medzi sebou v bunkovej kultúre.

Antivírusová aktivita emtricitabínu proti laboratórnym a klinickým izolátom HIV-1 sa hodnotila na lymfoblastoidných bunkových líniiach, bunkovej línii MAGI CCR5 a PBMC. Hodnoty 50 %-nej účinnej koncentrácie ( $EC_{50}$ ) emtricitabínu boli v rozsahu od 0,0013 do 0,64  $\mu$ M. Emtricitabín vykazoval antivírusovú aktivitu v bunkovej kultúre proti HIV-1 podtypom A, B, C, D, E, F a G (hodnoty  $EC_{50}$  boli v rozsahu od 0,007 do 0,075  $\mu$ M) a vykazoval aktivitu proti HIV-2 (hodnoty  $EC_{50}$  boli v rozsahu od 0,007 do 1,5  $\mu$ M).

Rilpivirín vykazoval aktivitu proti laboratórnym kmeňom divokého typu HIV-1 v akútne infikovanej T-bunkovej línii s mediánom hodnoty  $EC_{50}$  pre HIV-1/IIIB na úrovni 0,73 nM (0,27 ng/ml). Rilpivirín tiež potvrdil antivírusovú aktivitu proti širokému spektru primárnych izolátov HIV-1 skupiny M (podtypy A, B, C, D, F, G, H) s hodnotami  $EC_{50}$  v rozsahu 0,07 až 1,01 nM (0,03 až 0,37 ng/ml), primárnych izolátov skupiny O s hodnotami  $EC_{50}$  v rozsahu 2,88 až 8,45 nM (1,06 až 3,10 ng/ml) a vykazoval obmedzenú aktivitu *in vitro* proti vírusu HIV-2 s hodnotami  $EC_{50}$  v rozsahu 2 510 až 10 830 nM (920 až 3 970 ng/ml).

Antivírusová aktivita tenofovir-alafenamidu proti laboratórnym a klinickým izolátom HIV-1 podtypu B sa hodnotila na lymfoblastoidných bunkových líniiach, PBMC, primárnych monocytových/makrofágových bunkách a v lymfocytoch CD4<sup>+</sup>-T. Hodnoty  $EC_{50}$  tenofovir-alafenamidu boli v rozsahu od 2,0 do 14,7 nM. Tenofovir-alafenamid vykazoval antivírusovú aktivitu v bunkovej kultúre proti všetkým HIV-1 skupinám (M, N, O) vrátane podtypov A, B, C, D, E, F a G (hodnoty  $EC_{50}$  boli v rozsahu od 0,10 do 12,0 nM) a vykazoval aktivitu proti HIV-2 (hodnoty  $EC_{50}$  boli v rozsahu od 0,91 do 2,63 nM).

### Rezistencia

Po zvážení všetkých dostupných *in vitro* údajov a údajov získaných u predtým neliečených pacientov môžu aktivitu Odefsey ovplyvniť nasledovné mutácie RT HIV-1 súvisiace s rezistenciou, ak sú prítomné na začiatku liečby: K65R, K70E, K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138Q, E138R, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, M184I, M184V, Y188L, H221Y, F227C, M230I, M230L a kombinácia L100I a K103N.

Nemožno vylúčiť negatívny vplyv mutácií NNRTI iných než tie, ktoré sú uvedené vyššie (napr. mutácie K103N alebo L100I ako jednotlivé mutácie), pretože sa to neskúmalo *in vivo* u dostatočného počtu pacientov.

Tak ako u iných antiretrovírusových liekov, používanie lieku Odefsey má byť usmerňované testovaním rezistencie a/alebo údajmi o rezistencii v anamnéze (pozri časť 4.4).

### *In vitro*

Znížená citlivosť na emtricitabín súvisí s mutáciami M184V/I v HIV-1 RT.

Kmene rezistentné na rilpivirín boli vybrané v bunkovej kultúre začínajúc od vírusu HIV-1 divokého typu rozličného pôvodu a podtypov ako aj vírusu HIV-1 rezistentného na NNRTI. Najčastejšie pozorované substitúcie aminokyselín, ktoré sa objavili, zahŕňajú: L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C a M230I.

Izoláty HIV-1 so zníženou citlivosťou na tenofovir-afafenamidu exprimovali mutáciu K65R v HIV-1 RT. Okrem toho sa prechodne pozorovala mutácia K70E v HIV-1 RT.

### *U predtým neliečených dospelých pacientov*

V súhrnnej analýze zo štúdií GS-US-292-0104 a GS-US-292-0111 3. fázy v 144. týždni s predtým neliečenými pacientmi antiretrovirovými liekmi, ktorí dostávali elvitegravir/kobicistát/emtricitabín/tenofovir-afafenamid (E/C/F/TAF) sa pozoroval rozvoj jednej alebo viacerých primárnych mutácií spojených s rezistenciou pri izolátoch HIV-1 od 12 z 866 pacientov (1,4 %) liečených E/C/F/TAF. V týchto 12 izolátoch HIV-1 vznikli mutácie M184V/I (n = 11) a K65R/N (n = 2) v RT a T66T/A/I/V (n = 2), E92Q (n = 4), Q148Q/R (n = 1) a N155H (n = 2) v integráze.

V súhrnnej analýze z klinických štúdií TMC278-C209 a TMC278-C215 3. fázy z 96. týždňa s pacientmi dostávajúcimi emtricitabín/tenofovir-dizoproxilfumarát (FTC/TDF) + rilpivirínium-chlorid, mali izoláty HIV-1 od 43 pacientov substitúcie aminokyselín spojených s rezistenciou na NNRTI (n = 39) alebo NRTI (n = 41). Mutácie spojené s rezistenciou na NNRTI, ktoré vznikli najčastejšie boli: V90I, K101E, E138K/Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y a F227C. Prítomnosť mutácií V90I a V189I na začiatku liečby neovplyvnila odpoveď. U päťdesiatichdvoch percent izolátov HIV-1 s rezistenciou v skupine s rilpivirínom vznikli súbežné NNRTI a NRTI mutácie, najčastejšie E138K a M184V. Mutácie spojené s rezistenciou na NRTI, ktoré vznikli počas liečby u 3 alebo viacerých pacientov boli: K65R, K70E, M184V/I a K219E.

Substitúcie spojené s rezistenciou a/alebo fenotypová rezistencia na rilpivirín vznikli v skupine s rilpivirínom do 96. týždňa u menšieho počtu pacientov s počiatočnou vírusovou záťažou ≤ 100 000 kópií/ml (7/288) než u pacientov s počiatočnou vírusovou záťažou > 100 000 kópií/ml (30/262).

### *U pacientov s virologickou supresiou*

Jeden pacient, u ktorého vznikla rezistencia (M184M/I) bol identifikovaný v klinickej štúdií s pacientmi s virologickou supresiou, ktorí boli prestavení z režimu obsahujúceho emtricitabín+tenofovir-dizoproxilfumarát na E/C/F/TAF vo forme kombinovanej tablety (FDC) s pevnou dávkou (GS-US-292-0109, n = 959).

Do 96. týždňa sa u pacientov, ktorí prešli na liek Odefsey z kombinácie emtricitabín/rilpivirín/tenofovir-dizoproxilfumarát (FTC/RPV/TDF) alebo efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxilfumarát (EFV/FTC/TDF) (štúdie GS-US-366-1216 a GS-US-366-1160; n = 754), nezistili žiadne mutácie vyvolané liečbou súvisiace s rezistenciou.

### *U pacientov súbežne infikovaných HIV a HBV*

V klinickej štúdií s pacientmi infikovanými HIV s virologickou supresiou, ktorí boli súbežne infikovaní chronickou hepatitídou B a ktorí dostávali E/C/F/TAF počas 48 týždňov (GS-US-292-1249, n = 72), 2 pacienti vyhoveli kritériám na analýzu rezistencie. U týchto 2 pacientov nebola identifikovaná vo vírusoch HIV-1 ani HBV žiadna substitúcia aminokyselín spojená s rezistenciou na niektorú zo zložiek E/C/F/TAF.

### Skrížená rezistencia

Vírusy so substitúciou M184V/I rezistentné na emtricitabín mali skríženú rezistenciu na lamivudín, ale zachovali si citlivosť na didanozín, stavudín, tenofovir a zidovudín.

V súbore 67 rekombinantných laboratórných kmeňov vírusu HIV-1 s jednou mutáciou súvisiacou s rezistenciou na pozíciách RT spojených s rezistenciou na NNRTI, boli K101P a Y181V iba jediné mutácie súvisiace s rezistenciou spojené so stratou citlivosti na rilpivirín. Samotná substitúcia K103N nevedla k zníženiu citlivosti na rilpivirín, ale kombinácia K103N a L100I viedla k 7-násobne zníženej citlivosti na rilpivirín. V inej štúdií mala substitúcia Y188L za následok 9-násobne zníženú citlivosť na rilpivirín v prípade klinických izolátov a 6-násobne zníženú citlivosť na rilpivirín v prípade pozíčne špecifických mutácií.

U pacientov dostávajúcich rilpivirínium-chlorid v kombinácii s FTC/TDF v štúdiách 3. fázy (súhrnné údaje z TMC278-C209 a TMC278-C215) mala väčšina izolátov HIV-1 s rozvinutou fenotypovou rezistenciou na rilpivirín skríženú rezistenciu na najmenej jeden NNRTI (28/31).

Substitúcia K65R a aj K70E spôsobujú zníženú citlivosť na abakavir, didanozín, lamivudín, emtricitabín a tenofovir, ale zachovávajú si citlivosť na zidovudín.

### Klinické údaje

Klinická účinnosť lieku Odefsey bola stanovená zo štúdií vykonaných s emtricitabínom + tenofovir-  
alafenamidom, ak sa podávali s elvitegravírom + kobicistátom ako tableta FDC E/C/F/TAF; zo štúdií  
vykonaných s rilpivirínom podávaným s FTC/TDF ako jednotlivými zložkami alebo ako  
FTC/RPV/TDF vo forme tablety FDC a zo štúdií vykonaných s liekom Odefsey.

#### *Režimy obsahujúce emtricitabín + tenofovir-alafenamid*

*U predtým neliečených HIV-1 infikovaných dospelých pacientov a pacientov s virologickou supresiou*  
V štúdií GS-US-292-0104 a v štúdií GS-US-292-0111 dostali pacienti buď E/C/F/TAF (n = 866) alebo  
elvitegravir/kobicistát/emtricitabín/tenofovir-dizoproxilfumarát (E/C/F/TDF) (n = 867) jedenkrát  
denne, v oboch prípadoch podaný vo forme tablety FDC.

