

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Odefsey 200 mg/25 mg/25 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg emtricitabina, 25 mg rilpivirina v obliki rilpivirinijevega klorida in 25 mg tenofoviralafenamida v obliki tenofoviralafenamidijevega fumarata.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena tableta vsebuje 180,3 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Siva filmsko obložena tableta v obliki kapsule, z dimenzijami 15 mm x 7 mm, z vtisnjenim znakom „GSI“ na eni strani tablete in „255“ na drugi strani tablete.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Odefsey je indicirano za zdravljenje odraslih in mladostnikov (starih 12 let in več s telesno maso vsaj 35 kg), okuženih z virusom humane imunske pomanjkljivosti tipa 1 (HIV-1) brez znanih mutacij, povezanih z rezistenco na razred nenukleozidnih zaviralcev reverzne transkriptaze (NNRTI-non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor), tenofovir ali emtricitabin in z virusno obremenitvijo ≤ 100.000 HIV-1 RNA kopij/ml (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora začeti zdravnik, ki že ima izkušnje z zdravljenjem okužbe z virusom HIV.

Odmerjanje

Jemlje se ena tableta enkrat dnevno s hrano (glejte poglavje 5.2).

Če bolnik izpusti odmerek zdravila Odefsey v roku 12 ur od časa, ko ga običajno vzame, naj vzame zdravilo Odefsey s hrano takoj, ko je mogoče, nato pa nadaljuje z običajnim režimom odmerjanja. Če bolnik izpusti odmerek zdravila Odefsey za več kot 12 ur, naj ne nadomesti izpuščenega odmerka in preprosto nadaljuje z jemanjem po običajnem režimu odmerjanja.

Če bolnik v roku 4 ur od jemanja zdravila Odefsey bruha, naj vzame drugo tableto s hrano. Če bolnik bruha več kot 4 ure po jemanju zdravila Odefsey, naj ne vzame naslednjega odmerka zdravila Odefsey pred naslednjim predvidenim odmerkom ob običajnem času.

Starejši

Odmerka zdravila Odefsey pri starejših bolnikih ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Ledvična okvara

Odmerka zdravila Odefsey pri odraslih ali mladostnikih (starih vsaj 12 let in s telesno maso vsaj 35 kg) z ocenjenim očistkom kreatinina (CrCl-creatinine clearance) ≥ 30 ml/min ni treba prilagoditi. Zdravljenje z zdravilom Odefsey je treba prekiniti pri bolnikih z ocenjenim CrCl, ki med zdravljenjem pade pod 30 ml/min (glejte poglavje 5.2).

Odmerka zdravila Odefsey pri odraslih s končno ledvično odpovedjo (ocenjeni CrCl < 15 ml/min) na kronični hemodializi ni treba prilagoditi; vendar pa se je treba zdravilu Odefsey načeloma izogniti, a se lahko uporablja pri teh bolnikih, če prevlada mnenje, da so možne koristi večje od možnih tveganj (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Ob dneh hemodialize je treba zdravilo Odefsey dati po koncu zdravljenja s hemodializo.

Zdravilu Odefsey se je treba izogniti pri bolnikih z ocenjenim CrCl ≥ 15 ml/min in < 30 ml/min ali < 15 ml/min, ki niso na kronični hemodializi, saj varnosti zdravila Odefsey pri teh populacijah niso dokazali.

Ni podatkov za dajanje priporočil o odmerjanju pri otrocih, starih manj kot 18 let s končno ledvično odpovedjo.

Jetrna okvara

Odmerka zdravila Odefsey ni treba prilagoditi pri bolnikih z blago (stopnje A po Child-Pughu) ali zmerno (stopnje B po Child-Pughu) jetrno okvaro. Pri uporabi zdravila Odefsey pri bolnikih z zmerno jetrno okvaro je potrebna previdnost. Zdravila Odefsey niso preučili pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (stopnje C po Child-Pughu); zato se uporaba zdravila Odefsey pri bolnikih s hudo jetrno okvaro ne priporoča (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Odefsey pri otrocih, mlajših od 12 let, ali s telesno maso < 35 kg, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

peroralna uporaba

Zdravilo Odefsey se jemlje enkrat dnevno, peroralno s hrano (glejte poglavje 5.2). Zaradi grenkega okusa je priporočljivo, da se filmsko obložene tablete ne žveči, drobi ali deli.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovine ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Zdravila Odefsey se ne sme uporabljati v kombinaciji z zdravili, ki lahko povzročijo bistveno zmanjšanje koncentracij rilpivirina v plazmi (zaradi indukcije encima citokroma P450 [CYP]3A ali zvišanja vrednosti pH v želodcu), kar lahko zmanjša terapevtski učinek zdravila Odefsey (glejte poglavje 4.5), vključno z naslednjimi učinkovinami:

- karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital, fenitoin
- rifabutin, rifampicin, rifapentin
- omeprazol, esomeprazol, dekslansoprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol
- deksametazon (peroralni in parenteralni odmerki), razen pri zdravljenju z enkratnim odmerkom
- šentjanževka (*Hypericum perforatum*)

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Virološki neuspeh in razvoj rezistence

Podatki ne zadoščajo za utemeljitev uporabe pri bolnikih, kjer predhodno zdravljenje z NNRTI ni bilo uspešno. Testiranje rezistence in/ali podatki o rezistenci v anamnezi morajo biti vodilo pri uporabi zdravila Odefsey (glejte poglavje 5.1).

V združeni analizi učinkovitosti iz dveh kliničnih študij faze III pri odraslih (C209 [ECHO] in C215 [THRIVE]) do vključno 96. tedna, je bilo pri bolnikih, zdravljenih z emtricitabinom/dizoproksiltenofovirijskim fumaratom + rilpivirinom z začetno virusno obremenitvijo > 100.000 HIV-1 RNA kopij/ml tveganje za virološki neuspeh (17,6 % z rilpivirinom v primerjavi s 7,6 % z efavirenzom) v primerjavi z bolniki z začetno virusno obremenitvijo ≤ 100.000 HIV-1 RNA kopij/ml (5,9 % z rilpivirinom v primerjavi s 2,4 % z efavirenzom) večje. Stopnja virološkega neuspeha pri bolnikih, zdravljenih z emtricitabinom/dizoproksiltenofovirijskim fumaratom + rilpivirinom, je bila v 48. tednu 9,5 % in v 96. tednu 11,5 %, v kraku z emtricitabinom/dizoproksiltenofovirijskim fumaratom + efavirenzom pa 4,2 % oz. 5,1 %. Razlika v stopnji novih viroloških neuspehov v analizi od 48. do 96. tedna med krakoma z rilpivirinom in efavirenzom ni bila statistično pomembna. Bolniki z začetno virusno obremenitvijo > 100.000 HIV-1 RNA kopij/ml, pri katerih se je pojavil virološki neuspeh, so imeli višjo stopnjo rezistence na NNRTI, nastale med zdravljenjem. Rezistenca, povezana z lamivudinom/emtricitabinom, se je pojavila pri več bolnikih z virološkim neuspehom na zdravilo rilpivirin kot pri bolnikih z virološkim neuspehom na efavirenz (glejte poglavje 5.1).

Ugotovitve pri mladostnikih (starih od 12 do 18 let) v študiji C213 so bile na splošno v skladu s temi podatki (za podrobnosti glejte poglavje 5.1).

Z rilpivirinom se lahko zdravi samo mladostnike, pri katerih je verjetno, da bodo skrbno upoštevali protiretrovirusno zdravljenje, saj lahko suboptimalno upoštevanje povzroči razvoj rezistence ter izgubo možnosti zdravljenja v prihodnosti.

Srce in ožilje

Pri odmerkih, višjih od terapevtskih (75 mg in 300 mg enkrat dnevno), rilpivirin povezujejo s podaljšanjem intervala QTc na elektrokardiogramu (EKG) (glejte poglavji 4.5 in 4.9). Rilpivirin pri priporočenem odmerku 25 mg enkrat dnevno ni povezan s klinično pomembnim vplivom na QTc. Zdravilo Odefsey je treba uporabljati previdno pri sočasnem dajanju zdravil z znanim tveganjem za *Torsade de Pointes*.

Bolniki s hkratno okužbo z virusom HIV in virusom hepatitisa B ali C

Pri bolnikih s kroničnim hepatitisom B ali C, ki se zdravijo s protiretrovirusno terapijo, obstaja povečano tveganje za hude in potencialno usodne neželene učinke na delovanje jeter.

Varnost in učinkovitost zdravila Odefsey pri bolnikih s hkratno okužbo s HIV-1 in virusom hepatitisa C (HCV) nista bili dokazani.

Tenofoviralafenamid je aktiven proti virusu hepatitisa B (HBV). Prekinitev zdravljenja z zdravilom Odefsey pri bolnikih s hkratno okužbo s HIV in virusom HBV je lahko povezana s hudimi akutnimi poslabšanji hepatitisa. Bolnike s hkratno okužbo s HIV in HBV, ki prekinejo zdravljenje z zdravilom Odefsey, je treba pozorneje opazovati in opravljati potrebne klinične in laboratorijske preiskave še vsaj nekaj mesecev po prenehanju zdravljenja.

Bolezni jeter

Varnost in učinkovitost zdravila Odefsey pri bolnikih s pomembnejšimi sočasnimi jetrnimi boleznimi nista bili dokazani.

Bolniki z že obstoječo jetrno disfunkcijo, vključno s kroničnim aktivnim hepatitisom, imajo v času kombinirane protiretrovirusne terapije (CART-combination antiretroviral therapy) več anomalij jetrne funkcije in jih je treba nadzirati v skladu s standardno prakso. Če pri teh bolnikih pride do znakov poslabšanja jetrne bolezni, je treba razmisliti o začasni ali trajni prekinitvi zdravljenja.

Telesna masa in presnovni parametri

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. Takšne spremembe so deloma lahko povezane z obvladanjem bolezni in načinom življenja. Pri lipidih v nekaterih primerih obstajajo dokazi, da gre za učinek zdravljenja, medtem ko za povečanje telesne mase ni močnih dokazov, ki bi ga povezovali s katerim koli določenim zdravljenjem. Za nadzor lipidov in glukoze v krvi je treba upoštevati veljavne smernice za zdravljenje okužbe z virusom HIV. Motnje lipidov je treba obravnavati klinično ustrezno.

Mitohondrijska disfunkcija kot posledica *in utero* izpostavljenosti

Nukleozidni in nukleotidni analogi povzročajo različno stopnjo okvare mitohondrijev, kar je najbolj izrazito pri stavudinu, didanozinu in zidovudinu. Obstajajo poročila o mitohondrijski disfunkciji pri HIV-negativnih dojenčkih, ki so bili *in utero* in/ali postnatalno izpostavljeni nukleozidnim analogom. To v največji meri zadeva režim zdravljenja z zidovudinom. Glavni opisani neželeni učinki so hematološke motnje (anemija, nevtropenija) in presnovne motnje (hiperlaktatemija, hiperlipazemija). Ti neželeni učinki so pogosto prehodni. Poročali so o nekaterih primerih nevroloških motenj, ki nastopijo kasneje (hipertonija, konvulzije, nenormalno obnašanje). Trenutno ni znano, ali so te nevrološke motnje prehodne ali trajne. Te ugotovitve je treba upoštevati pri vseh otrocih, ki so bili *in utero* izpostavljeni nukleozidnim in nukleotidnim analogom in imajo hude klinične izvide neznanega vzroka, zlasti nevrološke izvide. Te ugotovitve ne vplivajo na trenutna nacionalna priporočila o uporabi protiretrovirusne terapije pri nosečnicah za preprečitev vertikalnega prenosa okužbe z virusom HIV.

Sindrom imunske reaktivacije

Pri s HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo lahko ob uvedbi CART nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične patogene in povzroči resna klinična stanja ali poslabšanje simptomov. Take reakcije so navadno opazili v prvih nekaj tednih ali mesecih po uvedbi CART. Ustrezni primeri vključujejo citomegalovirusni retinitis, generalizirane in/ali žariščne okužbe z mikobakterijami in s *Pneumocystis jirovecii* povzročeno pljučnico. Kakršne koli vnetne simptome je treba obravnavati in uvesti zdravljenje, kadar je potrebno.

Pri ugotovljeni imunski reaktivaciji so poročali tudi o pojavu avtoimunskih bolezni (kot sta Gravesova bolezen in avtoimunski hepatitis), vendar pa je poročani čas do njihovega pojava bolj variabilen in se ti dogodki lahko pojavijo več mesecev po uvedbi zdravljenja.

Oportunistične okužbe

Pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom Odefsey, se lahko še naprej razvijajo oportunistične okužbe in drugi zapleti okužbe z virusom HIV. Zato mora biti bolnik pod skrbnim kliničnim nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolnikov s HIV s povezanimi obolenji.

Osteonekroza

Čeprav je vzrokov verjetno več (vključno z uporabo kortikosteroidov, uživanjem alkohola, hudo imunosupresijo, višjim indeksom telesne mase), so o primerih osteonekroze poročali zlasti pri bolnikih z napredovalo boleznijo HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo CART ali obojim. Bolnikom je treba svetovati, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se jim pojavijo bolečine v sklepih, togost sklepov ali težave z gibljivostjo.

Nefrotoksičnost

Pri zdravilih, ki vsebujejo tenofoviralfenamid, so v obdobju trženja poročali o primerih ledvične okvare, vključno z akutno ledvično odpovedjo in proksimalno ledvično tubulopatijo. Morebitnega tveganja nefrotoksičnosti kot posledice kronične izpostavljenosti nizkim ravnom tenofovirja zaradi odmerjanja tenofoviralfenamida ni mogoče izključiti (glejte poglavje 5.3).

Pred začetkom ali ob uvedbi zdravljenja z zdravilom Odefsey je priporočljivo pri vseh bolnikih oceniti delovanje ledvic, nato pa ga je treba med zdravljenjem pri vseh bolnikih spremljati, kot je klinično primerno. Pri bolnikih, pri katerih se pojavi klinično pomembno zmanjšanje delovanja ledvic ali dokazi proksimalne ledvične tubulopatije, je treba razmisliti o prenehanju zdravljenja z zdravilom Odefsey.

Bolniki s končno ledvično odpovedjo na kronični hemodializi

Zdravilu Odefsey se je treba načeloma izogniti, a se lahko uporablja pri odraslih s končno ledvično odpovedjo (ocenjeni CrCl < 15 ml/min) na kronični hemodializi, če so možne koristi večje od možnih tveganj (glejte poglavje 4.2). V študiji emtricitabina in tenofoviralfenamida v kombinaciji z elvitegravirjem in kobicistatom v obliki tablete s fiksno kombinacijo odmerkov (E/C/F/TAF) pri odraslih z okužbo HIV-1 s končno ledvično odpovedjo (ocenjeni CrCl < 15 ml/min) na kronični hemodializi se je učinkovitost ohranila do konca 48. tedna, vendar je bila izpostavljenost emtricitabinu značilno večja kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic. Čeprav niso prepoznali novih vprašanj glede varnosti, so implikacije večje izpostavljenosti emtricitabinu negotove (glejte poglavji 4.8 in 5.2).

Nosečnost

Med nosečnostjo so pri jemanju 25 mg rilpivirina enkrat dnevno opazili nižje izpostavljenosti rilpivirinu. V študijah faze 3 (C209 in C215) je bila nižja izpostavljenost rilpivirinu, podobna kot je bila opažena med nosečnostjo, povezana s povečanim tveganjem za virološki neuspeh, zato je treba skrbno spremljati virusno obremenitev (glejte poglavja 4.6, 5.1 in 5.2). Druga možnost je, da se razmisli o prehodu na drug protiretrovirusni režim.

Sočasna uporaba drugih zdravil

Zdravila Odefsey se ne sme dajati sočasno z nekaterimi drugimi zdravili (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Zdravila Odefsey se ne sme uporabljati sočasno z drugimi protiretrovirusnimi zdravili (glejte poglavje 4.5).

Zdravila Odefsey se ne sme dajati skupaj z zdravili, ki vsebujejo tenofoviralfenamid, lamivudin, dizoproksiltenofovirat ali dipivoksiladefovirac (glej poglavje 4.5).

Pomožne snovi

Zdravilo Odefsey vsebuje laktozo monohidrat. Bolniki z redko dedno intoleranco na galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravilo Odefsey je indicirano za uporabo kot celovit režim za zdravljenje okužbe s HIV-1 in se ga ne sme uporabljati sočasno z drugimi protiretrovirusnimi zdravili. Informacije o medsebojnem delovanju z drugimi protiretrovirusnimi zdravili zato niso navedene. Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

Emtricitabin

Študije *in vitro* in klinične farmakokinetične študije medsebojnega delovanja zdravil kažejo, da je možnost interakcij, pri katerih posreduje CYP in vključujejo emtricitabin, z drugimi zdravili majhna. Sočasno dajanje emtricitabina z zdravili, ki se izločajo z aktivnim tubularnim izločanjem, lahko zvišajo koncentracije emtricitabina in/ali sočasno uporabljenih zdravil. Zdravila, ki zmanjšajo delovanje ledvic, lahko zvišajo koncentracije emtricitabina.

Rilpivirin

Rilpivirin se presnavlja pretežno s CYP3A. Zato lahko zdravila, ki inducirajo ali zavirajo CYP3A, vplivajo na očistek rilpivirina (glejte poglavje 5.2). Rilpivirin *in vitro* zavira P-glikoprotein (P-gp) (50-odstotna inhibitorna koncentracija [IC₅₀] je 9,2 μM). V klinični študiji rilpivirin ni pomembno vplival na farmakokinetične lastnosti digoksina. Poleg tega v klinični študiji medsebojnega delovanja s tenofoviralfenamidom, ki je bolj občutljiv na zaviranje črevesnega P-gp, rilpivirin ni vplival na izpostavljenost tenofoviralfenamidu pri sočasnem dajanju, kar pomeni, da rilpivirin ni *in vivo* zaviralec P-gp.

Rilpivirin je *in vitro* zaviralec prenašalca MATE-2K z IC₅₀ < 2,7 nM. Klinična implikacija tega izsledka trenutno ni znana.

Tenofoviralfenamid

Tenofoviralfenamid se prenaša s P-glikoproteinom (P-gp) in proteinom odpornosti pri raku dojke (BCRP-Breast Cancer Resistance Protein). Zdravila, ki vplivajo na aktivnost P-gp in BCRP, lahko povzročijo spremembe v absorpciji tenofoviralfenamida (glejte preglednico 1). Pričakuje se, da zdravila, ki inducirajo aktivnost P-gp (npr. rifampicin, rifabutin, karbamazepin, fenobarbital), zmanjšajo absorpcijo tenofoviralfenamida, kar povzroči zmanjšanje koncentracije tenofoviralfenamida v plazmi ter lahko povzroči izgubo terapevtskega učinka zdravila Odefsey in razvoj rezistence. Pričakuje se, da sočasno dajanje zdravila Odefsey z drugimi zdravili, ki zavirajo aktivnost P-gp in BCRP (npr. ketokonazolom, flukonazolom, itraconazolom, posakonazolom, vorikonazolom, ciklosporinom), poveča absorpcijo in koncentracijo tenofoviralfenamida v plazmi. Na podlagi podatkov iz študije *in vitro* ni pričakovati, da bi sočasno dajanje tenofoviralfenamida in zaviralcev ksantin oksidaze (npr. febuksostata) povečalo sistemsko izpostavljenost tenofovirju *in vivo*.

Tenofoviralfenamid *in vitro* ni zaviralec CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ali CYP2D6. Tenofoviralfenamid *in vivo* ni zaviralec ali induktor CYP3A. Tenofoviralfenamid je *in vitro* substrat organskega anionskega prenašalnega polipeptida (OATP - organic anion transporting polypeptide) 1B1 in OATP1B3. Na porazdelitev tenofoviralfenamida v telesu lahko vplivata dejavnost OATP1B1 in OATP1B3.

Kontraindicirana sočasna uporaba

Opazili so, da sočasna uporaba zdravila Odefsey in zdravil, ki inducirajo CYP3A, povzroči zmanjšanje koncentracij rilpivirina v plazmi, kar lahko potencialno povzroči izgubo virološkega odziva na zdravilo Odefsey (glejte poglavje 4.3) in možno rezistenco na rilpivirin in na razred NNRTI.

Opazili so, da sočasna uporaba zdravila Odefsey z zaviralci protonske črpalke povzroči zmanjšane koncentracije rilpivirina v plazmi (zaradi povečanja vrednosti pH v želodcu), kar lahko potencialno povzroči izgubo virološkega odziva na zdravilo Odefsey (glejte poglavje 4.3) in možno rezistenco na rilpivirin in na razred NNRTI.

Sočasna uporaba, pri kateri se priporoča previdnost

Zaviralci encima CYP

Opazili so, da sočasna uporaba zdravila Odefsey z zdravili, ki zavirajo aktivnost encima CYP3A, povzroči povečane koncentracije rilpivirina v plazmi.

Zdravila, ki podaljšujejo interval QT:

Zdravilo Odefsey je treba uporabljati previdno, če se uporablja sočasno z zdravili z znanim tveganjem za *Torsade de Pointes* (glejte poglavje 4.4).

Druge interakcije

Tenofoviralafenamid *in vitro* ni zaviralec humane urid uridindifosfat-glukuroniltransferaze (UGT-uridine diphosphate glucuronosyltransferase) 1A1. Ni znano, ali so emtricitabin ali tenofoviralafenamid zaviralci drugih encimov UGT. Emtricitabin *in vitro* ni zaviral glukuronidacijske reakcije na nespecifične substrate UGT.

Interakcije med zdravilom Odefsey ali posameznimi učinkovinami zdravila in sočasno uporabljenimi zdravili so navedene v preglednici 1 spodaj (povečanje je označeno z znakom „↑“, zmanjšanje z „↓“, brez spremembe z „↔“).

Preglednica 1: Interakcije med zdravilom Odefsey ali posameznimi učinkovinami zdravila in drugimi zdravili

Zdravila po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije zdravil. Povprečna odstotna sprememba AUC, C _{max} , C _{min}	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Odefsey
ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE INFEKCIJ		
Antimikotiki		
ketokonazol (400 mg enkrat dnevno)/rilpivirin ¹	ketokonazol: AUC: ↓ 24 % C _{min} : ↓ 66 % C _{max} : ↔ rilpivirin: AUC: ↑ 49 % C _{min} : ↑ 76 % C _{max} : ↑ 30 % Zaviranje encimov CYP3A <i>Pričakovano:</i> tenofoviralafenamid: AUC: ↑ C _{max} : ↑ Zaviranje P-gp Interakcij s tenofoviralafenamidom niso preučevali. Pričakuje se, da bo sočasna uporaba ketokonazola povzročila povečanje koncentracij tenofoviralafenamida v plazmi (zaviranje P-gp).	Sočasno dajanje se ne priporoča.
flukonazol itrakonazol posakonazol vorikonazol	Interakcije niso preučili z nobeno od učinkovin zdravila Odefsey. Pričakuje se, da bo sočasna uporaba teh antimikotikov povzročila povečanje koncentracij rilpivirina (zaviranje encimov CYP3A) in tenofoviralafenamida (zaviranje P-gp) v plazmi.	Sočasno dajanje se ne priporoča.

Zdravila po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije zdravil. Povprečna odstotna sprememba AUC, C _{max} , C _{min}	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Odefsey
Zdravila za zdravljenje okužb z mikobakterijami		
rifampicin/rilpivirin	<p>rifampicin: AUC: ↔ C_{min}: N/A C_{max}: ↔</p> <p>25-dezacetil-rifampicin: AUC: ↓ 9 % C_{min}: N/A C_{max}: ↔</p> <p>rilpivirin: AUC: ↓ 80 % C_{min}: ↓ 89 % C_{max}: ↓ 69 % Indukcija encimov CYP3A</p> <p><i>Pričakovano:</i> tenofoviralfenamid: AUC: ↓ C_{max}: ↓ Indukcija P-gp</p> <p>Interakcij s tenofoviralfenamidom niso preučevali. Verjetno je, da bo sočasna uporaba povzročila pomembno zmanjšanje koncentracij tenofoviralfenamida v plazmi (indukcija P-gp).</p>	Sočasna uporaba je kontraindicirana.
rifapentin	Interakcije niso preučili z nobeno od učinkovin zdravila Odefsey. Verjetno je, da bo sočasna uporaba povzročila pomembno zmanjšanje koncentracij rilpivirina (indukcija encimov CYP3A) in tenofoviralfenamida (indukcija P-gp) v plazmi.	Sočasna uporaba je kontraindicirana.