Priemerný vek bol 36 rokov (rozsah 18 - 76), 85 % boli muži, 57 % boli belosi, 25 % boli černosi  
a 10 % boli Ázijci. Priemerná počiatočná plazmatická hladina HIV-1 RNA bola 4,5 log<sub>10</sub> kópií/ml  
(rozsah: 1,3 - 7,0) a 23 % malo počiatočné vírusové záťaže > 100 000 kópií/ml. Priemerný počiatočný  
počet buniek CD4+ bol 427 buniek/mm<sup>3</sup> (rozsah: 0 - 1 360) a 13 % malo počet buniek CD4+  
< 200 buniek/mm<sup>3</sup>.

V štúdiách GS-US-292-0104 a GS-US-292-0111 preukázali E/C/F/TAF v 144. týždni štatistickú  
prevahu v dosiahnutí HIV-1 RNA < 50 kópií/ml v porovnaní s E/C/F/TDF. Percentuálny rozdiel bol  
4,2 % (95 % IS: 0,6 % až 7,8 %). Súhrnné výsledky liečby po 48 a 144 týždňoch sú uvedené  
v tabuľke 3.

V štúdií GS-US-292-0109 sa účinnosť a bezpečnosť prestavenia buď z EFV/FTC/TDF, FTC/TDF  
s atazanavirom (so zosilneným účinkom pomocou kobicistátu alebo ritonaviru) alebo prestavenia z  
E/C/F/TDF na tabletu E/C/F/TAF FDC hodnotili v randomizovanej, otvorenej štúdií s dospelými  
infikovanými HIV-1 s virologickou supresiou (HIV-1 RNA < 50 kópií/ml) (n = 959 prestavení na  
E/C/F/TAF, n = 477 pokračovalo v počiatočnom režime [SBR]). Pacienti mali priemerný vek 41 rokov  
(rozsah 21 - 77), 89 % boli muži, 67 % boli belosi a 19 % boli černosi. Priemerný počiatočný počet  
buniek CD4+ bol 697 buniek/mm<sup>3</sup> (rozsah 79 - 1 951).

V štúdií GS-US-292-0109 bolo prestavenie z režimu na báze tenofovir-dizoproxilfumarátu na  
E/C/F/TAF superiórne pri zachovávaní HIV-1 RNA < 50 kópií/ml v porovnaní s pokračovaním  
v počiatočnom režime. Súhrnné výsledky liečby po 48 týždňoch sú uvedené v tabuľke 3.

**Tabuľka 3: Virologické výsledky štúdií GS-US-292-0104 a GS-US-292-0111 v 48. a 144. týždni<sup>a</sup> a GS-US-292-0109 v 48. týždni<sup>a</sup>**

	Dospelí predtým neliečení pacienti v štúdiách GS-US-292-0104 a GS-US-292-0111 <sup>b</sup>				Dospelí pacienti s virologickou supresiou v štúdiu GS-US-292-0109	
	48. týždeň		144. týždeň		48. týždeň	
	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)	Počiatočný liečebný režim (n = 477)
<b>HIV-1 RNA &lt; 50 kópií/ml</b>	92 %	90 %	84 %	80 %	97 %	93 %
Rozdiel v liečbe	2,0 % (95 % IS: -0,7 % až 4,7 %)		4,2 % (95 % IS: 0,6 % až 7,8 %)		4,1 % (95 % IS: 1,6 % až 6,7 %, p < 0,001 <sup>b</sup> )	
<b>HIV-1 RNA ≥ 50 kópií/ml<sup>d</sup></b>	4 %	4 %	5 %	4 %	1 %	1 %
<b>Bez virologických údajov počas obdobia 48. alebo 144. týždňa</b>	4 %	6 %	11 %	16 %	2 %	6 %
Ukončenie užívania skúšaného liečiva z dôvodu nežiaducej udalosti alebo úmrtia	1 %	2 %	1 %	3 %	1 %	1 %
Ukončenie užívania skúšaného liečiva z iných dôvodov a posledná dostupná hladina HIV-1 RNA < 50 kópií/ml <sup>f</sup>	2 %	4 %	9 %	11 %	1 %	4 %
Chýbajúce údaje počas tohto obdobia pri užívaní skúšaného liečiva	1 %	< 1 %	1 %	1 %	0 %	< 1 %
<b>HIV-1 RNA &lt; 20 kópií/ml</b>	84 %	84 %	81 %	76 %		
Rozdiel v liečbe	0,4 % (95 % IS: -3,0 % až 3,8 %)		5,4 % (95 % IS: 1,5 % až 9,2 %)			
<b>Podiel (%) pacientov s HIV-1 RNA &lt; 50 kópií/ml podľa predchádzajúceho liečebného režimu<sup>d</sup></b>						
EFV/FTC/TDF					96 %	90 %
FTC/TDF plus zosilnené atazanavirom					97 %	92 %
E/C/F/TDF					98 %	97 %

a Obdobie 48. týždňa bolo medzi 294. a 377. dňom (vrátane); obdobie 144. týždňa medzi 966. a 1 049. dňom (vrátane).

b V oboch štúdiách boli pacienti rozvrstvení podľa počiatočných hladín HIV-1 RNA (≤ 100 000 kópií/ml, od > 100 000 kópií/ml do ≤ 400 000 kópií/ml alebo > 400 000 kópií/ml), podľa počtu buniek CD4+ (< 50 buniek/μl, 50 - 199 buniek/μl alebo ≥ 200 buniek/μl) a podľa oblasti (USA alebo mimo USA).

c Hodnota p pre test superiority porovnávajúci percentuálne podiely virologického úspechu bola stanovená na základe testu CMH (Cochran-Mantel-Haenszel) rozvrstveného podľa predchádzajúceho liečebného režimu (EFV/FTC/TDF, FTC/TDF plus zosilnené atazanavirom alebo E/C/F/TDF).

d Zahŕňa pacientov, ktorí mali ≥ 50 kópií/ml v období 48. alebo 144. týždňa; pacientov, ktorí ukončili liečbu predčasne z dôvodu nedostatku či straty účinnosti; pacientov, ktorí ukončili liečbu z iných dôvodov než nežiaducej udalosti (NU), úmrtia alebo nedostatku alebo straty účinnosti a v čase ukončenia liečby mali hodnotu vírusovej záťaže ≥ 50 kópií/ml.

e Zahŕňa pacientov, ktorí ukončili liečbu z dôvodu NU alebo úmrtia kedykoľvek od 1. dňa v rámci celého obdobia, ak to malo za následok chýbajúce virologické údaje o liečbe počas daného obdobia.

f Zahŕňa pacientov, ktorí ukončili liečbu z iných dôvodov než NU, úmrtia alebo nedostatku či straty účinnosti, napr. odvolanie súhlasu, strata následného sledovania a pod.



V štúdiách GS-US-292-0104 a GS-US-292-0111 bola miera virologického úspechu podobná v podskupinách pacientov (vek, pohlavie, rasa, počiatočná hladina HIV-1 RNA alebo počiatočný počet CD4+ buniek).

Priemerné zvýšenie počtu buniek CD4+ oproti počiatočnej hodnote bolo v 48. týždni 230 buniek/mm<sup>3</sup> u pacientov liečených E/C/F/TAF a 211 buniek/mm<sup>3</sup> u pacientov liečených E/C/F/TDF (p = 0,024) a v 144. týždni 326 buniek/mm<sup>3</sup> u pacientov liečených E/C/F/TAF a 305 buniek/mm<sup>3</sup> u pacientov liečených E/C/F/TDF (p = 0,06).

#### Režimy s obsahom rilpivirínu

##### Predtým neliečení dospelí pacienti infikovaní HIV-1

Účinnosť rilpivirínu je založená na analýzach 96 týždňových údajov z dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených, kontrolovaných štúdií s predtým neliečenými pacientmi (TMC278-C209 a podskupina TMC278-C215 s emtricitabínom + tenofovir-dizoproxilfumarátom).

V súhrnnej analýze zo štúdie TMC278-C209 a TMC278-C215 boli u 1 096 pacientov, ktorí dostali základný režim (background regimen, BR) FTC/TDF, demografické a počiatočné charakteristiky medzi skupinami s rilpivirínom a efavirenzom (EFV) vyvážené. Medián veku bol 36 rokov, 78 % boli muži, 62 % boli belosi, 24 % boli černosi. Medián plazmatickej hladiny HIV-1 RNA bol 5,0 log<sub>10</sub> kópií/ml a medián počtu buniek CD4+ bol 255 buniek/mm<sup>3</sup>.

Celková miera odpovedí a analýza podskupín virologickej odpovede (< 50 HIV-1 RNA kópií/ml) v 48. a 96. týždni a virologické zlyhanie u pacientov s počiatočnou vírusovou záťažou (súhrnné údaje z dvoch klinických štúdií TMC278-C209 a TMC278-C215 3. fázy, s pacientmi dostávajúcimi BR FTC/TDF) sú uvedené v tabuľke 4.