Zdravila po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije zdravil. Povprečna odstotna sprememba AUC, C _{max} , C _{min}	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Odefsey
<p>rifabutin (300 mg enkrat dnevno)/rilpivirin¹</p> <p>rifabutin (300 mg enkrat dnevno)/rilpivirin</p>	<p>rifabutin: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>25-O-dezacetil-rifabutin: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>rilpivirin: AUC: ↓ 42 % C_{min}: ↓ 48 % C_{max}: ↓ 31 % Indukcija encimov CYP3A</p> <p><i>Pričakovano:</i> tenofoviralfenamid: AUC: ↓ C_{max}: ↓ Indukcija P-gp</p> <p>Interakcij s tenofoviralfenamidom niso preučevali. Verjetno je, da bo sočasna uporaba povzročila pomembno zmanjšanje koncentracij tenofoviralfenamida v plazmi (indukcija P-gp).</p>	<p>Sočasna uporaba je kontraindicirana.</p>
Makrolidni antibiotiki		
<p>klaritromicin eritromicin</p>	<p>Interakcije niso preučili z nobeno od učinkovin zdravila Odefsey. Kombinacija zdravila Odefsey s temi makrolidnimi antibiotiki lahko povzroči povečanje koncentracij rilpivirina (zaviranje encimov CYP3A) in tenofoviralfenamida (zaviranje P-gp) v plazmi.</p>	<p>Sočasno dajanje se ne priporoča.</p>
Protivirusna zdravila		
<p>ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg enkrat dnevno)/rilpivirin</p>	<p>ledipasvir: AUC: ↑ 2 % C_{min}: ↑ 2 % C_{max}: ↑ 1 %</p> <p>sofosbuvir: AUC: ↑ 5 % C_{max}: ↓ 4 %</p> <p>presnovek sofosbuvirja GS-331007: AUC: ↑ 8 % C_{min}: ↑ 10 % C_{max}: ↑ 8 %</p> <p>rilpivirin: AUC: ↓ 5 % C_{min}: ↓ 7 % C_{max}: ↓ 3 %</p>	<p>Prilagoditev odmerka ni potrebna.</p>
<p>ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg enkrat dnevno)/tenofoviralfenamid</p>	<p>tenofoviralfenamid: AUC: ↑ 32 % C_{max}: ↑ 3 %</p>	

Zdravila po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije zdravil. Povprečna odstotna sprememba AUC, C _{max} , C _{min}	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Odefsey
sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg enkrat dnevno)/ rilpivirin ²	sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ presnovek sofosbuvirja GS-331007: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ velpatasvir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ rilpivirin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
sofosbuvir/velpatasvir/ voksilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg + 100 mg enkrat dnevno) ³ / emtricitabin/rilpivirin/ tenofovirafenamid (200 mg/25 mg/25 mg once daily)	sofosbuvir: AUC: ↔ C _{min} : N/A C _{max} : ↔ presnovek sofosbuvirja GS-331007: AUC: ↔ C _{min} : N/A C _{max} : ↔ velpatasvir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ voksilaprevir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ emtricitabin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ rilpivirin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ tenofovirafenamid: AUC: ↑ 52 % C _{min} : n/v C _{max} : ↑ 32 %	Prilagoditev odmerka ni potrebna.

Zdravila po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije zdravil. Povprečna odstotna sprememba AUC, C _{max} , C _{min}	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Odefsey
sofosbuvir (400 mg enkrat dnevno)/rilpivirin (25 mg enkrat dnevno)	sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 21 % presnovek sofosbuvirja GS-331007: AUC: ↔ C _{max} : ↔ rilpivirin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
ANTIPILEPTIKI		
karbamazepin okskarbazepin fenobarbital fenitoin	Interakcije niso preučili z nobeno od učinkovin zdravila Odefsey. Sočasna uporaba lahko pomembno zmanjša koncentracije rilpivirina (indukcija encimov CYP3A) in tenofoviralfenamida (indukcija P-gp) v plazmi.	Sočasna uporaba je kontraindicirana.
GLUKOKORTIKOIDI		
deksametazon (sistemski, razen v obliki enkratnega odmerka)	Interakcije niso preučili z nobeno od učinkovin zdravila Odefsey. Pričakuje se pomembno, od odmerka odvisno zmanjšanje koncentracij rilpivirina v plazmi (indukcija encimov CYP3A).	Sočasna uporaba je kontraindicirana.
ZAVIRALCI PROTONSKE ČRPALKE		
omeprazol (20 mg enkrat dnevno)/rilpivirin ¹	omeprazol: AUC: ↓ 14 % C _{min} : N/A C _{max} : ↓ 14 % rilpivirin: AUC: ↓ 40 % C _{min} : ↓ 33 % C _{max} : ↓ 40 % Zmanjšana absorpcija, povečanje vrednosti pH v želodcu.	Sočasna uporaba je kontraindicirana.
lansoprazol rabeprazol pantoprazol esomeprazol dekslansoprazol	Interakcije niso preučili z nobeno od učinkovin zdravila Odefsey. Pričakuje se pomembno zmanjšanje koncentracij rilpivirina v plazmi (zmanjšana absorpcija, povečanje vrednosti pH v želodcu).	Sočasna uporaba je kontraindicirana.
PRIPRAVKI RATLINSKEGA IZVORA		
šentjanževka (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interakcije niso preučili z nobeno od učinkovin zdravila Odefsey. Sočasna uporaba lahko pomembno zmanjša koncentracije rilpivirina (indukcija encimov CYP3A) in tenofoviralfenamida (indukcija P-gp) v plazmi.	Sočasna uporaba je kontraindicirana.

Zdravila po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije zdravil. Povprečna odstotna sprememba AUC, C _{max} , C _{min}	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Odefsey
ANTAGONISTI RECEPTORJEV H₂		
famotidin (40 mg enkratni odmerek, vzet 12 ur pred rilpivirinom)/rilpivirin ¹	rilpivirin: AUC: ↓ 9 % C _{min} : N/A C _{max} : ↔	Uporabljajte samo antagoniste receptorjev H ₂ , ki jih je mogoče odmerjati enkrat dnevno. Pri jemanju antagonistov receptorjev H ₂ je treba dosledno upoštevati načrt odmerjanja vsaj 12 ur pred uporabo zdravila Odefsey ali najmanj 4 ure po njej.
famotidin (40 mg enkratni odmerek, vzet 2 ur pred rilpivirinom)/rilpivirin ¹	rilpivirin: AUC: ↓ 76 % C _{min} : N/A C _{max} : ↓ 85 % Zmanjšana absorpcija, povečanje vrednosti pH v želodcu.	
famotidin (40 mg enkratni odmerek, vzet 4 ure po rilpivirinu)/rilpivirin ¹	rilpivirin: AUC: ↑ 13 % C _{min} : N/A C _{max} : ↑ 21 %	
cimetidin nizatidin ranitidin	Interakcije niso preučili z nobeno od učinkovin zdravila Odefsey. Sočasna uporaba lahko povzroči pomembno zmanjšanje koncentracij rilpivirina v plazmi (zmanjšana absorpcija, povečanje vrednosti pH v želodcu).	
ANTACIDI		
antacidi (npr. aluminijev ali magnezijev hidroksid, kalcijev karbonat)	Interakcije niso preučili z nobeno od učinkovin zdravila Odefsey. Sočasna uporaba lahko povzroči pomembno zmanjšanje koncentracij rilpivirina v plazmi (zmanjšana absorpcija, povečanje vrednosti pH v želodcu).	Antacide je treba dati bodisi vsaj 2 uri pred uporabo zdravila Odefsey ali vsaj 4 ure po njej.
PERORALNI KONTRACEPTIVI		
etinilestradiol (0,035 mg enkrat dnevno)/rilpivirin	etinilestradiol: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↑ 17 %	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
noretindron (1 mg enkrat dnevno)/rilpivirin	noretindron: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
	rilpivirin: AUC: ↔* C _{min} : ↔* C _{max} : ↔* *na podlagi zgodovinskih kontrol	

Zdravila po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije zdravil. Povprečna odstotna sprememba AUC, C _{max} , C _{min}	Prilogočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Odefsey
norgestimat (0,180/0,215/0,250 mg enkrat dnevno)/etinilestradiol (0,025 mg enkrat dnevno)/emtricitabin/tenofovirafenamid (200/25 mg enkrat dnevno)	norelgestromin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ norgestrel: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ etinilestradiol: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
NARKOTIČNI ANALGETIKI		
metadon (60–100 mg enkrat dnevno, individualiziran odmerek)/rilpivirin	R(-) metadon: AUC: ↓ 16 % C _{min} : ↓ 22 % C _{max} : ↓ 14 % S(+) metadon: AUC: ↓ 16 % C _{min} : ↓ 21 % C _{max} : ↓ 13 % rilpivirin: AUC: ↔* C _{min} : ↔* C _{max} : ↔* *na podlagi zgodovinskih kontrol	Prilagoditev odmerka ni potrebna. Priporoča se klinično spremljanje, saj je morda pri nekaterih bolnikih treba prilagoditi vzdrževalno zdravljenje z metadonom.
ANALGETIKI		
paracetamol (500 mg enkratni odmerek)/rilpivirin ¹	paracetamol: AUC: ↔ C _{min} : N/A C _{max} : ↔ rilpivirin: AUC: ↔ C _{min} : ↑ 26 % C _{max} : ↔	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
ANTIARITMIKI		
digoksin/rilpivirin	digoksin: AUC: ↔ C _{min} : N/A C _{max} : ↔	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
ANTIKOAGULANTI		
dabigatraneteksilat	Interakcije niso preučili z nobeno od učinkovin zdravila Odefsey. Tveganja za povečanje koncentracij dabigatrana v plazmi ni mogoče izključiti (zaviranje črevesnega P-gp).	Pri sočasni uporabi je potrebna previdnost.
IMUNOSUPRESIVI		
ciklosporin	Interakcije niso preučili z nobeno od učinkovin zdravila Odefsey. Pričakuje se, da bo sočasna uporaba ciklosporina povečala koncentracije rilpivirina (zaviranje encimov CYP3A) in tenofovirafenamida (indukcija P-gp) v plazmi.	Sočasno dajanje se ne priporoča.

Zdravila po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije zdravil. Povprečna odstotna sprememba AUC, C _{max} , C _{min}	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Odefsey
ANTIDIABETIKI		
metformin (enkratni odmerek 850 mg)/rilpivirin	metformin: AUC: ↔ C _{min} : N/A C _{max} : ↔	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
ZAVIRALCI REDUKTAZE HMG CoA		
atorvastatin (40 mg enkrat dnevno)/rilpivirin ¹	atorvastatin: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 15 % C _{max} : ↑ 35 % rilpivirin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↓ 9 %	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
ZAVIRALCI FOSFODIESTERAZE TIPA 5 (PDE5)		
sildenafil (enkratni odmerek 50 mg)/rilpivirin ¹	sildenafil: AUC: ↔ C _{min} : N/A C _{max} : ↔ rilpivirin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
vardenafil tadalafil	Interakcije niso preučili z nobeno od učinkovin zdravila Odefsey. To so zdravila znotraj razreda, kjer je mogoče predvideti podobne interakcije.	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
HIPNOTIKI/SEDATIVI		
midazolam (2,5 mg, peroralno, enkratni odmerek)/ tenofoviralfenamid	midazolam: AUC: ↑ 12 % C _{min} : N/A C _{max} : ↑ 2 %	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
midazolam (1 mg, intravensko, enkratni odmerek)/ tenofoviralfenamid	midazolam: AUC: ↑ 8 % C _{min} : N/A C _{max} : ↓ 1 %	

N/A = navedba smiselno ni potrebna

- 1 To študijo interakcij so opravili z višjim odmerkom od priporočenega za rilpivirinijev klorid za ocenitev največjega učinka na sočasno dano zdravilo. Priporočilo za odmerjanje velja za priporočen odmerek rilpivirina 25 mg enkrat dnevno.
- 2 Študija je bila opravljena z emtricitabinom/rilpivirinom/dizoproksiltenofovirijevim fumaratom v obliki tablete s fiksno kombinacijo odmerkov.
- 3 Študija je bila opravljena z dodatnim voksilaprevirjem 100 mg za doseganje izpostavljenosti voksilaprevirju, pričakovane pri bolnikih, okuženih s HCV.

Študije, opravljene z drugimi zdravili

Po podatkih iz študij medsebojnega delovanja, opravljenih z učinkovinami zdravila Odefsey, se ne pričakujejo nobena klinično pomembna medsebojna delovanja, kadar se zdravilo Odefsey uporablja v kombinaciji z naslednjimi zdravili: buprenorfin, nalokson in norbuprenorfin.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/uporaba kontracepcije pri moških in ženskah

Pri uporabi zdravila Odefsey je treba uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Nosečnost

Ni ustreznih, dobro kontroliranih študij z zdravilom Odefsey ali njegovimi učinkovinami pri nosečnicah.

Podatki o uporabi tenofoviralafenamida pri nosečnicah so omejeni (manj kot 300 izidov nosečnosti). Manjše število podatkov o uporabi rilpivirina pri nosečnicah (med 300 in 1000 izpostavljenih nosečnosti) ne kaže na njegovo malformacijsko ali fetoneonatalno toksičnost (glejte poglavja 4.4, 5.1 in 5.2). Med nosečnostjo so opazili nižje izpostavljenosti rilpivirinu, zato je treba skrbno spremljati virusno obremenitev. Večje število podatkov o uporabi emtricitabina pri nosečnicah (več kot 1.000 izpostavljenih nosečnosti) ne kaže na njegovo malformacijsko ali fetoneonatalno toksičnost.

Študije na živalih z učinkovinami zdravila Odefsey ne kažejo na neposredne ali posredne škodljive vplive na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Zdravilo Odefsey se lahko med nosečnostjo uporablja le, če so možne koristi zdravljenja večje od možnega tveganja za fetus.

Dojenje

Emtricitabin se izloča v materino mleko. Ni znano, ali se rilpivirin ali tenofoviralafenamid izločata v materino mleko. Študije na živalih so pokazale, da se tenofovir izloča v materino mleko. Rilpivirin se izloča v mleko pri podganah.

Podatki o učinku vseh učinkovin zdravila Odefsey na dojene novorojence/otroke so nezadostni.

Zaradi možnosti neželenih učinkov pri dojenih novorojenčkih je treba ženskam svetovati, naj ne dojijo, če se zdravijo z zdravilom Odefsey.

Da se prepreči prenos virusa HIV na dojenčka, je priporočljivo, da ženske, ki živijo z virusom HIV, ne dojijo.

Plodnost

Ni podatkov o učinkih zdravila Odefsey na plodnost pri ljudeh. Študije na živalih ne kažejo škodljivih učinkov emtricitabina, rilpivirinijevega klorida ali tenofoviralafenamida na plodnost (glejte poglavje 5.3)

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Odefsey ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnike je treba opozoriti, da se lahko v času zdravljenja z učinkovinami zdravila Odefsey pojavijo utrujenost, omotičnost in somnolenca (glejte poglavje 4.8). To je treba upoštevati pri ocenjevanju bolnikove sposobnosti za vožnjo ali upravljanje strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Pri predhodno nezdravljenih bolnikih, ki so prejeli emtricitabin + tenofoviralafenamid v kombinaciji z elvitegravirjem + kobicistatom, so bili najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih študijah, navzea (11 %), driska (7 %) in glavobol (6 %). Pri predhodno nezdravljenih bolnikih, ki so prejeli rilpivirinijev klorid v kombinaciji z emtricitabinom + dizoproksiltenofovirijskim fumaratom, so bili najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih študijah, navzea (9 %), omotičnost (8 %), nenavadne sanje (8 %), glavobol (6 %), driska (5 %) in nespečnost (5 %).

Seznam neželenih učinkov

Ocena neželenih učinkov temelji na podatkih o varnosti iz študij faze II in III, v katerih so bolniki prejeli emtricitabin + tenofoviralfenamid v kombinaciji z elvitegravirjem + kobicistatom v obliki tablete s fiksno kombinacijo odmerkov, združenih podatkih bolnikov, ki so prejeli 25 mg rilpivirina enkrat dnevno v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili v kontroliranih študijah TMC278-C209 in TMC278-C215, bolnikov, ki so prejeli zdravilo Odefsey v študijah GS-US-366-1216 in GS-US-366-1160, in izkušnjah v obdobju trženja.

Neželeni učinki v preglednici 2 so naštetih po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnost je definirana kot sledi: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) in občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$).

Preglednica 2: Seznam neželenih učinkov

Pogostnost	Neželeni učinek
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	
Pogosti:	zmanjšanje števila belih krvnih celic ¹ , zmanjšanje hemoglobina ¹ , zmanjšanje števila krvnih ploščic ¹
Občasni:	anemija ²
<i>Bolezni imunskega sistema</i>	
Občasni:	sinđrom imunske reaktivacije ¹
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	
Zelo pogosti:	zvišanje skupnega holesterola (na tešče) ¹ , zvišanje holesterola LDL (na tešče) ¹
Pogosti:	zmanjšanje apetita ¹ , zvišanje trigliceridov (na tešče) ¹
<i>Psihiatrične motnje</i>	
Zelo pogosti:	nespečnost ¹
Pogosti:	depresija ¹ , nenavadne sanje ^{1,3} , motnje spanja ¹ , depresivno razpoloženje ¹
<i>Bolezni živčevja</i>	
Zelo pogosti:	glavobol ^{1,3} , omotičnost ^{1,3}
Pogosti:	somnolenca ¹
<i>Bolezni prebavil</i>	
Zelo pogosti:	navzea ^{1,3} , zvišanje pankreatične amilaze ¹
Pogosti:	bolečine v trebuhu ^{1,3} , bruhanje ^{1,3} , zvišanje lipaze ¹ , nelagodje v trebuhu ¹ , suha usta ¹ , flatulenca ³ , driska ³
Občasni:	dispepsija ³
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>	
Zelo pogosti:	zvišanje transaminaz (AST in/ali ALT) ¹
Pogosti:	zvišanje bilirubina ¹
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	
Pogosti:	izpuščaj ^{1,3}
Občasni:	hude kožne reakcije s sistemskimi simptomi ⁴ , angioedem ^{5,6} , pruritus ³ , urtikarija ⁶
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	
Občasni:	artralgija ³
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	
Pogosti:	utrujenost ^{1,3}

1 Neželeni učinki, ki so jih zabeležili v kliničnih študijah rilpivirina.

2 Tega neželenega učinka niso opazili v študijah faze III, v katerih so preučevali emtricitabin + tenofoviralfenamid v kombinaciji z elvitegravirjem + kobicistatom, ali v študijah 3. faze z zdravilom Odefsey, temveč je bil opredeljen v kliničnih študijah ali izkušnjah v obdobju trženja za emtricitabin pri uporabi z drugimi protiretrovirusnimi zdravili.

3 Neželeni učinki, ki so jih zabeležili v kliničnih študijah zdravil, ki vsebujejo emtricitabin + tenofoviralfenamid.

4 Neželeni učinek, opredeljen v okviru nadzora v obdobju trženja zdravila za emtricitabin, rilpivirin in dizoprosiltenofovirijev fumarat.

5 Neželeni učinek, opredeljen v okviru nadzora v obdobju trženja zdravil za zdravila, ki vsebujejo emtricitabin.

6 Neželeni učinek, opredeljen v okviru nadzora v obdobju trženja zdravil za zdravila, ki vsebujejo tenofoviralfenamid.

Nenormalni rezultati laboratorijskih preiskav

Spremembe serumskega kreatinina pri režimih, ki vsebujejo rilpivirin

Združeni podatki iz študij faze III TMC278-C209 in TMC278-C215, za predhodno nezdravljene bolnike, kažejo tudi na povečanje serumskega kreatinina in zmanjšanje ocenjene hitrosti glomerularne filtracije (eGFR-estimated glomerular filtration rate) v 96 tednih zdravljenja z rilpivirinom. Večina povečanj kreatinina in zmanjšanj eGFR se je pojavila v prvih štirih tednih zdravljenja. V 96 tednih zdravljenja z rilpivirinom so opazili povprečno spremembo 0,1 mg/dl (razpon: -0,3 mg/dl do 0,6 mg/dl) za kreatinin in -13,3 ml/min/1,73 m² (razpon: -63,7 ml/min/1,73 m² do 40,1 ml/min/1,73 m²) za eGFR. Pri bolnikih, ki so študiji začeli z blago ali zmerno ledvično okvaro, so opazili podobno povečanje serumskega kreatinina kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic. Te spremembe se ne obravnavajo kot klinično pomembne, saj ne kažejo na spremembo dejanske hitrosti glomerularne filtracije (GFR-glomerular filtration rate).

Spremembe laboratorijskih preiskav lipidov

V študijah pri predhodno nezdravljenih bolnikih, ki so prejeli emtricitabin + tenofovirafenamid (FTC + TAF) ali emtricitabin + dizoproksiltenofovirijev fumarat (FTC + TDF), oba skupaj z elvitegravirjem + kobicistatom v obliki tablete s fiksno kombinacijo odmerkov, so v 144. tednu povečanje od začetne vrednosti opazili v obeh skupinah zdravljenja, pri parametrih maščob na tešče za skupni holesterol, direktni LDL holesterol in HDL holesterol, ter trigliceride. Mediano povečanje od začetne vrednosti za te parametre je bilo večje pri bolnikih, ki so prejeli FTC + TAF, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli FTC + TDF ($p < 0,001$ za razliko med skupinama zdravljenja za skupni holesterol na tešče, direktni LDL holesterol in HDL holesterol in trigliceride). Mediana (Q1, Q3) sprememba od začetne vrednosti v 144. tednu za razmerje med skupnim holesterolom in HDL holesterolom je bila 0,2 (-0,3, 0,7) pri bolnikih, ki so prejeli FTC + TAF, in 0,1 (-0,4, 0,6) pri bolnikih, ki so prejeli FTC + TDF ($p = 0,006$ za razliko med skupinama zdravljenja).

Prehod z režima, ki vsebuje TDF, na zdravilo Odefsey lahko povzroči rahlo povečanje lipidnih parametrov. V študiji pri bolnikih z virološko supresijo, ki so prešli z režima, ki je vseboval FTC/RPV/TDF, na zdravilo Odefsey (študija GS-US-366-1216), so v kraku z zdravilom Odefsey opazili povečanja skupnega holesterola, direktnega LDL holesterola, HDL holesterola in trigliceridov na tešče glede na začetne vrednosti; v 96. tednu niso v nobenem kraku zdravljenja opazili klinično pomembnih sprememb mediane vrednosti razmerja med skupnim holesterolom in holesterolom HDL na tešče glede na začetne vrednosti. V študiji pri bolnikih z virološko supresijo, ki so prešli z režima, ki je vseboval EFV/FTC/TDF, na zdravilo Odefsey (študija GS-US-366-1160), so v kraku z zdravilom Odefsey opazili zmanjšanje skupnega holesterola in HDL holesterola na tešče glede na začetne vrednosti; v 96. tednu niso v nobenem kraku opazili klinično pomembnih sprememb mediane vrednosti razmerja med skupnim holesterolom in HDL holesterolom, vrednosti direktnega LDL holesterola ali trigliceridov na tešče glede na začetne vrednosti.

Kortizol

V združenih študijah fazi III TMC278-C209 in TMC278-C215 predhodno nezdravljenih bolnikov je bila v 96. tednu splošna povprečna sprememba od začetne vrednosti za bazalni kortizol -19,1 (-30,85; -7,37) nmol/l v kraku z rilpivirinom in -0,6 (-13,29; 12,17) nmol/l v kraku z efavirenzom. V 96. tednu je bila povprečna sprememba od začetne vrednosti za ravni kortizona po stimulaciji z ACTH v kraku z rilpivirinom nižja ($+18,4 \pm 8,36$ nmol/l) kot v kraku z efavirenzom ($+54,1 \pm 7,24$ nmol/l). Povprečne vrednosti kraka z rilpivirinom za bazalni kortizol in kortizol po stimulaciji z ACTH v 96. tednu so bile znotraj normalnega razpona. Te spremembe parametrov varnosti nadledvične žleze niso bile klinično pomembne. Klinično pomembnih znakov ali simptomov, ki bi kazali na disfunkcijo nadledvične žleze ali gonad, ni bilo.

Opis izbranih neželenih učinkov

Presnovni parametri

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi (glejte poglavje 4.4).

Sindrom imunske reaktivacije

Pri s HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo lahko ob uvedbi CART nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične okužbe. Poročali so tudi o pojavu avtoimunskih bolezni (kot sta Gravesova bolezen in avtoimunski hepatitis), vendar pa je poročani čas do pojava različen in se ti dogodki lahko pojavijo več mesecev po uvedbi zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Osteonekroza

Opisani so bili primeri osteonekroze, še zlasti pri bolnikih s splošno znanimi dejavniki tveganja, napredovalo boleznijo HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo CART. Pogostnost tega ni znana (glejte poglavje 4.4).

Hude kožne reakcije

V izkušnjah v obdobju trženja so poročali o hudih kožnih reakcijah s sistemskimi simptomi za emtricitabin/rilpivirin/dizoproksiltenofovirijski fumarat, vključno z izpuščaji, ki jih spremljajo vročina, mehurji, konjunktivitis, angioedem, zvišane vrednosti preiskav jetrne funkcije in/ali eozinofilija.

Pediatrična populacija

Varnost emtricitabina + tenofoviralfenamida so ocenili v 48 tednih z odprto klinično študijo (GS-US-292-0106), v kateri so predhodno nezdravljeni pediatrični bolniki, okuženi s HIV-1 in stari od 12 do < 18 let, prejeli emtricitabin + tenofoviralfenamid v kombinaciji z elvitegravirjem + kobicistatom v obliki tablete s fiksno kombinacijo odmerkov. V tej študiji je bil varnostni profil pri mladostnikih podoben varnostnemu profilu pri odraslih bolnikih (glejte poglavje 5.1).