**Tabuľka 4: Virologické výsledky randomizovanej liečby zo štúdií TMC278-C209 a TMC278-C215 (súhrnné údaje pacientov dostávajúcich rilpivirínium-chlorid alebo efavirenz v kombinácii s FTC/TDF) v 48. týždni (primárna) a v 96. týždni**

	RPV + FTC/TDF (n = 550)	EFV + FTC/TDF (n = 546)	RPV + FTC/TDF (n = 550)	EFV + FTC/TDF (n = 546)
	<b>48. týždeň</b>		<b>96. týždeň</b>	
<b>Celková odpoveď</b> (HIV-1 RNA < 50 kópií/ml (TLOVR <sup>a</sup> )) <sup>b</sup>	83,5 % (459/550)	82,4 % (450/546)	76,9 % (423/550)	77,3 % (422/546)
<b>Podľa počiatočnej vírusovej záťaže (kópií/ml)</b>				
≤ 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)
<b>Bez odpovede</b>				
Virologické zlyhanie (všetci pacienti)	9,5 % (52/550)	4,2 % (23/546)	11,5 % (63/550) <sup>c</sup>	5,1 % (28/546) <sup>d</sup>
<b>Podľa počiatočnej vírusovej záťaže (kópií/ml)</b>				
≤ 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)
Smrť	0	0,2 % (1/546)	0	0,7 % (4/546)
Prerušenie z dôvodu nežiaducej udalosti (NU)	2,2 % (12/550)	7,1 % (39/546)	3,6 % (20/550)	8,1 % (44/546)
Prerušenie z iných dôvodov než nežiaduca udalosť (NU) <sup>e</sup>	4,9 % (27/550)	6,0 % (33/546)	8 % (44/550)	8,8 % (48/546)

EFV = efavirenz; RPV = rilpivirín

a ITT TLOVR = Čas s úmyslom liečiť do času straty virologickej odpovede.

b Rozdiel miery odpovedí pre analýzu v 48. týždni je 1 % (95 % interval spoľahlivosti, -3 % až 6 %) použitím normálnej aproximácie.

c Vyskytlo sa 17 nových virologických zlyhaní medzi primárnou analýzou v 48. týždni a 96. týždňom (6 pacientov s počiatočnou vírusovou záťažou ≤ 100 000 kópií/ml a 11 pacientov s počiatočnou vírusovou záťažou > 100 000 kópií/ml). V primárnej analýze v 48. týždni boli vykonané aj zmeny v klasifikácii, pričom najčastejšie došlo k zmene klasifikácie z virologického zlyhania na ukončenie liečby z iných dôvodov než nežiaduca udalosť (NU).

- d Vyskytlo sa 10 nových virologických zlyhaní medzi primárnou analýzou v 48. týždni a 96. týždňom (3 pacienti s počiatočnou vírusovou záťažou  $\leq 100\,000$  kópií/ml a 7 pacienti s počiatočnou vírusovou záťažou  $> 100\,000$  kópií/ml). V primárnej analýze v 48. týždni boli vykonané aj zmeny v klasifikácii, pričom najčastejšie došlo k zmene klasifikácie z virologického zlyhania na ukončenie liečby z iných dôvodov než nežiaduca udalosť (NU).
- e napr. nedostupnosť na vyšetrení pri následnom sledovaní, non-compliance, odvolanie súhlasu.

FTC/TDF+rilpivirínium-chlorid boli noninferiórne v dosahovaní hodnoty  $< 50$  HIV-1 RNA kópií/ml v porovnaní s FTC/TDF + efavirenzom.

#### Režim lieku Odefsey

##### Dospelí pacienti s HIV-1 infekciou a virologickou supresiou

V štúdií GS-US-366-1216 sa hodnotila účinnosť a bezpečnosť prechodu z kombinácie FTC/RPV/TDF na liek Odefsey v randomizovanej dvojito zaslepenej štúdií u dospelých s HIV-1 infekciou a virologickou supresiou. Pacienti mali priemerný vek 45 rokov (rozsah 23 – 72), 90 % boli muži, 75 % boli belosi a 19 % boli černosi. Priemerný počet CD4+ buniek na začiatku štúdie bol 709 buniek/mm<sup>3</sup> (rozsah: 104-2 527).

V štúdií GS-US-366-1160 sa hodnotila účinnosť a bezpečnosť prechodu z kombinácie EFV/FTC/TDF na liek Odefsey v randomizovanej dvojito zaslepenej štúdií u dospelých s HIV-1 infekciou a virologickou supresiou. Pacienti mali priemerný vek 48 rokov (rozsah 19 – 76), 87 % boli muži, 67 % boli belosi a 27 % boli černosi. Priemerný počet CD4+ buniek na začiatku štúdie bol 700 buniek/mm<sup>3</sup> (rozsah 140 – 1 862).

Výsledky liečby v štúdiách GS-US-366-1216 a GS-US-366-1160 sú uvedené v tabuľke 5.

**Tabuľka 5: Virologické výsledky štúdií GS-US-366-1216 a GS-US-366-1160 v 48. týždni<sup>a</sup> a 96. týždni<sup>b</sup>**

	GS-US-366-1216				GS-US-366-1160			
	48. týždeň		96. týždeň		48. týždeň		96. týždeň	
	ODE (n = 316)	FTC/ RPV/TDF (n = 313) <sup>c</sup>	ODE (n = 316)	FTC/ RPV/TDF (n = 313) <sup>c</sup>	ODE (n = 438)	EFV/ FTC/TDF (n = 437)	ODE (n = 438)	EFV/ FTC/TDF (n = 437)
<b>HIV-1 RNA &lt; 50 kópií/ml</b>	94 %	94 %	89 %	88 %	90 %	92 %	85 %	85 %
Rozdiel v liečbe	-0,3 % (95 % IS: -4,2 % až 3,7 %)		0,7 % (95 % IS: -4,3 % až 5,8 %)		-2,0 % (95 % IS: -5,9 % až 1,8 %)		0 % (95 % IS: -4,8 % až 4,8 %)	
<b>HIV-1 RNA ≥ 50 kópií/ml<sup>d</sup></b>	1 %	0 %	1 %	1 %	1 %	1 %	1 %	1 %
<b>Žiadne virologické údaje v okne 48. alebo 96. týždňa</b>	6 %	6 %	10 %	11 %	9 %	7 %	14 %	14 %
Ukončenie liečby skúšaným liekom pre nežiaduce udalosti alebo úmrtie a posledná dostupná hodnota HIV-1 RNA < 50 kópií/ml	2 %	1 %	2 %	3 %	3 %	1 %	4 %	3 %
Ukončenie liečby skúšaným liekom z iných dôvodov a posledná dostupná hodnota HIV-1 RNA < 50 kópií/ml <sup>c</sup>	4 %	4 %	8 %	8 %	5 %	5 %	10 %	11 %
Chýbajúce údaje počas okna, ale pre skúšaný liek	< 1 %	1 %	1 %	0	1 %	1 %	< 1 %	0

ODE = Odefsey

- a Okno 48. týždňa bolo medzi 295. a 378. dňom (vrátane).
- b Okno 96. týždňa bolo medzi 631. a 714. dňom (vrátane).
- c Jeden pacient, ktorý neužíval kombináciu FTC/RPV/TDF pred skríningom, bol z analýzy vylúčený.
- d Zahŕňa pacientov, ktorí mali  $\geq 50$  kópií/ml v okne 48. alebo 96. týždňa; pacienti, ktorí liečbu predčasne ukončili pre nedostatočnú účinnosť alebo pre stratu účinnosti; pacienti, ktorí ukončili liečbu z iného dôvodu ako pre nedostatočnú účinnosť alebo pre stratu účinnosti a v čase ukončenia liečby mali vírusovú hodnotu  $\geq 50$  kópií/ml.
- e Zahŕňa pacientov, ktorí liečbu ukončili z iného dôvodu ako pre nežiaducu udalosť (AE), úmrtie alebo nedostatočnú účinnosť alebo stratu účinnosti; napr. pre stiahnutie súhlasu, nemožnosť sledovania atď.

V 96. týždni nebol prechod na liek Odefsey menej účinný pri zachovaní hodnoty HIV-1 RNA  $< 50$  kópií/ml v porovnaní s pacientmi, ktorí naďalej užívali kombináciu FTC/RPV/TDF alebo EFV/FTC/TDF v príslušných štúdiách.

V štúdií GS-US-366-1216 bola priemerná zmena v počte CD4+ buniek v 96. týždni v porovnaní so začiatkom štúdie 12 buniek/mm<sup>3</sup> u pacientov, ktorí prešli na liek Odefsey a 16 buniek/mm<sup>3</sup> u pacientov, ktorí naďalej užívali kombináciu FTC/RPV/TDF. V štúdií GS-US-366-1160 bola priemerná zmena v počte CD4+ buniek v 96. týždni v porovnaní so začiatkom štúdie 12 buniek/mm<sup>3</sup> u pacientov, ktorí prešli na liek Odefsey a 6 buniek/mm<sup>3</sup> u pacientov, ktorí naďalej užívali kombináciu EFV/FTC/TDF.

#### *Dospelí pacienti infikovaní HIV-1 s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek*

V štúdií GS-US-292-0112 sa účinnosť a bezpečnosť E/C/F/TAF FDC tabliet hodnotili v otvorenej klinickej štúdií s 242 pacientmi infikovanými HIV-1 s virologickou supresiou s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (eGFR<sub>CG</sub>: 30 - 69 ml/min).

Priemerný vek bol 58 rokov (rozsah: 24 - 82), pričom 63 pacientov (26 %) bolo vo veku  $\geq 65$  rokov. Sedemdesiatdeväť percent boli muži, 63 % boli belosi, 18 % boli černosi a 14 % boli Ázijci. Tridsaťpäť percent pacientov dostávalo liečebný režim bez obsahu tenofovir-dizoproxilfumarátu. Medián eGFR<sub>CG</sub> bol na začiatku liečby 56 ml/min a 33 % pacientov malo eGFR<sub>CG</sub> od 30 do 49 ml/min. Priemerný počiatkový počet buniek CD4+ bol 664 buniek/mm<sup>3</sup> (rozsah: 126 - 1 813).

V 144. týždni si po prestavení na tabletu E/C/F/TAF FDC 83,1 % (197/237 pacientov) udržiavalo hladinu HIV-1 RNA  $< 50$  kópií/ml.

Účinnosť a bezpečnosť E/C/F/TAF sa vyhodnocovali v otvorenej klinickej štúdií s jedným ramenom GS-US-292-1825, na ktorej sa zúčastnilo 55 pacientov infikovaných HIV-1 s koncovým štádiom ochorenia obličiek (eGFR<sub>CG</sub>  $< 15$  ml/min) na dlhodobej hemodialýze počas aspoň 6 mesiacov pred prechodom na E/C/F/TAF vo forme kombinovanej tablety s pevnou dávkou. Pacienti mali virologickú supresiu (HIV-1 RNA  $< 50$  kópií/ml) počas aspoň 6 mesiacov pred prechodom.

Priemerný vek bol 48 rokov (rozmedzie 23 – 64). Sedemdesiatšesť percent pacientov boli muži, 82 % boli černosi a 18 % belosi. Pätnásť percent pacientov sa identifikovalo ako Hispánci. Priemerný počiatkový počet buniek CD4+ bol 545 buniek/mm<sup>3</sup> (rozmedzie 205 – 1 473). V 48. týždni si 81,8 % (45/55 pacientov) po prechode na E/C/F/TAF udržalo HIV-1 RNA  $< 50$  kópií/ml. U pacientov, ktorí absolvovali prechod, neboli pozorované žiadne klinicky významné zmeny v lipidových laboratórnych testoch nalačno.

#### *Pacienti súbežne infikovaní HIV a HBV*

V otvorenej štúdií GS-US-292-1249 sa účinnosť a bezpečnosť E/C/F/TAF hodnotili u dospelých pacientov so súbežnou infekciou vírusom HIV-1 a chronickou hepatitídou B. Šesťdesiatdeväť zo 72 pacientov dostávalo predchádzajúcu antiretrovírusovú terapiu, ktorá obsahovala TDF. Na začiatku liečby E/C/F/TAF malo 72 pacientov supresiu HIV (HIV-1 RNA  $< 50$  kópií/ml) minimálne počas 6 mesiacov so supresiou HBV DNA alebo bez nej a kompenzovanú funkciu pečene. Priemerný vek bol 50 rokov (rozmedzie 28 – 67), 92 % pacientov boli muži, 69 % boli belosi, 18 % černosi a 10 % aziati. Priemerný počiatkový počet buniek CD4+ bol 636 buniek/mm<sup>3</sup> (rozmedzie 263 – 1 498). Osemdesiatšesť percent pacientov (62/72) malo supresiu HBV (HBV DNA  $< 29$  IU/ml) a 42 % (30/72) bolo na začiatku HBeAg pozitívnych.

Z pacientov, ktorí boli na začiatku HBeAg pozitívni, 1/30 (3,3 %) dosiahol sérokonverziu na anti-HBe v 48. týždni. Z pacientov, ktorí boli na začiatku HBsAg pozitívni, 3/70 (4,3 %) dosiahli sérokonverziu na anti-HBs v 48. týždni.

V 48. týždni si 92 % pacientov (66/72) udržalo hladinu HIV-1 RNA < 50 kópií/ml po prechode na E/C/F/TAF. Priemerná zmena oproti počiatocnému počtu buniek CD4+ v 48. týždni bola - 2 bunky/mm<sup>3</sup>. Deväťdesiatdva percent (66/72 pacientov) malo HBV DNA < 29 IU/ml pri použití analýzy typu „chýbajúce = zlyhanie“ v 48. týždni. Zo 62 pacientov, ktorí mali supresiu HBV na začiatku, si 59 udržalo supresiu a u 3 chýbali údaje. Z 10 pacientov, ktorí nemali supresiu HBV na začiatku (HBV DNA ≥ 29 IU/ml), dosiahli 7 supresiu, 2 zostali zistiteľní a u 1 chýbali údaje. Normalizácia alanínaminotransferázy (ALT) sa dosiahla u 40 % (4/10) jedincov s hodnotou ALT vyššou ako horná hranica normálu (ULN, upper limit of normal) na začiatku liečby.

K dispozícii sú len obmedzené klinické údaje o použití E/C/F/TAF u pacientov súbežne infikovaných HIV a HBV, ktorí doteraz neboli liečení.

#### *Zmeny v meraniach hustoty kostných minerálov*

V štúdiách s predtým neliečenými dospelými pacientmi sa E/C/F/TAF počas 144 týždňov liečby spájala s menšími zníženiami hustoty kostných minerálov (BMD) v porovnaní s E/C/F/TDF; merané pomocou analýzy bedier (priemerná zmena: -0,8 % *verzus* -3,4 %, p < 0,001) a bedrovej chrbtice (priemerná zmena: -0,9 % *verzus* -3,0 %, p < 0,001) dvojenergiovou röntgenovou absorpčnou fotometriou (DXA).

48 týždňov po prestavení na E/C/F/TAF sa zaznamenali malé zlepšenia BMD v porovnaní so zachovaním režimu obsahujúceho tenofovir-dizoproxilfumarát.

V štúdiách s liekom Odefsey u dospelých pacientov s virologickou supresiou sa zaznamenalo v 96. týždni po prechode na liek Odefsey zvýšenie BMD v porovnaní s minimálnymi zmenami pri pokračovaní v liečbe kombináciou FTC/RPV/TDF alebo EFV/FTC/TDF v bedre (priemerná zmena 1,6 % pre liek Odefsey *verzus* -0,6 % pre kombináciu FTC/RPV/TDF, p < 0,001; 1,8 % pre liek Odefsey *verzus* -0,6 % pre kombináciu EFV/FTC/TDF, p < 0,001) a chrbtice (priemerná zmena 2,0 % pre liek Odefsey *verzus* -0,3 % pre kombináciu FTC/RPV/TDF, p < 0,001; 1,7 % pre liek Odefsey *verzus* 0,1 % pre kombináciu EFV/FTC/TDF; p < 0,001).

#### *Zmeny v meraniach funkcie obličiek*

V štúdiách s predtým neliečenými dospelými pacientmi sa E/C/F/TAF spájala s nižším vplyvom na parametre bezpečnosti obličiek (merané po 144 týždňoch liečby pomocou eGFR<sub>CG</sub>, a pomeru proteínov ku kreatinínu v moči [UPCR] a po 96 týždňoch liečby pomocou pomeru albumínu ku kreatinínu v moči [UACR]) v porovnaní s E/C/F/TDF. Počas 144 týždňov liečby neprestal žiadny pacient užívať kombináciu E/C/F/TAF pre renálnu nežiaducu udalosť spojenú s liečbou v porovnaní s 12 pacientmi, ktorí prestali užívať kombináciu E/C/F/TDF (p < 0,001). V štúdiách s dospelými pacientmi s virologickou supresiou sa pozorovali po 96 týždňoch liečby minimálne zmeny alebo zníženie albuminúrie (UACR) u pacientov užívajúcich liek Odefsey v porovnaní so zvýšením oproti počiatocnej hodnote u pacientov, ktorí naďalej užívali kombináciu FTC/RPV/TDF alebo EFV/FTC/TDF. Pozri tiež časť 4.4.

#### Pediatrická populácia

##### *Režim s emtricitabínom + tenofovir-alafenamidom*

V štúdií GS-US-292-0106 sa v otvorenej štúdií hodnotili účinnosť, bezpečnosť a farmakokinetické vlastnosti FDC tabliet E/C/F/TAF u 50 predtým neliečených dospievajúcich pacientov infikovaných HIV-1. Pacienti mali priemerný vek 15 rokov (rozsah 12 - 17), 56 % boli ženy, 12 % boli Ázijci a 88 % boli černosí. Na začiatku liečby bol medián plazmatickej hladiny HIV-1 RNA 4,7 log<sub>10</sub> kópií/ml, medián počtu buniek CD4+ bol 456 buniek/mm<sup>3</sup> (rozsah 95 - 1 110) a medián CD4+ % bol 23 % (rozsah 7 - 45). Celkovo malo 22 % pacientov počiatocné plazmatické hladiny HIV-1 RNA > 100 000 kópií/ml.

Po 48 týždňoch dosiahlo 92 % (46/50) pacientov hladiny HIV-1 RNA < 50 kópií/ml, čo bolo podobné mieram odpovede v štúdiách u predtým neliečených dospelých infikovaných HIV-1. Do 48. týždňa sa nezistil vznik žiadnej rezistencie na E/C/F/TAF.

#### *Režim s obsahom rilpivirínu*

Farmakokinetika, bezpečnosť, tolerovateľnosť a účinnosť rilpivirínu 25 mg jedenkrát denne v kombinácii so BR zvoleným skúšajúcim, ktorý obsahoval dva NRTI, boli hodnotené v otvorenej štúdii 2. fázy TMC278-C213 s jednou skupinou s pediatrickými pacientmi infikovanými HIV-1 bez predchádzajúcej antiretrovírusovej liečby vo veku od 12 do < 18 rokov a s telesnou hmotnosťou najmenej 32 kg. Medián trvania expozície pre pacientov bol 63,5 týždňa.

Tridsaťšesť pacientov malo medián veku 14,5 roka a 55,6 % boli ženy, 88,9 % boli Ázijci a 11,1 % boli černoši. Medián počiatočnej plazmatickej hladiny HIV-1 RNA bol 4,8 log<sub>10</sub> kópií/ml a medián počtu buniek CD4+ bol 414 buniek/mm<sup>3</sup>. Podiel pacientov s plazmatickou hladinou HIV-1 RNA < 50 kópií/ml v 48. týždni (TLOVR) bol 72,2 % (26/36). Kombinácia NRTI najčastejšie používaná spolu s rilpivirínom bola FTC/TDF (24 jedincov [66,7 %]).

Podiel reagujúcich pacientov bol vyšší v prípade jedincov s počiatočnou vírusovou záťažou ≤ 100 000 kópií/ml (78,6 %, 22/28) v porovnaní s jedincami s počiatočnou vírusovou záťažou > 100 000 kópií/ml (50,0 %, 4/8). Podiel virologických zlyhaní bol 22,2 % (8/36).

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Odefsey v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe infekcie HIV-1 u ľudí (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

#### Gravidita

V štúdii TMC114HIV3015 sa hodnotil rilpivirín (jedna zo zložiek Odefsey) v kombinácii so základným režimom u 19 gravidných žien počas 2. a 3. trimestra a po pôrode. Farmakokinetické údaje dokazujú, že celková expozícia (AUC) rilpivirínu v rámci režimu antiretrovírusovej liečby bola počas gravidity v porovnaní so stavom po pôrode (6 – 12 týždňov) približne o 30 % nižšia. Virologická odpoveď sa počas celej štúdie vo všeobecnosti zachovala: z 12 pacientok, ktoré dokončili štúdiu, bola na konci štúdie u 10 pacientok prítomná supresia; u ďalších 2 pacientok sa zvýšená vírusová záťaž pozorovala len po pôrode, minimálne u jednej z nich pravdepodobne z dôvodu suboptimálneho dodržiavania liečby. U všetkých 10 detí narodených matkám, ktoré dokončili štúdiu a u ktorých bol známy stav HIV, nedošlo k prenosu vírusu z matky na dieťa. Rilpivirín bol dobre znášaný počas gravidity aj po pôrode. Nezistili sa žiadne nové bezpečnostné nálezy v porovnaní so známym bezpečnostným profilom rilpivirínu u dospelých infikovaných vírusom HIV-1 (pozri časti 4.4 a 5.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

#### Absorpcia

Odefsey: Expozície emtricitabínu a tenofovir-alfafenamidu boli biologicky ekvivalentné pri porovnaní jednej filmom obalenej tablety Odefsey 200/25/25 mg s elvitegravirom/kobicistátom/emtricitabínom/tenofovir-alfafenamidom (150/150/200/10 mg) vo forme kombinovanej tablety s pevnou dávkou po jednorazovom podaní dávky zdravým jedincom (n = 82) v stave nasýtenia. Expozície rilpivirínu boli biologicky ekvivalentné pri porovnaní lieku Odefsey 200/25/25 mg s jednou filmom obalenou tabletou rilpivirínu (vo forme hydrochloridu) 25 mg po jednorazovom podaní dávky zdravým jedincom (n = 95) v stave nasýtenia.