Ocena varnosti rilpivirina temelji na podatkih iz 48. tedna ene odprte študije (TMC278-C213) z enim krakom pri 36 pediatričnih bolnikih, starih od 12 do < 18 let, s telesno maso vsaj 32 kg. Noben bolnik zdravljenja ni prekinil zaradi neželenih učinkov. Ugotovljenih ni bilo nobenih novih neželenih učinkov v primerjavi s tistimi, ki so bili ugotovljeni pri odraslih. Največ neželenih učinkov je bilo stopnje 1 ali 2. Zelo pogosti neželeni učinki (vseh stopenj) so bili glavobol, depresija, somnolenca in navzea. Poročali niso o nobenih laboratorijskih anomalijah stopnje 3–4 za AST/ALT ali neželenih učinkov z zvišanjem transaminaz stopnje 3–4 (glejte poglavje 5.1).

Druge posebne populacije

Bolniki z ledvično okvaro

Varnost emtricitabina in tenofoviralfenamida so ocenili v 144 tednih v odprti klinični študiji (GS-US-292-0112), v kateri je 248 bolnikov, okuženih s HIV-1, ki se bodisi predhodno še niso zdravili (n = 6) ali so imeli virusno supresijo (n = 242), z blago do zmerno ledvično okvaro (ocenjena hitrost glomerularne filtracije po metodi Cockcroft-Gault [eGFR_{CG}]: 30-69 mL/min) prejelo emtricitabin in tenofoviralfenamid v kombinaciji z elvitegravirjem in kobicistatom v obliki tablete s fiksno kombinacijo odmerkov. Varnostni profil pri bolnikih z blago do zmerno ledvično okvaro je bil podoben kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic (glejte poglavje 5.1).

Varnost emtricitabina in tenofoviralfenamida so ocenili v 48-tedenski odprti klinični študiji z eno skupino (GS-US-292-1825) pri 55 bolnikih z virološko supresijo z okužbo s HIV-1 in končno ledvično odpovedjo (eGFR_{CG} < 15 ml/min) na kronični hemodializi, ki so prejeli emtricitabin in tenofoviralfenamid v kombinaciji z elvitegravirjem in kobicistatom v obliki tablete s fiksno kombinacijo odmerkov. Novih vprašanj glede varnosti pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo na kronični hemodializi, ki so dobivali emtricitabin in tenofoviralfenamid v kombinaciji z elvitegravirjem in kobicistatom v obliki tablete s fiksno kombinacijo odmerkov, niso prepoznali (glejte poglavje 5.2).

Bolniki s sočasno okužbo s HIV in HBV

Varnost emtricitabina in tenofoviralfenamida v kombinaciji z elvitegravirjem in kobicistatom v obliki tablete s fiksno kombinacijo odmerkov (elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofoviralfenamid

[E/C/F/TAF]) so ocenili pri 72 bolnikih s hkratno okužbo s HIV/HBV, ki so se trenutno zdravili zaradi HIV v odprti klinični študiji (GS-US-292-1249) do konca 48. tedna, v kateri so bolniki prešli z drugega protiretrovirusnega režima (ki je vključeval TDF pri 69 od 72 bolnikov) na E/C/F/TAF. Na podlagi teh omejenih podatkov je bil varnostni profil emtricitabina in tenofoviralfenamida v kombinaciji z elvitegravirjem in kobicistatom v obliki tablete s fiksno kombinacijo odmerkov pri bolnikih s sočasno okužbo s HIV/HBV podoben kot pri bolnikih z okužbo samo s HIV-1.

Pri bolnikih s sočasno okužbo z virusom hepatitisa B ali C, ki so prejeli rilpivirin, je bila pogostnost zvišanja jetrnih encimov večja kot pri bolnikih brez sočasne okužbe, ki so prejeli rilpivirin. Farmakokinetična izpostavljenost rilpivirinu pri bolnikih s sočasno okužbo je bila primerljiva s tisto pri bolnikih brez sočasne okužbe.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru prevelikega odmerka je treba pri bolniku nadzorovati znake toksičnosti (glejte poglavje 4.8) in mu nuditi standardno podporno zdravljenje, vključno z opazovanjem kliničnega stanja bolnika in nadziranjem vitalnih znakov in EKG (interval QT).

Specifičnega antidota za preveliko odmerjanje zdravila Odefsey ni. Do 30 % odmerka emtricitabina se lahko odstrani s hemodializo. Tenofovir se učinkovito odstrani s hemodializo s koeficientom ekstrakcije približno 54 %. Ni znano, ali se lahko emtricitabin oziroma tenofovir odstranita s peritonealno dializo. Ker se rilpivirin močno veže na beljakovine, ni verjetno, da bi dializa odstranila pomembno količino učinkovine. Nadaljnje zdravljenje mora potekati, kot je klinično indicirano ali v skladu s priporočili nacionalnega centra za zastrupitve, če je na voljo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravilo za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij, zdravila za zdravljenje infekcij s HIV, kombinacije. Oznaka ATC: J05AR19

Mehanizem delovanja in farmakodinamični učinki

Emtricitabin je nukleozidni zaviralec reverzne transkriptaze (NRTI-nucleoside reverse transcriptase inhibitor) in analog 2'-deoksicitidina. Celični encimi fosforilirajo emtricitabin v emtricitabin trifosfat. Emtricitabin trifosfat kompetitivno zavira reverzno transkriptazo (RT) HIV-1, kar povzroči prekinitve verige deoksiribonukleinske kisline (DNA, deoxyribonucleic acid). Emtricitabin je aktiven proti HIV-1, HIV-2 in HBV.

Rilpivirin je diarilpirimidin NNRTI HIV-1. Aktivnost rilpivirina poteka s pomočjo nekompetitivnega zaviranja HIV-1 RT. Rilpivirin ne zavira humanih celičnih DNA-polimeraz α , β in mitohondrijske DNA-polimeraze γ .

Tenofoviralfenamid je nukleotidni zaviralec reverzne transkriptaze (NtRTI - nucleotide reverse transcriptase inhibitor) in fosfonoamidatno predzdravilo tenofovirja (analog 2'-deoksiadenozin monofosfata). Zaradi večje stabilnosti v plazmi in aktivacije v celici s hidrolizo s pomočjo katepsina A je tenofoviralfenamid bolj učinkovit kot dizoproksiltenofovirijev fumarat pri koncentriranju tenofovirja v mononuklearnih celicah v periferni krvi (PBMC - peripheral blood mononuclear cells)

(vključno z limfociti in drugimi ciljnimi celicami HIV) in makrofagih. Znotrajcelični tenofovir se nato fosforilira v aktivni presnovek tenofovir difosfat. Tenofovir difosfat zavira HIV RT, kar povzroči prekinitev verige DNA. Tenofovir je aktiven proti HIV-1, HIV-2 in HBV.

Protivirusna aktivnost *in vitro*

Kombinacija emtricitabina, rilpivirina in tenofoviralafenamida ni bila antagonistična in dokazana je bila sinergijska protivirusna aktivnost v celični kulturi.

Protivirusna aktivnost emtricitabina proti laboratorijskim in kliničnim izolatom HIV-1 je bila ocenjena v limfoblastoidnih celičnih linijah, celični liniji MAGI CCR5 in PBMC. Vrednosti srednje efektivne koncentracije (EC₅₀) za emtricitabin so bile v razponu od 0,0013 do 0,64 µM. Emtricitabin je pokazal protivirusno aktivnost v celični kulturi proti podtipom A, B, C, D, E, F, in G virusa HIV-1 (vrednosti EC₅₀ so bile v razponu od 0,007 do 0,075 µM) in aktivnost proti virusu HIV-2 (vrednosti EC₅₀ so bile v razponu od 0,007 do 1,5 µM).

Rilpivirin je pokazal aktivnost proti laboratorijskim sevom divjega tipa HIV-1 v akutno okuženi liniji T-celic z mediano vrednostjo EC₅₀ za virus HIV-1/IIIB 0,73 nM (0,27 ng/ml). Rilpivirin je dokazal tudi protivirusno aktivnost proti velikemu naboru primarnih izolatov virusa HIV-1 skupine M (podtip A, B, C, D, F, G, H) z vrednostmi EC₅₀ v razponu od 0,07 do 1,01 nM (0,03 do 0,37 ng/ml) in primarnih izolatov skupine O z vrednostmi EC₅₀ v razponu od 2,88 do 8,45 nM (1,06 do 3,10 ng/ml). Pokazal je tudi omejeno *in vitro* aktivnost proti virusu HIV-2 z vrednostmi EC₅₀ v razponu od 2.510 do 10.830 nM (920 do 3.970 ng/ml).

Protivirusna aktivnost tenofoviralafenamida proti laboratorijskim in kliničnim izolatom virusa HIV-1 podtipa B je bila ocenjena v limfoblastoidnih celičnih linijah, primarnih monocitnih/makrofagnih celicah in limfocitih CD4⁺-T. Vrednosti EC₅₀ za tenofoviralafenamid so bile v razponu od 2,0 do 14,7 µM. Tenofoviralafenamid je pokazal protivirusno aktivnost v celični kulturi vseh skupin HIV-1 (M, N in O), vključno s podtipi A, B, C, D, E, F in G (vrednosti EC₅₀ so bile v razponu od 0,10 do 12,0 nM) in je pokazal aktivnost proti virusu HIV-2 (vrednosti EC₅₀ so bile v razponu od 0,91 do 2,63 nM).

Rezistenca

Glede na vse podatke *in vitro* in podatke za predhodno nezdravljene bolnike, lahko naslednje mutacije reverzne transkriptaze HIV-1, povezane z rezistenco, če so prisotne na začetku, vplivajo na delovanje zdravila Odefsey: K65R, K70E, K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138Q, E138R, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, M184I, M184V, Y188L, H221Y, F227C, M230I, M230L in kombinacija L100I in K103N.

Drugega negativnega vpliva mutacij NNRTI, razen zgoraj navedenih (npr. mutacije K103N ali L100I kot samostojni mutaciji) ni mogoče izključiti, saj študije *in vivo* niso bile izvedene pri zadostnem številu bolnikov.

Kot pri vseh drugih protiretrovirusnih zdravilih morajo biti testiranje rezistence in/ali podatki o rezistenci v anamnezi vodilo za uporabo zdravila Odefsey (glejte poglavje 4.4).

In vitro

Zmanjšana občutljivost za emtricitabin je povezana z mutacijami M184V/I pri HIV-1 RT.

V celični kulturi so bili izbrani na rilpivirin rezistentni sevi, od divjega tipa virusa HIV-1 različnih izvorov in podtipov ter proti NNRTI rezistenten virus HIV-1. Najpogosteje opažene substitucije aminokislina, ki so se pojavile, so vključevale: L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C in M230I.

Izolati HIV-1 z zmanjšano občutljivostjo za tenofoviralafenamid izražajo mutacijo K65R v HIV-1 RT. Poleg tega so prehodno opazili mutacijo K70E v HIV-1 RT.

Pri predhodno nezdravljenih odraslih bolnikih

V združeni analizi v 144. tednu v študijah faze III GS-US-292-0104 in GS-US-292-0111 pri bolnikih, ki se predhodno niso zdravili s protiretrovirusnimi zdravili in so prejeli elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofovirafenamid (E/C/F/TAF), so opazili razvoj ene ali več primarnih mutacij pri izolatih HIV-1 pri 12 od 866 (1,4 %) bolnikov, ki so prejeli zdravljenje z zdravilom E/C/F/TAF. Med temi 12 izolati HIV-1 so se pojavile mutacije M184V/I (n = 11) in K65R/N (n = 2) v RT ter T66T/A/I/V (n = 2), E92Q (n = 4), Q148Q/R (n = 1) in N155H (n = 2) v integrasi.

V združeni analizi v 96. tednu pri bolnikih, ki so prejeli emtricitabin/dizoproksiltenofovirijev fumarat (FTC/TDF) + rilpivirinijev klorid v kliničnih študijah faze III TMC278-C209 in TMC278-C215, je prišlo pri izolatih HIV-1 pri 43 bolnikih do substitucije aminokislina, povezane z rezistenco na NNRTI (n = 39) ali NRTI (n = 41). Najpogosteje opažene mutacije, povezane z rezistenco na NNRTI, so vključevale: V90I, K101E, E138K/Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y in F227C. Prisotnost mutacij V90I in V189I na začetku ni vplivala na odziv. Dvainpetdeset odstotkov izolatov HIV-1 z nastalo rezistenco v kraku z rilpivirinom je razvilo sočasne mutacije NNRTI in NRTI, najpogosteje E138K in M184V. Mutacije, povezane z rezistenco na NRTI, ki so se razvile pri 3 ali več bolnikih, so bile: K65R, K70E, M184V/I in K219E.

Do konca 96. tedna se je pri manj bolnikih v kraku z rilpivirinom z začetno virusno obremenitvijo ≤ 100.000 kopij/ml pojavila z rezistenco povezana substitucija in/ali fenotipska rezistenca na rilpivirin (7/288) kot pri bolnikih z začetno virusno obremenitvijo > 100.000 kopij/ml (30/262).

Pri bolnikih z virusno supresijo

V klinični študiji pri bolnikih z virološko supresijo, ki so prešli z režima, ki je vseboval emtricitabin + dizoproksiltenofovirijev fumarat, na E/C/F/TAF v obliki tablete s fiksno kombinacijo odmerkov (FDC) (GS-US-292-0109, n = 959), je bil opredeljen en bolnik s pojavom rezistence (M184M/I).

Pri bolnikih, ki so z emtricitabina/rilpivirina/dizoproksiltenofovirijevega fumarata (FTC/RPV/TDF) ali efavirenza/emtricitabina/dizoproksiltenofovirijevega fumarata (EFV/FTC/TDF) prešli na zdravilo Odefsey, (študiji GS-US-366-1216 in GS-US-366-1160; n = 754), do konca 96. tedna niso zaznali mutacij, povezanih z rezistenco, kot posledice zdravljenja.

Pri bolnikih s sočasno okužbo s HIV in HBV

V klinični študiji z bolniki z virološko supresijo s HIV in sočasno okužbo s kroničnim hepatitisom B, ki so 48 tednov prejeli E/C/F/TAF (GS-US-292-1249, n = 72), sta bila 2 bolnika primerna za analizo rezistence. Pri virusih HIV-1 ali HBV pri teh 2 bolnikih niso ugotovili substitucij aminokislina, povezanih z rezistenco na katero koli od učinkovin E/C/F/TAF.

Navzkrižna rezistenca

Virusi, rezistentni na emtricitabin, s substitucijo M184V/I, so bili navzkrižno rezistentni na lamivudin, vendar so ohranili občutljivost za didanozin, stavudin, tenofovir in zidovudin.

V naboru 67 rekombinantnih laboratorijskih sevov virusa HIV-1 z eno mutacijo, povezano z rezistenco, na položajih RT, povezanih z rezistenco na NNRTI, sta bili edini mutaciji, povezani z rezistenco, ki sta bili povezani z izgubo občutljivosti na rilpivirin, K103N in Y181C. Substitucija K103N sama ni povzročila manjše občutljivosti na rilpivirin, vendar pa je kombinacija K103N in L100I povzročila 7-krat manjšo občutljivost na rilpivirin. V drugi študiji je substitucija Y188L povzročila 9-krat manjšo občutljivost kliničnih izolatov in 6-krat manjšo občutljivost lokacijsko usmerjenih mutantov na rilpivirin.

Pri bolnikih, ki so prejeli rilpivirinijev klorid v kombinaciji z FTC/TDF v študijah faze III (združeni podatki iz študij TMC278-C209 in TMC278-C215), je imela večina izolatov HIV-1 z nastalo fenotipsko rezistenco na rilpivirin navzkrižno rezistenco vsaj še na en NNRTI (28/31).

Substituciji K65R in K70E povzročita manjšo občutljivost za abakavir, didanozin, lamivudin, emtricitabin in tenofovir, vendar ohranita občutljivost za zidovudin.

Klinični podatki

Klinično učinkovitost zdravila Odefsey so dokazali v študijah, ki so jih opravili z emtricitabinom in tenofoviralafenamidom v kombinaciji z elvitegravirjem in kobicistatom v obliki E/C/F/TAF FDC v študijah, ki so jih izvedli z rilpivirinom v kombinaciji s FTC/TDF v obliki tablete s posameznimi učinkovinami ali v obliki tablete FTC/RPV/TDF FDC, in v študijah, ki so jih izvedli z zdravilom Odefsey.

Režimi, ki vsebujejo emtricitabin + tenofoviralafenamid

Zdravljenje predhodno nezdravljenih odraslih bolnikov z virološko supresijo, okuženih z virusom HIV-1

V študiji GS-US-292-0104 in v študiji GS-US-292-0111 so bolniki prejeli bodisi E/C/F/TAF (n = 866) bodisi elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/dizoproksiltenofovirijev fumarat (E/C/F/TDF) (n = 867) enkrat dnevno v obliki tablet FDC.

Povprečna starost je bila 36 let (razpon: 18–76), 85 % je bilo moških, 57 % je bilo belcev, 25 % je bilo črncev in 10 % je bilo Azijcev. Povprečna začetna vrednost HIV-1 RNA v plazmi je bila 4,5 log₁₀ kopij/ml (razpon: 1,3–7,0) in 23 % bolnikov je imelo začetno virusno obremenitev > 100.000 kopij/ml. Povprečna začetna vrednost števila celic CD4+ je bila 427 celic/mm³ (razpon: 0–1.360) in 13 % jih je imelo število celic CD4+ < 200 celic/mm³.

V študijah GS-US-292-0104 in GS-US-292-0111 se je zdravilo E/C/F/TAF izkazalo za statistično boljše pri doseganju HIV-1 RNA < 50 kopij/ml v primerjavi z E/C/F/TDF v 144. tednu. Razlika v odstotkih je bila 4,2 % (95-% IZ: 0,6 % do 7,8 %). Združeni izidi zdravljenja v 48. in 144. tednu so prikazani v preglednici 3.

V študiji GS-US-292-0109 so učinkovitost in varnost prehoda z EFV/FTC/TDF, FTC/TDF + atazanavir (okrepljenim s kobicistatom ali ritonavirjem) ali E/C/F/TDF na E/C/F/TAF v obliki tablete FDC ocenili z randomizirano, odprto študijo virološke supresije (HIV-1 RNA < 50 kopij/ml) pri odraslih bolnikih, okuženih z virusom HIV-1 (n = 959, ki so prešli na E/C/F/TAF, n = 477, ki so ostali na začetnem režimu (SBR - Stayed on Baseline Regimen,)). Bolniki so bili povprečno stari 41 let (razpon 21–77), 89 % je bilo moških, 67 % je bilo belcev in 19 % je bilo črncev. Povprečno število celic CD4+ na začetku je bilo 697 celic/mm³ (razpon 79–1.951).

V študiji GS-US-292-0109 je bil prehod z režima na osnovi dizoproksiltenofovirijevega fumarata na E/C/F/TAF boljši pri ohranjanju HIV-1 RNA < 50 kopij/ml v primerjavi z bolniki, ki so ostali na začetnem režimu. Združeni izidi zdravljenja v 48. tednu so prikazani v preglednici 3.

Preglednica 3: Virološki odzivi v študijah GS-US-292-0104 in GS-US-292-0111 v 48. tednu in 144. tednu^a in v študiji GS-US-292-0109 v 48. tednu^a

	Predhodno nezdravljeni odrasli v študijah GS-US-292-0104 in GS-US-292-0111 ^b				Odrasli z virološko supresijo v študiji GS-US-292-0109	
	48. teden		144. teden		48. teden	
	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)	Začetni režim (n = 477)
HIV-1 RNA < 50 kopij/ml	92 %	90 %	84 %	80 %	97 %	93 %
Razlika zdravljenja	2,0 % (95 % IZ: -0,7 % do 4,7 %)		4,2 % (95 % IZ: 0,6 % do 7,8 %)		4,1 % (95 % IZ: 1,6 % do 6,7 %, p < 0,001 ^c)	
HIV-1 RNA ≥ 50 kopij/ml^d	4 %	4 %	5 %	4 %	1 %	1 %

	Predhodno nezdravljeni odrasli v študijah GS-US-292-0104 in GS-US-292-0111 ^b				Odrasli z virološko supresijo v študiji GS-US-292-0109	
	48. teden		144. teden		48. teden	
	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)	Začetni režim (n = 477)
Brez viroloških podatkov v oknu 48. ali 144. tedna	4 %	6 %	11 %	16 %	2 %	6 %
Prekinitev uporabe študijskega zdravila zaradi neželenega učinka ali smrti ^c	1 %	2 %	1 %	3 %	1 %	1 %
Prekinitev uporabe študijskega zdravila zaradi drugih razlogov in nazadnje razpoložljivi HIV-1 RNA < 50 kopij/ml ^f	2 %	4 %	9 %	11 %	1 %	4 %
V oknu podatki manjkajo, a se uporablja študijsko zdravilo	1 %	< 1 %	1 %	1 %	0 %	1 %
HIV-1 RNA < 20 kopij/ml	84 %	84 %	81 %	76 %		
Razlika zdravljenja	0,4 % (95 % IZ: -3,0 % do 3,8 %)		5,4 % (95 % IZ: 1,5 % do 9,2 %)			
Delež (%) bolnikov s HIV-1 RNA < 50 kopij/ml po režimu predhodnega zdravljenja^d						
EFV/FTC/TDF					96 %	90 %
FTC/TDF z ojačanim atazanavirjem					97 %	92 %
E/C/F/TDF					98 %	97 %

a Okno v 48. tednu je med 294. in 377. dnevom (vključno z njima); okno v 144. tednu je med 966. in 1049. dnevom (vključno z njima).

b V obeh študijah so bili bolniki stratificirani glede na začetno vrednost HIV-1 RNA (≤ 100.000 kopij/ml, > 100.000 kopij/ml do ≤ 400.000 kopij/ml ali > 400.000 kopij/ml), po številu celic CD4+ (< 50 celic/ μ l, 50–199 celic/ μ l ali ≥ 200 celic/ μ l) in po regiji (ZDA ali zunaj ZDA).

c Vrednost P za test superiornosti v primerjavi odstotkov virološkega uspeha je bil po testu CMH (Cochran-Mantel-Haenszel) stratificiran po predhodnem režimu zdravljenja (EFV/FTC/TDF, FTC/TDF z ojačanim atazanavirjem ali E/C/F/TDF).

d Vključevalo je bolnike, ki so imeli v oknu 48. tedna ali 144. tedna ≥ 50 kopij/ml; bolnike, ki so predčasno prekinili sodelovanje zaradi pomanjkanja ali izgube učinka, bolnike, ki so sodelovanje prekinili zaradi drugih razlogov, kot so neželeni učinki, smrt ali pomanjkanje ali izguba učinka in so imeli v času prekinitve virološko vrednost ≥ 50 kopij/ml.

e Vključevalo je bolnike, ki so prenehali sodelovati zaradi neželenih učinkov ali smrti, kadar koli od 1. dne do časovnega okna, če zaradi tega v določenem oknu ni bilo viroloških podatkov o zdravljenju.

f Vključevalo je bolnike, ki so sodelovanje prekinili zaradi drugih razlogov kot so neželeni učinki, smrt ali pomanjkanje ali izguba učinka, npr. umik soglasja, izgubljeni za spremljanje itd.

V študijah GS-US-292-0104 in GS-US-292-0111, je bila stopnja virološke uspešnosti podobna pri vseh podskupinah bolnikov (starost, spol, rasa, začetna vrednost HIV-1 RNA ali začetno število celic CD4+).

Povprečno povečanje od začetnega števila celic CD4+ je bilo 230 celic/mm³ pri bolnikih, zdravljenih z E/C/F/TAF in v 48. tednu 211 celic/mm³ pri bolnikih, zdravljenih z E/C/F/TDF (p = 0,024), v 144. tednu pa 326 celic/mm³ pri bolnikih, zdravljenih z E/C/F/TAF, in 305 celic/mm³ pri bolnikih, zdravljenih z E/C/F/TDF (p = 0,06).

Režimi, ki vsebujejo rilpivirin

Predhodno nezdravljeni odrasli bolniki, okuženi z virusom HIV-1

Učinkovitost rilpivirina temelji na analizah podatkov 96 tednov iz dveh randomiziranih, dvojno slepih, kontroliranih študij pri predhodno nezdravljenih bolnikih (TMC278-C209 in podskupina TMC278-C215, ki je prejela emtricitabin + dizoproksiltenofovirijev fumarat).

V združeni analizi za TMC278-C209 in TMC278-C215 1096 bolnikov, ki so prejeli osnovno shemo zdravljenja (BR-background regimen) s FTC/TDF, so demografske in začetne značilnosti uravnotežili med krakoma rilpivirina in efavirenza (EFV). Mediana starost je bila 36 let, 78 % je bilo moških, 62 % je bilo belcev in 24 % črncev/afriških Američanov. Mediana plazemska HIV-1 RNA je bila 5,0 log₁₀ kopij/ml, mediano število celic CD4+ je bilo 255 celic/mm³.