Emtricitabín sa po perorálnom podaní rýchlo a rozsiahle absorbuje s maximálnymi plazmatickými koncentráciami vyskytujúcimi sa 1 až 2 hodiny po podaní dávky. Po perorálnom podaní opakovaných dávok emtricitabínu 20 pacientom infikovaným HIV-1 dosahovala plocha (priemerná hodnota ±SD) pod krivkou časového priebehu plazmatickej koncentrácie počas 24-hodinového intervalu dávkovania (AUC) úroveň 10,0 ±3,1 µg•h/ml. Priemerná spodná plazmatická koncentrácia

v ustálenom stave 24 hodín po podaní dávky bola rovná alebo väčšia než priemerná hodnota IC<sub>90</sub> *in vitro* pre anti-HIV-1 aktivitu. Absolútna biologická dostupnosť emtricitabínu z 200 mg tvrdých kapsúl bola stanovená na 93 %. Systémová expozícia emtricitabínu nebola pri podávaní emtricitabínu s jedlom ovplyvnená.

Po perorálnom podaní sa maximálna plazmatická koncentrácia rilpivirínu zvyčajne dosahuje do 4 až 5 hodín. Absolútna biologická dostupnosť rilpivirínu nie je známa. Podanie Odefsey zdravým dospelým jedincom s jedlom malo za následok zvýšené expozície rilpivirínu (AUC) o 13 - 72 % v porovnaní so stavmi nalačno.

Tenofovir-alafenamid sa po perorálnom podaní rýchlo absorbuje s maximálnymi plazmatickými koncentraciami vyskytujúcimi sa 15 až 45 minút po podaní dávky. Podanie Odefsey zdravým dospelým jedincom s jedlom malo za následok zvýšené expozície tenofovir-alafenamidu (AUC) o 45 - 53 % v porovnaní so stavmi nalačno.

Odefsey sa odporúča podávať s jedlom.

### Distribúcia

*In vitro* väzba emtricitabínu na ľudské plazmatické proteíny bola < 4 % a nebola závislá od koncentrácie v rozmedzí 0,02 - 200 µg/ml.

*In vitro* väzba rilpivirínu na ľudské plazmatické proteíny, hlavne na albumín, je približne 99,7 %.

*In vitro* väzba tenofoviru na ľudské plazmatické proteíny je < 0,7 % a nie je závislá od koncentrácie v rozmedzí 0,01 - 25 µg/ml. Väzba tenofovir-alafenamidu na ľudské plazmatické proteíny *ex vivo* vo vzorkách odobratých počas klinických štúdií bola približne 80 %.

### Biotransformácia

Biotransformácia emtricitabínu zahŕňa oxidáciu tiolovej skupiny na formu 3'-sulfoxid diastereomérov (približne 9 % dávky) a konjugáciu s kyselinou glukurónovou na formu 2'-O-glukuronidu (približne 4 % dávky). Emtricitabín neinhiboval *in vitro* metabolizmus lieku sprostredkovaný niektorou z hlavných ľudských CYP izoformiem, zúčastňujúcich sa biotransformácie lieku. Emtricitabín taktiež neinhiboval uridín-5'-difosfoglukuronyltransferázu (UGT), enzým zodpovedný za glukuronidáciu.

Experimenty v podmienkach *in vitro* naznačujú, že rilpivirínium-chlorid podlieha najmä oxidačnému metabolizmu sprostredkovanému systémom CYP3A.

Metabolizmus je hlavnou dráhou eliminácie tenofovir-alafenamidu u ľudí a tvorí > 80 % z perorálnej dávky. *In vitro* štúdie preukázali, že tenofovir-alafenamid sa metabolizuje na tenofovir (hlavný metabolit) prostredníctvom katepsínu A v PBMC (vrátane lymfocytov a iných cieľových buniek HIV) a makrofágoch a prostredníctvom karboxylesterázy-1 v hepatocytoch. *In vivo* sa tenofovir-alafenamid hydrolyzuje v bunkách na tenofovir (hlavný metabolit), ktorý sa fosforyluje na aktívny metabolit tenofovidifosfát. V klinických štúdiách s ľuďmi mala perorálna dávka 10 mg tenofovir-alafenamidu podávaného s emtricitabínom, kobicistátom a elvitegravirom za následok > 4-násobne vyššie koncentrácie tenofovidifosfátu v PBMC a o > 90 % nižšie koncentrácie tenofoviru v plazme v porovnaní s perorálnou dávkou 245 mg tenofovir-dizoproxil (ako fumarát) podávaného s emtricitabínom, kobicistátom a elvitegravirom.

*In vitro* sa tenofovir-alafenamid nemetabolizuje prostredníctvom CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ani CYP2D6. Tenofovir-alafenamid sa metabolizuje prostredníctvom CYP3A4 iba minimálne. Po súbežnom podaní so stredne účinným detekčným induktorom enzýmu CYP3A efavirenzom nedošlo k výraznému ovplyvneniu expozície tenofovir-alafenamidu. Po podaní tenofovir-alafenamidu vykazovala plazmatická [<sup>14</sup>C]-rádioaktívita časovo závislý profil, pričom prevládajúcou formou počas prvých niekoľkých hodín bol tenofovir-alafenamid a po zvyšný čas kyselina močová.

## Eliminácia

Emtricitabín sa primárne vylučuje obličkami s kompletným výťažkom dávky získaným z moču (približne 86 %) a stolice (približne 14 %). Trinásť percent dávky emtricitabínu sa znovu získalo v moči vo forme troch metabolitov. Systémový klírens emtricitabínu je v priemere 307 ml/min. Eliminačný polčas emtricitabínu je po perorálnom podaní približne 10 hodín.

Polčas terminálnej eliminácie rilpivirínu je približne 45 hodín. Po jednorazovom perorálnom podaní [<sup>14</sup>C]-rilpivirínu sa v priemere získalo 85 % a 6,1 % rádioaktivity v stolici a moči, v uvedenom poradí. V stolici tvoril nezmenený rilpivirín v priemere 25 % z podanej dávky. V moči sa zistili iba stopové množstvá nezmeneného rilpivirínu (< 1 % z dávky).

Renálne vylučovanie nezmeneného tenofovir-afafenamidu predstavuje sekundárnu dráhu, pričom v moči sa eliminuje < 1 % z dávky. Tenofovir-afafenamid sa eliminuje hlavne po metabolizovaní na tenofovir. Tenofovir sa eliminuje renálne prostredníctvom glomerulárnej filtrácie aj aktívnej tubulárnej sekrécie.

## Farmakokinetika v špeciálnych populáciách

### *Vek, pohlavie a etnikum*

Pre emtricitabín, rilpivirín alebo tenofovir-afafenamid sa nezistili žiadne klinicky významné farmakokinetické rozdiely v dôsledku veku, pohlavia alebo etnika.

### *Pediatrická populácia*

Farmakokinetika rilpivirínu u pediatrických pacientov vo veku 12 až < 18 rokov infikovaných HIV-1 bez predchádzajúcej antiretrovirusovej liečby, ktorí dostávali rilpivirín 25 mg jedenkrát denne, bola porovnateľná s farmakokinetikou u dospelých infikovaných HIV-1 bez predchádzajúcej liečby, ktorí dostávali rilpivirín 25 mg jedenkrát denne. V štúdií C213 nebol u pediatrických pacientov (33 až 93 kg) zaznamenaný vplyv telesnej hmotnosti na farmakokinetiku rilpivirínu, čo je podobné pozorovaniu u dospelých. Farmakokinetika rilpivirínu u pediatrických pacientov mladších ako 12 rokov je predmetom výskumu.

Expozície emtricitabínu a tenofovir-afafenamidu (podávané s elvitegravírom + kobicistátom) dosahované u 24 pediatrických pacientov vo veku od 12 do < 18 rokov boli podobné expozíciám dosahovaným u predtým neliečených dospelých (Tabuľka 6).

**Tabuľka 6: Farmakokinetické vlastnosti emtricitabínu a tenofovir-afafenamidu u dospievajúcich a dospelých predtým neliečených antiretrovirusovými liekmi**

	Dospievajúci			Dospelí		
	Emtricitabín + tenofovir-afafenamid			Emtricitabín + tenofovir-afafenamid		
	FTC <sup>a</sup>	TAF <sup>b</sup>	TFV <sup>b</sup>	FTC <sup>a</sup>	TAF <sup>c</sup>	TFV <sup>c</sup>
AUC <sub>tau</sub> (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 <sub>max</sub> (ng/ml)	2 265,0 (22,5)	121,7 (46,2)	14,6 (20,0)	2 056,3 (20,2)	162,2 (51,1)	15,2 (26,1)
C <sub>tau</sub> (ng/ml)	102,4 (38,9) <sup>b</sup>	N/A	10,0 (19,6)	95,2 (46,7)	N/A	10,6 (28,5)

FTC = emtricitabín; TAF = tenofovir-afafenamid-fumarát; TFV = tenofovir; N/A = neaplikovateľné

Uvedené údaje predstavujú priemerné hodnoty (%CV).

a n = 24 dospievajúcich (GS-US-292-0106), n = 19 dospelých (GS-US-292-0102).

b n = 23 dospievajúcich (GS-US-292-0106, populačná FK analýza).

c n = 539 (TAF) alebo 841 (TFV) dospelých (GS-US-292-0111 a GS-US-292-0104, populačná FK analýza).