Analiza celokupnega odziva in podskupine virološkega odziva (< 50 HIV-1 RNA kopij/ml) tako v 48. tednu kot tudi v 96. tednu in virološkega neuspeha glede na začetno vrednost virusne obremenitve (združeni podatki iz dveh kliničnih študij faze III, TMC278-C209 in TMC278-C215, za bolnike, ki so prejeli FTC/TDF BR) so predstavljeni v preglednici. 4.

Preglednica 4: Virološki izidi randomiziranega zdravljenja v študijah TMC278-C209 in TMC278-C215 (združeni podatki za bolnike, ki so prejeli rilpivirinijev klorid ali efavirenz v kombinaciji s FTC/TDF) v 48. tednu (primarna) in v 96. tednu

	RPV + FTC/TDF (n = 550)	EFV + FTC/TDF (n = 546)	RPV + FTC/TDF (n = 550)	EFV + FTC/TDF (n = 546)
	48. teden		96. teden	
Celokupni odziv (HIV-1 RNA < 50 kopij/ml (TLOVR ^a)) ^b	83,5 % (459/550)	82,4 % (450/546)	76,9 % (423/550)	77,3 % (422/546)
Glede na začetno vrednost virusne obremenitve (kopij/ml)				
≤ 100.000	89,6 % (258/288)	84,8 % (217/256)	83,7 % (241/288)	80,8 % (206/255)
> 100.000	76,7 % (201/262)	80,3 % (233/290)	69,5 % (182/262)	74,2 % (216/291)
Neodzivni				
Virološki neuspeh (vsi bolniki)	9,5 % (52/550)	4,2 % (23/546)	11,5 % (63/550) ^c	5,1 % (28/546) ^d
Glede na začetno vrednost virusne obremenitve (kopij/ml)				
≤ 100.000	4,2 % (12/288)	2,3 % (6/256)	5,9 % (17/288)	2,4 % (6/255)
> 100.000	15,3 % (40/262)	5,9 % (17/290)	17,6 % (46/262)	7,6 % (22/291)
Smrt	0	0,2 % (1/546)	0	0,7 % (4/546)
Prekinitiv zaradi neželenega učinka (adverse event, AE)	2,2 % (12/550)	7,1 % (39/546)	3,6 % (20/550)	8,1 % (44/546)
Prekinitiv, ne zaradi AE ^e	4,9 % (27/550)	6,0 % (33/546)	8 % (44/550)	8,8 % (48/546)

EFV = efavirenz; RPV = rilpivirin

a ITT TLOVR = čas do izgube virološkega odziva v skupini z namenom zdravljenja.

b Razlika stopnje odziva v 48. tednu je 1 % (95-odstotni interval zaupanja -3 % do 6 %) z normalnim približanjem.

c Med primarno analizo v 48. tednu in 96. tednom se je pojavilo 17 novih viroloških neuspehov (6 bolnikov z začetno virusno obremenitvijo ≤ 100.000 kopij/ml in 11 bolnikov z začetno virusno obremenitvijo > 100.000 kopij/ml). Pri primarni analizi v 48. tednu je prišlo tudi do prerazvrstitve, pri čemer je bila najpogostejša prerazvrstitev iz skupine virološkega neuspeha v skupino prekinitiv, ne zaradi AE.

d Med primarno analizo v 48. tednu in 96. tednom se je pojavilo 10 novih viroloških neuspehov (3 bolniki z začetno virusno obremenitvijo ≤ 100.000 kopij/ml in 7 bolnikov z začetno virusno obremenitvijo > 100.000 kopij/ml). Pri primarni analizi v 48. tednu je prišlo tudi do prerazvrstitve, pri čemer je bila najpogostejša prerazvrstitev iz skupine virološkega neuspeha v skupino prekinitiv, ne zaradi AE.

e Npr. izgubljeni za spremljanje, neskladnost, umik soglasja.

Pokazalo se je, da FTC/TDF + rilpivirinijev klorid ni slabši pri doseganju HIV-1 RNA < 50 kopij/ml v primerjavi z FTC/TDF + efavirenz.

Režim z zdravilom Odefsey

Odrasli bolniki, okuženi z virusom HIV-1, z virološko supresijo

V študiji GS-US-366-1216 so učinkovitost in varnost prehoda s FTC/RPV/TDF na zdravilo Odefsey ocenili v randomizirani, dvojno slepi študiji pri odraslih bolnikih, okuženih z virusom HIV-1, z virološko supresijo. Bolniki so bili povprečno stari 45 let (razpon 23–72), 90 % je bilo moških, 75 % je bilo belcev in 19 % je bilo črncev. Povprečno število celic CD4+ na začetku je bilo 709 celic/mm³ (razpon 104–2.527).

V študiji GS-US-366-1160 so učinkovitost in varnost prehoda z EFV/FTC/TDF na zdravilo Odefsey ocenili v randomizirani, dvojno slepi študiji pri odraslih bolnikih, okuženih z virusom HIV-1, z virološko supresijo. Bolniki so bili povprečno stari 48 let (razpon 19–76), 87 % je bilo moških, 67 % je bilo belcev in 27 % je bilo črncev. Povprečno število celic CD4+ na začetku je bilo 700 celic/mm³ (razpon 140–1.862).

Izidi zdravljenj v študijah GS-US-366-1216 in GS-US-366-1160 so prikazani v preglednici 5.

Preglednica 5: Virološki izidi v študijah GS-US-366-1216 in GS-US-366-1160 v 48.^a in 96.^b tednu

	GS-US-366-1216				GS-US-366-1160			
	48. teden		96. teden		48. teden		96. teden	
	ODE (n = 316)	FTC/RPV/ TDF (n = 313) ^c	ODE (n = 316)	FTC/RPV/ TDF (n = 313) ^c	ODE (n = 438)	EFV/ FTC/TDF (n = 437)	ODE (n = 438)	EFV/ FTC/TDF (n = 437)
HIV-1 RNA < 50 kopij/ml	94 %	94 %	89 %	88 %	90 %	92 %	85 %	85 %
Razlika zdravljenja	-0,3 % (95 % IZ: -4,2 % do 3,7 %)		0,7 % (95 % IZ: -4,3 % do 5,8 %)		-2,0 % (95 % IZ: -5,9 % do 1,8 %)		0 % (95 % IZ: -4,8 % do 4,8 %)	
HIV-1 RNA ≥ 50 kopij/ml^d	1 %	0 %	1 %	1 %	1 %	1 %	1 %	1 %
Brez viroloških podatkov v oknu 48. ali 96. tedna	6 %	6 %	10 %	11 %	9 %	7 %	14 %	14 %
Prekinitvev uporabe študijskega zdravila zaradi neželenega učinka ali smrti in nazadnje razpoložljivi HIV-1 RNA < 50 kopij/ml	2 %	1 %	2 %	3 %	3 %	1 %	4 %	3 %
Prekinitvev uporabe študijskega zdravila zaradi drugih razlogov in nazadnje razpoložljivi HIV-1 RNA < 50 kopij/ml ^e	4 %	4 %	8 %	8 %	5 %	5 %	10 %	11 %
V oknu podatki manjkajo, a se uporablja študijsko zdravilo	< 1 %	1 %	1 %	0	1 %	1 %	< 1 %	0

ODE = Odefesey

- a Okno v 48. tednu je med 295. in 378. dnevom (vključno z njima).
- b Okno v 96. tednu je med 631. in 714. dnevom (vključno z njima).
- c Iz analize je bil izključen en bolnik, ki pred presejanjem ni prejel FTC/RPV/TDF.
- d Vključuje bolnike, ki so imeli v oknu 48. ali 96. tedna ≥ 50 kopij/ml, bolnike, ki so predčasno prekinili sodelovanje zaradi pomanjkanja ali izgube učinka, bolnike, ki so sodelovanje prekinili zaradi razlogov, ki niso pomanjkanje ali izguba učinka, in so imeli v času prekinitev virološko vrednost ≥ 50 kopij/ml.
- e Vključuje bolnike, ki so prekinili sodelovanje zaradi razlogov, ki niso neželeni učinki, smrt ali pomanjkanje ali izguba učinka, npr. umik soglasja, izgubljeni za spremljanje itd.

V 96. tednu je bil prehod na zdravilo Odefsey neinferioren pri ohranjanju HIV-1 RNA < 50 kopij/ml v primerjavi z bolniki, ki so nadaljevali zdravljenje s FTC/RPV/TDF ali EFV/FTC/TDF v navedenih študijah.

V študiji GS-US-366-1216 je bila pri bolnikih, ki so prešli na zdravilo Odefsey, povprečna sprememba števila celic CD4+ glede na začetno vrednost v 96. tednu 12 celic/mm³, pri bolnikih, ki so nadaljevali z jemanjem FTC/RPV/TDF, pa 16 celic/mm³. V študiji GS-US-366-1160 je bila pri bolnikih, ki so prešli na zdravilo Odefsey, povprečna sprememba števila celic CD4+ glede na začetno vrednost v 96. tednu 12 celic/mm³, pri bolnikih, ki so nadaljevali z jemanjem EFV/FTC/TDF, pa 6 celic/mm³.

Odrasli bolniki z okužbo HIV-1 z blago do zmerno ledvično okvaro

V študiji GS-US-292-0112 so učinkovitost in varnost E/C/F/TAF v obliki tablete FDC ocenili z odprto klinično študijo pri 242 bolnikih z virološko supresijo, okuženih z virusom HIV-1 in z blago do zmerno ledvično okvaro (eGFR_{CG}: 30–69 ml/min).

Povprečna starost je bila 58 let (razpon 24–82), s 63 bolniki (26 %), starimi ≥ 65 let.

Devetinsedemdeset odstotkov je bilo moških, 63 % je bilo belcev, 18 % je bilo črncev in 14 % je bilo Azijcev. Petintrideset bolnikov je bilo na režimu zdravljenja, ki ni vseboval dizoprosiltenofovirijskega fumarata. Na začetku je bila mediana eGFR_{CG} 56 ml/min, 33 % bolnikov pa je imelo eGFR_{CG} od 30 do 49 ml/min. Povprečno število celic CD4+ na začetku je bilo 664 celic/mm³ (razpon 126–1.813).

V 144. tednu je 83,1 % (197/237 bolnikov) ohranilo HIV-1 RNA < 50 kopij/ml po prehodu na E/C/F/TAF v obliki tablete FDC.

V študiji GS-US-292-1825 so učinkovitost in varnost E/C/F/TAF ocenili v odprti klinični študiji z eno skupino, v kateri je bilo 55 odraslih, okuženih s HIV-1, s končno ledvično odpovedjo (eGFR_{CG} < 15 ml/min) na kronični hemodializi vsaj 6 mesecev pred prehodom na E/C/F/TAF tablete s fiksno kombinacijo odmerkov. Bolniki so imeli virološko supresijo (HIV-1 RNA < 50 kopij/ml) vsaj 6 mesecev pred prehodom.

Povprečna starost je bila 48 let (razpon 23–64). Šestinsedemdeset odstotkov je bilo moških, 82 % je bilo črncev in 18 % je bilo belcev. Petnajst odstotkov bolnikov je bilo opredeljenih kot španskega/latinskoameriškega porekla. Povprečna izhodiščna vrednost števila celic CD4+ je bila 545 celic/mm³ (razpon 205–1473). V 48. tednu je 81,8 % (45/55 bolnikov) ohranilo vrednost HIV-1 RNA < 50 kopij/ml po prehodu na E/C/F/TAF. Klinično pomembnih sprememb v laboratorijskih preiskavah lipidov na tešče pri bolnikih, ki so prešli, ni bilo.

Bolniki s sočasno okužbo s HIV in HBV

V odprti študiji GS-US-292-1249 so učinkovitost in varnost E/C/F/TAF ocenili pri odraslih bolnikih s sočasno okužbo s HIV-1 in kroničnim hepatitisom B. Devetinšestdeset od 72 bolnikov se je pred tem zdravilo s protiretrovirusno terapijo, ki je vsebovala TDF. Na začetku zdravljenja z E/C/F/TAF je imelo 72 bolnikov vsaj 6 mesecev supresijo HIV (HIV-1 RNA < 50 kopij/ml) s supresijo HBV DNA ali brez nje in kompenzirano jetrno funkcijo. Povprečna starost je bila 50 let (razpon 28–67), 92 % bolnikov je bilo moških, 69 % je bilo belcev, 18 % je bilo črncev in 10 % je bilo Azijcev. Povprečno število celic CD4+ ob izhodišču je bilo 636 celic/mm³ (razpon 263–1.498). Šestinosemdeset odstotkov bolnikov (62/72) je imelo supresijo HBV (HBV DNA < 29 i.e./ml) in 42 % (30/72) je bilo HBeAg pozitivnih ob izhodišču.