### *Porucha funkcie obličiek*

Medzi zdravými jedincami a pacientmi s ťažkou poruchou funkcie obličiek (odhadovaný CrCl  $\geq 15$  a  $< 30$  ml/min) v štúdií tenofovir-afafenamidu v 1. fáze sa nepozorovali žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetických vlastnostiach tenofovir-afafenamidu ani tenofoviru. V samostatnej štúdií samotného emtricitabínu v 1. fáze bola priemerná systémová expozícia emtricitabínu vyššia u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (odhadovaný CrCl  $< 30$  ml/min) (33,7  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ) než u jedincov s normálnou funkciou obličiek (11,8  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ). Bezpečnosť emtricitabínu a tenofovir-afafenamidu nebola stanovená u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (odhadovaný CrCl  $\geq 15$  ml/min a  $< 30$  ml/min).

Expozícia emtricitabínu a tenofoviru u 12 pacientov s koncovým štádiom ochorenia obličiek (odhadovaný CrCl  $< 15$  ml/min) na dlhodobej hemodialýze, ktorí dostávali emtricitabín a tenofovir-afafenamid v kombinácii s elvitegravirom a kobicistátom vo forme kombinovanej tablety s pevnou dávkou (E/C/F/TAF) v štúdií GS-US-292-1825, bola významne vyššia než u pacientov s normálnou funkciou obličiek. U pacientov s koncovým štádiom ochorenia obličiek na dlhodobej hemodialýze neboli pozorované žiadne klinicky relevantné rozdiely vo farmakokinetike tenofovir-afafenamidu v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek. Neboli identifikované žiadne nové problémy v oblasti bezpečnosti u pacientov s koncovým štádiom ochorenia obličiek na dlhodobej hemodialýze, ktorí dostávali emtricitabín a tenofovir-afafenamid v kombinácii s elvitegravirom a kobicistátom vo forme kombinovanej tablety s pevnou dávkou (pozri časť 4.8).

Neexistujú žiadne farmakokinetické údaje o emtricitabíne alebo tenofovir-afafenamide u pacientov s koncovým štádiom ochorenia obličiek (odhadovaný CrCl  $< 15$  ml/min), ktorí nie sú na dlhodobej hemodialýze. Bezpečnosť emtricitabínu alebo tenofovir-afafenamidu nebola u týchto pacientov stanovená.

Farmakokinetické vlastnosti rilpivirínu sa neštudovali u pacientov s renálnou insuficienciou. Vylučovanie rilpivirínu obličkami je zanedbateľné. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo v poslednej fáze renálneho ochorenia sa plazmatické koncentrácie môžu zvýšiť z dôvodu zmien absorpcie, distribúcie a/alebo metabolizmu lieku spôsobených renálnou dysfunkciou. Keďže rilpivirín sa vo vysokej miere viaže na plazmatické proteíny, nie je pravdepodobné, že by hemodialýzou alebo peritoneálnou dialýzou došlo k jeho významnému odstráneniu (pozri časť 4.9).

### *Porucha funkcie pečene*

Farmakokinetické vlastnosti emtricitabínu sa neštudovali u pacientov s rôznymi stupňami pečenej nedostatočnosti, emtricitabín sa však významne nemetabolizuje pečenejmi enzýmami, a preto má byť vplyv poruchy funkcie pečene obmedzený.

Rilpivirínium-chlorid sa primárne metabolizuje a vylučuje pečeňou. V štúdií porovnávajúcej 8 pacientov s ľahkou poruchou funkcie pečene (skóre Child-Pugh triedy A) s 8 prispôbenými kontrolami a 8 pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (skóre Child-Pugh triedy B) s 8 prispôbenými kontrolami bola expozícia rilpivirínom po viacerých dávkach o 47 % vyššia u pacientov s miernym poškodením pečene a o 5 % vyššia u pacientov so stredným poškodením pečene. Nemožno však vylúčiť, že expozícia farmakologicky aktívneho, neviazaného rilpivirínu sa pri strednom poškodení pečene výrazne zvýši. Rilpivirín sa neskúmal u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (skóre Child-Pugh triedy C) (pozri časť 4.2).

Klinicky významné zmeny vo farmakokinetike tenofovir-afafenamidu alebo jeho metabolitu tenofoviru sa nepozorovali u pacientov s ľahkou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene sú celkové plazmatické koncentrácie tenofovir-afafenamidu a tenofoviru nižšie ako u pacientov s normálnou funkciou pečene. Po korekcii väzby na proteíny sú plazmatické koncentrácie neviazaného (voľného) tenofovir-afafenamidu pri ťažkej poruche funkcie pečene podobné ako pri normálnej funkcii pečene.

### *Súbežná infekcia vírusom hepatitídy B a/alebo hepatitídy C*

Farmakokinetické vlastnosti emtricitabínu, rilpivirínu a tenofovir-afafenamidu neboli dostatočne vyhodnotené u pacientov súbežne infikovaných vírusom hepatitídy B a/alebo hepatitídy C.



### *Gravidita a obdobie po pôrode*

Po užívaní 25 mg rilpivirínu jedenkrát denne v rámci režimu antiretrovírusovej liečby bola celková expozícia rilpivirínu nižšia počas gravidity (podobná pre 2. a 3. trimester) v porovnaní s obdobím po pôrode. Pokles expozície rilpivirínu vo forme neviazanej voľnej frakcie (t. j. aktívnej) počas gravidity v porovnaní s obdobím po pôrode bol menej výrazný ako v prípade celkovej expozície rilpivirínu.

U žien, ktoré počas 2. trimestra gravidity užívali 25 mg rilpivirínu jedenkrát denne, bola priemerná intraindividuálna hodnota  $C_{max}$  celkového rilpivirínu o 21 % nižšia, hodnota  $AUC_{24h}$  o 29 % nižšia a hodnota  $C_{min}$  o 35 % nižšia v porovnaní so stavom po pôrode. Počas 3. trimestra gravidity boli tieto hodnoty o 20 %, 31 % a 42 % nižšie (v uvedenom poradí) v porovnaní so stavom po pôrode.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje pre emtricitabín získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Predklinické údaje pre rilpivirínium-chlorid získané na základe farmakologických štúdií bezpečnosti, dispozície lieku, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a reprodukčnej a vývojovej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. U hlodavcov sa pozorovala pečenevú toxicita súvisiaca s indukciou pečenevých enzýmov. U psov sa zaznamenali účinky podobné cholestatickým účinkom.

Štúdie karcinogenity rilpivirínu vykonané na myšiach a potkanoch preukázali pre tieto druhy špecifický karcinogénny potenciál, ktorý sa však nepovažuje za významný pre ľudí.

Predklinické štúdie tenofovir-alfenamidu u potkanov a psov odhalili, že primárnymi cieľovými orgánmi postihovanými toxicitou sú kosti a obličky. Toxicita voči kostiam sa pozorovala ako znížená hustoty kostných minerálov u potkanov a psov pri expozíciách tenofovirusu najmenej štyrikrát vyšších než tie, ktoré sa očakávajú po podaní Odefsey. Minimálna infiltrácia histiocytov bola prítomná v očiach psov pri expozíciách tenofovirusu a tenofovirusu približne 4- a 17-krát vyšších, v uvedenom poradí, ako tie, ktoré sa očakávajú po podaní Odefsey.

V klasických analýzach genotoxicity nebol tenofovir-alfenamid mutagénny ani klastogénny.

Keďže u potkanov a myší dochádza k nižšej expozícii tenofovirusu po podaní tenofovirusu-alfenamidu než po podaní tenofovirusu-dizoproxilfumarátu, peri-postnatálna štúdia u potkanov a štúdie karcinogenity sa vykonali iba s tenofovirusu-dizoproxilfumarátom. Na základe obvyklých štúdií karcinogénneho potenciálu a reprodukčnej a vývojovej toxicity sa neodhalilo žiadne osobitné riziko pre ľudí. Štúdie reprodukčnej toxicity na potkanoch a králikoch nepreukázali žiadne účinky na párenie, fertilitu, graviditu ani fetálne parametre. V štúdiu peri-postnatálnej toxicity však tenofovirusu-dizoproxilfumarát v dávkach toxických pre matku redukoval index životaschopnosti a telesnej hmotnosti mláďat.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro tablety

sodná soľ kroskarmelózy  
laktóza (ako monohydrát)  
stearát horečnatý  
mikrokryštalická celulóza  
polysorbát 20  
povidón

## Filmový obal

makrogol  
polyvinylalkohol  
mastenec  
oxid titaničitý (E171)  
čierny oxid železitý (E172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou. Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Fľaša z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s polypropylénovým závitom, detským bezpečnostným viečkom a vložkou z indukčne aktivovanej hliníkovej fólie s obsahom 30 filmom obalených tabliet. Každá fľaša obsahuje silikagélové vysúšadlo a polyesterovú vatú.

K dispozícii sú nasledovné veľkosti balenia: škatule s 1 fľašou po 30 filmom obalených tabliet a škatule s 90 (3 fľaše po 30) filmom obalenými tabletami.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Írsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

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

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 21. jún 2016  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 14. január 2021

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

{MM/RRRR}

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## **A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a akékoľvek následné zmeny sú zverejnené na európskom internetovom portáli pre lieky.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE**

**OZNAČENIE FLAŠE A ŠKATULE**

**1. NÁZOV LIEKU**

Odefsey 200 mg/25 mg/25 mg filmom obalené tablety  
emtricitabín/rilpivirín/tenofovir-alafenamid

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 200 mg emtricitabínu, rilpivirínium-chlorid zodpovedajúci 25 mg rilpivirínu a tenofovir-alafenamid-fumarát zodpovedajúci 25 mg tenofovir-alafenamidu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje laktózu (ako monohydrát), ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

30 filmom obalených tabliet.

90 (3 fľaše po 30) filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou. **Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú.**



**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Írsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/16/1112/001 30 filmom obalených tabliet  
EU/1/16/1112/002 90 (3 fľaše po 30) filmom obalených tabliet

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Odefsey [Len na vonkajšom obale]

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom. [Len na vonkajšom obale]

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC {číslo}  
SN {číslo}  
NN {číslo}  
[Len na vonkajšom obale]

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

### Odefsey 200 mg/25 mg/25 mg filmom obalené tablety emtricitabín/rilpivirín/tenofovir-alafenamid

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Odefsey a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Odefsey
3. Ako užívať Odefsey
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Odefsey
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### 1. Čo je Odefsey a na čo sa používa

Odefsey je liek, ktorý sa používa na liečbu infekcie vyvolanej **vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti (HIV)**. Je to jedna tableta, ktorá obsahuje kombináciu troch liečiv: **emtricitabín, rilpivirín a tenofovir-alafenamid**. Každé z týchto liečiv účinkuje tak, že zasahuje do činnosti enzýmu nazývaného reverzná transkriptáza, ktorý je nevyhnutný na množenie vírusu HIV-1.

Odefsey znižuje množstvo HIV vo vašom tele. To zlepší váš imunitný systém a zníži riziko vzniku ochorení spojených s infekciou HIV.

Odefsey sa používa u dospelých a dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších s telesnou hmotnosťou najmenej 35 kg.

#### 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Odefsey

**Neužívajte Odefsey**

- **Ak ste alergický na emtricitabín, rilpivirín, tenofovir-alafenamid** alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- **Ak v súčasnosti užívate ktorýkoľvek z nasledovných liekov:**
  - **karbamazepín, oxkarbazepín, fenobarbitál a fenytoín** (používané na liečbu epilepsie a prevenciu záchvatov)
  - **rifabutín, rifampicín a rifapentín** (používané na liečbu niektorých bakteriálnych infekcií, ako je tuberkulóza)
  - **omeprazol, dexlansoprazol, lanzoprazol, rabeprazol, pantoprazol a ezomeprazol** (používajú sa na prevenciu a liečbu žalúdočných vredov, pálenia záhy, refluxnej choroby)
  - **dexametazón** (kortikosteroid používaný na liečbu zápalu a potlačenie činnosti imunitného systému) užívaný ústami alebo vo forme injekcie (s výnimkou liečby jednorazovou dávkou)

- **prípravky s obsahom Pubovníka bodkovaného (*Hypericum perforatum*)** (rastlinný prípravok, ktorý sa používa na depresiu a úzkosť)

→ Ak sa vás týka ktorákoľvek z týchto podmienok, **neužívajte Odefsey a okamžite to povedzte svojmu lekárovi.**

### Upozornenia a opatrenia

Počas užívania Odefsey musíte zostať pod dohľadom vášho lekára.

Tento liek nelieči infekciu HIV. Počas užívania Odefsey sa u vás môžu naďalej rozvinúť infekcie alebo iné choroby spojené s infekciou HIV.

### Predtým, ako začnete užívať Odefsey, obráťte sa na svojho lekára:

- **Ak máte problémy s pečeňou alebo ochorenie pečene vrátane hepatitídy v anamnéze.** U pacientov s ochorením pečene vrátane chronickej hepatitídy B alebo C, ktorí sa liečia antiretrovirotikami, je vyššie riziko závažných a potenciálne smrteľných komplikácií pečene. Ak máte infekciu hepatitídy B, lekár pre vás starostlivo zváži najlepší liečebný režim.
- **Ak máte infekciu hepatitídy B,** môžu sa problémy s pečeňou zhoršiť, ak prestanete užívať Odefsey. Je dôležité, aby ste neprestali užívať Odefsey bez toho, aby ste sa poradili so svojim lekárom: pozri časť 3, *Neprestávajúce užívať Odefsey.*
- Ak užívate akékoľvek lieky, ktoré môžu spôsobiť život ohrozujúci nepravidelný srdcový tep (*torsades de pointes*).
- **Ak ste mali ochorenie obličiek alebo ak vyšetrenia preukázali problémy s vašimi obličkami.** Pri začatí liečby liekom Odefsey a počas nej vám lekár môže nariadiť krvné testy na sledovanie funkcie vašich obličiek.

### Počas užívania lieku Odefsey

Po začatí užívania Odefsey sledujte:

- **prejavy zápalu alebo infekcie**
- **bolesť, stuhnutosť kĺbov alebo problémy s kosťami**

→ Ak spozorujete akýkoľvek z týchto príznakov, **okamžite to povedzte svojmu lekárovi.** Viac informácií si pozrite v časti 4 *Možné vedľajšie účinky.*

Existuje možnosť, že sa u vás pri dlhodobom užívaní Odefsey vyskytnú problémy s obličkami (pozri časť *Upozornenia a opatrenia*).

### Deti a dospelí

**Nepodávajte tento liek deťom vo veku 11 rokov ani mladším, alebo s telesnou hmotnosťou nižšou ako 35 kg.** Použitie Odefsey u detí vo veku 11 rokov alebo mladších, alebo s telesnou hmotnosťou nižšou ako 35 kg sa doteraz neštudovalo.

### Iné lieky a Odefsey

**Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.** Odefsey môže vzájomne pôsobiť s inými liekmi. V dôsledku toho môžu byť ovplyvnené množstvá Odefsey alebo iných liekov vo vašej krvi. To môže zastaviť správny účinok vašich liekov alebo sa môžu zhoršiť niektoré vedľajšie účinky. V niektorých prípadoch môže váš lekár upraviť dávku alebo skontrolovať hladiny lieku vo vašej krvi.

## Lieky, ktoré sa nesmú nikdy užívať spolu s liekom Odefsey:

- **karbamazepín, oxkarbazepín, fenobarbitál a fenytoín** (používané na liečbu epilepsie a prevenciu záchvatov)
- **rifabutín, rifampicín a rifapentín** (používané na liečbu niektorých bakteriálnych infekcií, ako je tuberkulóza)
- **omeprazol, dexlansoprazol, lanzoprazol, rabeprazol, pantoprazol a ezomeprazol** (používané na prevenciu a liečbu žalúdočných vredov, pálenia záhy, refluxnej choroby)
- **dexametazón** (kortikosteroid používaný na liečbu zápalu a potlačenie činnosti imunitného systému) užívaný ústami alebo vo forme injekcie (s výnimkou liečby jednorazovou dávkou)
- **prípravky s obsahom Pubovníka bodkovaného** (*Hypericum perforatum*) (rastlinný prípravok, ktorý sa používa na depresiu a úzkosť).

→ Ak užívate niektorý z týchto liekov, **neužívajte Odefsey a okamžite to povedzte svojmu lekárovi.**

## Iné typy liekov:

Povedzte svojmu lekárovi, ak užívate:

- **Akékoľvek lieky používané na liečbu HIV**
- **Ktorékoľvek lieky obsahujúce:**
  - tenofovir-afafenamid
  - tenofovir-dizoproxil
  - lamivudín
  - adefovir-dipivoxil
- **Antibiotiká používané na liečbu bakteriálnych infekcií obsahujúce:**
  - klaritromycín
  - erytromycín

Tieto lieky môžu zvyšovať množstvo rilpivirínu a tenofovir-afafenamidu (zložky lieku Odefsey) vo vašej krvi. Lekár vám môže podať iný liek.
- **Antimykotiká používané na liečbu hubových infekcií:**
  - ketokonazol
  - flukonazol
  - itrakonazol
  - posakonazol
  - vorikonazol

Tieto lieky môžu zvyšovať množstvo rilpivirínu a tenofovir-afafenamidu (zložky lieku Odefsey) vo vašej krvi. Lekár vám môže podať iný liek.
- **Lieky na liečbu žalúdočných vredov, pálenia záhy alebo refluxnej choroby, ako sú:**
  - **antacidá** (hydroxid hlinitý/horečnatý alebo uhličitan vápenatý)
  - **antagonisty H<sub>2</sub>** (famotidín, cimetidín, nizatidín alebo ranitidín)

Tieto lieky môžu znižovať množstvo rilpivirínu (zložka lieku Odefsey) vo vašej krvi. Ak užívate niektorý z týchto liekov, lekár vám buď podá iný liek alebo odporučí, ako a kedy užívať tento liek:

  - **Ak užívate antacidum**, užite ho najmenej 2 hodiny pred alebo najmenej 4 hodiny po užití lieku Odefsey.
  - **Ak užívate antagonistu H<sub>2</sub>**, užite ho najmenej 12 hodín pred alebo najmenej 4 hodiny po užití Odefsey. Počas užívania Odefsey môžete antagonistov H<sub>2</sub> užívať iba jedenkrát

denne. Antagonisty H<sub>2</sub> sa nesmú užívať v režime dvakrát denne. Poradte sa so svojim lekárom ohľadom alternatívneho režimu (pozri časť *Ako užívať Odefsey*).

- **Cyklosporín**, liek používaný pre zníženie sily imunitného systému tela: Tento liek môže zvyšovať množstvo rilpivirínu a tenofovir-alafoenamidu (zložky lieku Odefsey) vo vašej krvi. Lekár vám môže podať iný liek.
  - **Metadón**, liek používaný na liečbu závislosti od opiátov, pretože váš lekár môže zmeniť vašu dávku metadónu.
  - **Dabigatranetexilát**, liek používaný na liečbu srdcových porúch, pretože váš lekár možno bude sledovať hladiny tohto lieku vo vašej krvi.
- **Ak užívate niektorý z týchto liekov, povedzte to svojmu lekárovi.** Neukončíte liečbu bez konzultácie so svojím lekárom.

### Tehotenstvo a dojčenie

- Ak ste tehotná alebo dojdíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poradte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.
- Počas užívania Odefsey **používajte účinnú antikoncepciu.**

Ak ste tehotná, poradte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom, predtým ako začnete užívať akýkoľvek liek.

Ak ste liek Odefsey užívali počas tehotenstva, váš lekár môže požadovať pravidelné krvné testy a ďalšie diagnostické testy na sledovanie vývoja vášho dieťaťa. U detí, ktorých matky užívali nukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy (NRTI) počas tehotenstva, prínos ochrany proti HIV prevažuje nad rizikom vedľajších účinkov.

**Počas liečby liekom Odefsey nedojčíte.** Počas liečby s Odefsey nedojčíte, pretože niektoré z liečiv v tomto lieku prechádzajú do materského mlieka.

Dojčenie sa neodporúča u žien infikovaných HIV, pretože infekcia HIV sa môže materským mliekom preniesť na dieťa.

Ak dojdíte alebo uvažujete o dojčení, **čo najskôr sa o tom porozprávajte so svojim lekárom.**

### Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Keď sa po užívaní lieku cítite unavený, ospalý alebo máte závraty, nevedte vozidlá ani neobsluhujte stroje.

### Odefsey obsahuje laktózu a sodík

Ak vám váš lekár povedal, že máte neznášanlivosť niektorých cukrov, kontaktujte svojho lekára predtým, ako začnete užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

→ Ak sa vás týkajú ktorékoľvek z týchto podmienok, **povedzte to svojmu lekárovi predtým, ako začnete užívať Odefsey.**

### 3. Ako užívať Odefsey

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

#### Odporúčaná dávka je:

**Dospelí:** každý deň jedna tableta s jedlom

**Dospievajúci vo veku 12 rokov a starší s telesnou hmotnosťou najmenej 35 kg:** každý deň jedna tableta s jedlom

Je dôležité užívať Odefsey spolu s jedlom, aby ste dosiahli správnu hladinu liečiva v tele. Samotný výživový nápoj nenahrádza jedlo.

Odporúča sa tabletu nehrýzť, nedrviť ani nedeliť pre jej horkú chuť.

**Ak užívate antacidum**, ako je hydroxid hlinitý/horečnatý alebo uhličitan vápenatý, užite ho najmenej 2 hodiny pred alebo najmenej 4 hodiny po užití lieku Odefsey.

**Ak užívate antagonistu H<sub>2</sub>**, ako je famotidín, cimetidín, nizatidín alebo ranitidín, užite ho najmenej 12 hodín pred alebo najmenej 4 hodiny po užití Odefsey. Počas užívania Odefsey môžete antagonistov H<sub>2</sub> užívať iba jedenkrát denne. Antagonisty H<sub>2</sub> sa nesmú užívať dvakrát denne. Poradte sa so svojím lekárom ohľadom alternatívneho režimu.

**Ak ste na dialýze**, užite svoju dennú dávku Odefsey po dokončení dialýzy.

#### Ak užijete viac Odefsey, ako máte

Ak ste náhodne užili viac ako odporúčanú dávku Odefsey, môže sa u vás zvýšiť riziko výskytu možných vedľajších účinkov tohto lieku (pozri časť 4, *Možné vedľajšie účinky*).

Okamžite sa skontaktujte so svojím lekárom alebo s najbližším oddelením pohotovosti, aby vám poradili. Vezmite si fľašu s tabletami so sebou, aby ste mohli jednoduchšie popísať, čo ste užili.

#### Ak zabudnete užiť Odefsey

Je dôležité nevynechať žiadnu dávku Odefsey.

Ak vynecháte dávku:

- **Ak si na to spomeniete do 12 hodín** od zvyčajného času užívania Odefsey, musíte užiť tabletu čo najskôr ako je to možné. Vždy užívajte tabletu s jedlom. Potom užite vašu nasledujúcu dávku ako obvykle.
- **Ak si na to spomeniete až po uplynutí 12 hodín alebo neskôr** od času, kedy zvyčajne užívate Odefsey, neužite vynechanú dávku. Počkajte a užite nasledujúcu dávku s jedlom vo vašom obvyklom čase.

**Ak ste vracali menej ako 4 hodiny po užití Odefsey**, užite ďalšiu tabletu s jedlom. **Ak ste vracali po viac ako 4 hodinách od užitia lieku Odefsey** nemusíte užiť ďalšiu dávku až do nasledujúcej pravidelne plánovanej tablety.

#### Neprestávajúce užívať Odefsey

**Neprestávajúce užívať Odefsey bez konzultácie so svojím lekárom.** Zastavenie užívania Odefsey môže závažne ovplyvniť vašu odpoveď na budúcu liečbu. Ak z akéhokoľvek dôvodu prestanete užívať Odefsey, poradte sa so svojím lekárom predtým, než znovu začnete užívať tablety Odefsey.

**Ak sa vaše zásoby Odefsey začnú míňať**, požiadajte o ďalšie vášho lekára alebo lekárnika. Je to veľmi dôležité, pretože množstvo vírusu sa môže začať zvyšovať, ak prestanete užívať liek aj iba na krátky čas. Ochorenie sa môže potom ťažšie liečiť.

**Ak máte infekciu HIV aj hepatitídu B**, je obzvlášť dôležité neukončiť liečbu Odefsey bez toho, aby ste o tom najprv povedali svojmu lekárovi. Niekoľko mesiacov po ukončení liečby môžu byť u vás potrebné krvné testy. U niektorých pacientov s pokročilým ochorením pečene alebo cirhózou pečene sa neodporúča ukončiť liečbu, pretože to môže viesť k zhoršeniu hepatitídy, čo môže ohrozovať ich život.

→ **Okamžite povedzte svojmu lekárovi** o nových alebo nezvyčajných príznakoch potom, ako ukončíte liečbu, najmä príznaky, ktoré spájate s infekciou hepatitídy B.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

#### 4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

##### **Možné vedľajšie účinky: okamžite informujte svojho lekára**

- **Akékoľvek prejavy zápalu alebo infekcie.** U niektorých pacientov s pokročilou infekciou HIV (AIDS) a oportúnnymi infekciami (infekcie, ktoré sa vyskytujú u ľudí so slabým imunitným systémom) v anamnéze sa v krátkom čase po začatí liečby infekcie HIV môžu vyskytnúť prejavy a príznaky zápalu z predošlých infekcií. Predpokladá sa, že tieto príznaky sú spôsobené zlepšením imunitnej odpovede tela, čo mu umožňuje bojovať proti infekciám, ktoré mohli byť dovtedy prítomné bez zjavných príznakov.
- Po začatí užívania liekov na infekciu HIV sa môžu vyskytnúť aj **autoimunitné poruchy**, ku ktorým dôjde, ak imunitný systém napáda zdravé tkanivá tela. Autoimunitné poruchy sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby. Sledujte akékoľvek príznaky infekcie alebo iné príznaky, ako sú:
  - slabosť svalov
  - slabosť začínajúca v rukách a chodidlách a prechádzajúca nahor smerom k trupu tela
  - palpitácie (búšenie srdca), tras alebo hyperaktivita.

→ **Ak spozorujete akýkoľvek z týchto príznakov zápalu alebo infekcie, okamžite to povedzte svojmu lekárovi.**

##### **Veľmi časté vedľajšie účinky**

*(môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)*

- problémy so spaním (*nespavosť*)
- bolesť hlavy
- závraty
- pocit na vracanie (*nevoľnosť*)

*Testy tiež môžu ukázať:*

- zvýšené hladiny cholesterolu a/alebo pankreatickej amylázy (tráviaci enzým) v krvi
- zvýšené hladiny pečeňových enzýmov v krvi

##### **Časté vedľajšie účinky**

*(môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí)*

- znížená chuť do jedla
- depresia



- neobvyklé sny
- poruchy spánku
- depresívna nálada
- pocit ospalosti (sommolencia)
- únava
- bolesť brucha alebo nepríjemný pocit v bruchu
- nevoľnosť (*vracanie*)
- pocit plnosti
- sucho v ústach
- vetry (*plynatosť*)
- hnačka
- vyrážka

*Testy tiež môžu ukázať:*

- nízky počet bielych krviniek (znížením počtu bielych krviniek sa môžete stať viac náchylnými na infekciu)
- nízky počet krvných doštičiek (druh krvných buniek podieľajúcich sa na zrážavosti krvi)
- pokles hemoglobínu v krvi
- zvýšené hladiny mastných kyselín (*triglyceridov*), bilirubínu alebo lipázy v krvi

### **Menej časté vedľajšie účinky**

*(môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí)*

- prejavy alebo príznaky zápalu alebo infekcie
- nízky počet červených krviniek (*anémia*)
- závažné kožné reakcie vrátane vyrážky sprevádzanej horúčkou, opuch a problémy s pečťou
- problémy s trávením vedúce k ťažkostiam po jedle
- opuch tváre, pier, jazyka alebo hrdla (*angioedém*)
- svrbenie (*pruritus*)
- žihľavka (*urtikária*)
- bolesť kĺbov (*artralgia*)

→ Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný, povedzte to svojmu lekárovi.

### **Iné účinky, ktoré možno pozorovať počas liečby HIV**

Frekvencia nasledovných vedľajších účinkov nie je známa (frekvenciu nemožno stanoviť z dostupných údajov).

- **Problémy s kosťami.** U niektorých pacientov užívajúcich kombinované protívírusové lieky, ako je Odefsey, sa môže rozvinúť ochorenie kostí nazývané *osteonekróza* (odumieranie kostného tkaniva spôsobené prerušením prívodu krvi do kosti). Dlhodobé užívanie tohto typu lieku, užívanie kortikosteroidov, pitie alkoholu, veľmi slabý imunitný systém a nadváha môžu byť niektoré z mnohých rizikových faktorov rozvoja tohto ochorenia. Prejavy osteonekrózy sú:
  - stuhnutosť kĺbov
  - bolesť kĺbov (najmä bedier, kolien a ramien)
  - problémy s pohybom

→ Ak spozorujete niektorý z týchto príznakov, povedzte to svojmu lekárovi.

Počas liečby HIV môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Toto čiastočne súvisí so zlepšeným zdravotným stavom a so životným štýlom a v prípade hladín lipidov v krvi to niekedy súvisí so samotnými liekmi proti infekcii HIV. Váš lekár vás bude vyšetřovať kvôli týmto zmenám.

### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

### **5. Ako uchovávať Odefsey**

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a fľaši po {EXP}. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou. Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

### **6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

#### **Čo Odefsey obsahuje**

**Liečivá sú** emtricitabín, rilpivirín a tenofovir-alafenamid. Každá tableta Odefsey obsahuje 200 mg emtricitabínu, rilpivirínium-chlorid zodpovedajúci 25 mg rilpivirínu a tenofovir-alafenamid-fumarát zodpovedajúci 25 mg tenofovir-alafenamidu.

#### **Ďalšie zložky sú**

##### *Jadro tablety:*

Sodná soľ kroskarmelózy, laktóza (ako monohydrát), stearát horečnatý, mikrokryštalická celulóza, polysorbát 20, povidón.

##### *Filmový obal:*

Makrogol, polyvinylalkohol, mastenec, oxid titaničitý (E171), čierny oxid železitý (E172).

#### **Ako vyzerá Odefsey a obsah balenia**

Odefsey je sivá, filmom obalená tableta kapsulovitého tvaru, na jednej strane s vtláčeným slovom „GSI“ a na druhej strane s číslom „255“. Odefsey sa dodáva vo fľašiach s 30 tabletami a v baleniach s 3 fľašami, z ktorých každá obsahuje 30 tabliet. Každá fľaša obsahuje silikagélové vysúšadlo, ktoré treba uchovávať vo fľaši na ochranu tabliet. Silikagélové vysúšadlo je v samostatnom vrecku alebo nádobke a nesmie sa užiť.

Na trh musia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

#### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Írsko

**Výrobca**

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

**Polska**

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

**Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 21 7928790

**România**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v.**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:  
<http://www.ema.europa.eu>