Med bolniki, ki so bili ob izhodišču HBeAg pozitivni, je 1/30 (3,3 %) dosegel serokonverzijo na anti-HBe v 48. tednu. Med bolniki, ki so bili ob izhodišču HBsAg pozitivni, so 3/70 (4,3 %) dosegli serokonverzijo na anti-HBs v 48. tednu.

V 48. tednu je 92 % bolnikov (66/72) ohranilo HIV-1 RNA < 50 kopij/ml po prehodu na E/C/F/TAF. Povprečna sprememba števila celic CD4+ od izhodišča v 48. tednu je bila -2 celici/mm³. Dvaindevetdeset odstotkov (66/72 bolnikov) je imelo v 48. tednu HBV DNA < 29 i.e./ml, izmerjeno z analizo manjkajoče = odpoved. Med 62 bolniki, ki so imeli ob izhodišču supresijo HBV, je 59 ohranilo supresijo, za 3 pa so podatki manjkali. Med 10 bolniki, ki ob izhodišču niso imeli supresije HBV (HBV DNA ≥ 29 i.e./ml), jih je 7 razvilo supresijo, pri 2 vrednost ni bila zaznavna, pri 1 pa so podatki manjkali. Normalizacija alanin-aminotransferaze (ALT) je bila dosežena pri 40 % (4/10) bolnikov, ki so ob izhodišču imeli ALT nad zgornjo mejo normalne vrednosti (ULN).

Klinični podatki o uporabi E/C/F/TAF pri bolnikih s sočasno okužbo HIV/HBV, ki se predhodno še niso zdravili, so omejeni.

Spremembe v meritvah mineralne gostote kosti

V študijah pri predhodno nezdravljenih bolnikih je bilo E/C/F/TAF do vključno 144. tedna zdravljenja povezano z manjšim zmanjšanjem mineralne gostote kosti (MGK), ki se je merila z dvoenergijsko rentgensko absorpciometrijsko analizo (DXA) kolka (povprečna sprememba: -0,8 % v primerjavi z -3,4 %, p < 0,001) in ledvene hrbtenice (povprečna sprememba: -0,9 % v primerjavi z -3,0 %, p < 0,001) kot E/C/F/TDF.

V primerjavi z režimom, ki vsebuje dizoproksiltenofovirijev fumarat, so po prehodu na E/C/F/TAF po 48 tednih zdravljenja opazili majhno izboljšanje MGK.

V študijah z zdravilom Odefsey so pri odraslih bolnikih z virološko supresijo v 96. tednu po prehodu na zdravilo Odefsey opazili povečanja MGK v primerjavi z minimalnimi spremembami pri bolnikih, ki so nadaljevali z uporabo FTC/RPV/TDF ali EFV/FTC/TDF, in sicer pri kolku (povprečna sprememba 1,6 % pri zdravilu Odefsey v primerjavi z -0,6 % pri FTC/RPV/TDF, p < 0,001; 1,8 % pri zdravilu Odefsey v primerjavi z -0,6 % pri EFV/FTC/TDF, p < 0,001) in hrbtenici (povprečna sprememba 2,0 % pri zdravilu Odefsey v primerjavi z -0,3 % pri FTC/RPV/TDF, p < 0,001; 1,7 % pri zdravilu Odefsey v primerjavi z 0,1 % pri EFV/FTC/TDF, p < 0,001).

Spremembe v meritvah delovanja ledvic

V študijah predhodno nezdravljenih odraslih bolnikov je bilo zdravilo E/C/F/TAF povezano z manjšim vplivom na parametre varnosti za ledvice (izmerjeno po 144 tednih zdravljenja z eGFR_{CG} in razmerjem med beljakovinami in kreatininom [Urine Protein to Creatinine Ratio – UPCR], po 96 tednih zdravljenja pa z razmerjem med albuminom v urinu in kreatininom [Urine Albumin to Creatinine Ratio – UACR]) v primerjavi z E/C/F/TDF. Do vključno 144. tedna zdravljenja noben preskušanelec ni prekinil z jemanjem E/C/F/TAF zaradi neželenega učinka na ledvice kot posledice zdravljenja, medtem ko je E/C/F/TDF (p < 0,001) prenehalo jemati 12 preskušancev. V študijah pri odraslih bolnikih z virološko supresijo so po 96 tednih zdravljenja opazili minimalne spremembe ali zmanjšanje albuminurije (UACR) pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Odefsey, v primerjavi s povečanju glede na začetne vrednosti pri bolnikih, ki so nadaljevali s prejemanjem FTC/RPV/TDF ali EFV/FTC/TDF. Glejte tudi poglavje 4.4.

Pediatrična populacija

Režim, ki vsebuje emtricitabin + tenofoviralfenamid

V študiji GS-US-292-0106 so ocenili učinkovitost, varnost in farmakokinetiko tablet E/C/F/TAF FDC v odprti študiji s 50 predhodno nezdravljenimi mladostniki, okuženimi s HIV1. Bolniki so imeli povprečno starost 15 let (razpon: 12–17) in 56 % je bilo žensk, 12 % Azijcev in 88 % črncev. Na začetku je bila mediana plazemska HIV-1 RNA 4,7 log₁₀ kopij/ml, mediano število celic CD4+ je bilo 456 celic/mm³ (razpon: 95 do 1.110) in mediana CD4+ % je bila 23 % (razpon: 7–45). Celokupno je imelo 22 % začetno plazemsko HIV-1 RNA > 100.000 kopij/ml.

V 48. tednu je 92 % (46/50) doseglo HIV-1 RNA < 50 kopij/ml, podobno stopnjam odziva v študijah predhodno nezdravljenih odraslih, okuženih s HIV-1. Pojava rezistence proti E/C/F/TAF do vključno 48. tedna niso odkrili.

Režim, ki vsebuje rilpivirin

V odprti študiji faze II TMC278-C213 z enim krakom so ocenili farmakokinetične lastnosti, varnost, prenašanje in učinkovitost 25 mg rilpivirina enkrat dnevno v kombinaciji z osnovno shemo zdravljenja po izbiri raziskovalca, ki vsebuje dva NRTI, pri pediatričnih bolnikih, okuženih z virusom HIV-1, ki se predhodno niso zdravili s protiretrovirusnimi zdravili, starih od 12 do < 18 let s telesno maso najmanj 32 kg. Mediana trajanja izpostavljenosti za bolnike je bila 63,5 tednov.

Mediana starost šestintridesetih bolnikov je bila 14,5 let, 55,6 % je bilo žensk, 88,9 % črncev in 11,1 % Azijcev. Na začetku je bila mediana plazemska HIV-1 RNA 4,8 log₁₀ kopij/ml, mediano število celic CD4+ je bilo 414 celic/mm³ (razpon: Delež bolnikov s HIV-1 RNA < 50 kopij/ml v 48. tednu (TLOVR) je bil 72,2 % (26/36). Najpogosteje uporabljena kombinacija NRTI z rilpivirinom je bila FTC/TDF (24 preskušancev [66,7 %]).

Delež bolnikov z odzivom je bil večji pri preskušancih z začetno virusno obremenitvijo ≤ 100.000 kopij/ml (78,6 %, 22/28) v primerjavi s tistimi z začetno virusno obremenitvijo > 100.000 kopij/ml (50,0 %, 4/8). Delež virološkega neuspeha je bil 22,2 % (8/36).

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Odefsey za eno ali več podskupin pediatrične populacije za zdravljenje okužbe z virusom HIV-1 pri ljudeh (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Nosečnost

Rilpivirin (ena od učinkovin zdravila Odefsey) v kombinaciji z osnovno shemo zdravljenja je bil ocenjen v študiji TMC114HIV3015 pri 19 nosečnicah med 2. in 3. trimesečjem in po porodu. Farmakokinetični podatki kažejo, da je bila skupna izpostavljenost (AUC) rilpivirinu kot del protiretrovirusnega režima približno 30 % nižja med nosečnostjo v primerjavi z obdobjem po porodu (6–12 tednov). Virološki odziv je bil v celotni študiji na splošno ohranjen: od 12 bolnic, ki so zaključile študijo, je imelo na koncu študije supresijo 10 bolnic; pri drugih 2 bolnicah pa so povišanje virusne obremenitve opazili samo v obdobju po nosečnosti, pri čemer je bil pri najmanj 1 bolnici razlog domnevno neoptimalno sodelovanje z zdravljenjem. Pri nobenem od 10 novorojencev, ki so se rodili materam, ki so zaključile študijo in pri katerih je bil na voljo podatek glede HIV statusa, ni prišlo do prenosa z matere na otroka. Bolnice so rilpivirin dobro prenašale med nosečnostjo in po porodu. V primerjavi z znanim varnostnim profilom rilpivirina pri odraslih, okuženih s HIV-1, ni bilo nobenih novih varnostnih ugotovitev (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Zdravilo Odefsey: Biološka enakovrednost izpostavljenosti emtricitabinu in tenofoviralfenamidu je bila ugotovljena pri primerjavi ene filmsko obložene tablete zdravila Odefsey 200/25/25 mg s tableto s fiksno kombinacijo odmerkov elvitegravirja/kobicistata/emtricitabina/tenofoviralfenamida (150/150/200/10 mg) po zaužitju enkratnega odmerka pri zdravih osebah (n = 82), po hrani. Izpostavljenosti rilpivirinu so bile biološko enakovredne pri primerjavi zdravila Odefsey 200/25/25 mg z eno 25 mg filmsko obloženo tableto rilpivirina (v obliki klorida) po zaužitju enkratnega odmerka pri zdravih osebah (n = 95), po hrani.

Emtricitabin se po peroralni uporabi hitro in obsežno absorbira z največjimi koncentracijami v plazmi od 1 do 2 uri po odmerjanju. Po večkratnem peroralnem odmerjanju emtricitabina 20 preskušancem, okuženim s HIV-1, je bila (povprečna ± SD) površina pod krivuljo plazemskih koncentracij v odvisnosti od časa v 24-urnem intervalu odmerjanja (AUC) 10,0 ± 3,1 h•µg/ml. Povprečna plazemska koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja 24 ur po odmerjanju, pred naslednjim odmerkom je

bila enaka ali večja kot povprečna vrednost IC_{90} *in vitro* za aktivnost proti-HIV-1. Absolutna biološka uporabnost emtricitabina iz 200 mg trde kapsule je bila ocenjena s 93 %. Dajanje emtricitabina s hrano ni vplivalo na sistemsko izpostavljenost emtricitabinu.

Po peroralnem dajanju so največje koncentracije rilpivirina v plazmi običajno dosežene v roku 4–5 ur. Absolutna biološka uporabnost rilpivirina ni znana. Relativno glede na pogoje na tešče, je dajanje zdravila Odefsey zdravim odraslim osebam z obrokom, povzročilo večjo izpostavljenost rilpivirinu (AUC) za 13–72 %.

Po peroralnem dajanju se tenofoviralafenamid hitro absorbira in doseže največjo koncentracijo v plazmi v roku 15–45 minut po odmerku. Relativno glede na pogoje na tešče, je dajanje zdravila Odefsey zdravim odraslim osebam z obrokom, povzročilo večjo izpostavljenost tenofoviralafenamidu (AUC) za 45–53 %.

Priporočeno je jemanje zdravila Odefsey s hrano.

Porazdelitev

In vitro je bila vezava emtricitabina na humane plazemske proteine < 4 % in je neodvisna od koncentracije v razponu med 0,02–200 µg/ml.

In vitro je vezava rilpivirina na humane plazemske proteine 99,7 %, v glavnem na albumin.

In vitro je vezava tenofovirja na humane plazemske proteine < 0,7 % in je neodvisna od koncentracije v razponu med 0,01–25 µg/ml. *Ex vivo* je bila vezava tenofoviralafenamida na humane plazemske proteine v vzorcih, zbranih med kliničnimi študijami, približno 80 %.

Biotransformacija

Biotransformacija emtricitabina vključuje oksidacijo tiolnega dela molekule, pri čemer nastanejo 3'-sulfoksid diastereomere (približno 9 % odmerka), in konjugacijo z glukuronsko kislino, pri čemer nastane 2'-O-glukuronid (približno 4 % odmerka). Emtricitabin *in vitro* ni zaviral presnavljanja zdravil, ki se biotransformirajo s katerokoli od pomembnejših izooblik glavnega humanega CYP. Emtricitabin tudi ni inhibiral uridin-5'-difosfoglukuronil-transferaze (UGT), encima, ki je odgovoren za glukuronidacijo.

Poskusi *in vitro* kažejo, da se rilpivirinijev klorid presnavlja predvsem oksidativno preko sistema CYP3A.

Presnova je glavna pot izločanja tenofoviralafenamida pri ljudeh in predstavlja > 80 % peroralnega odmerka. Študije *in vitro* so pokazale, da se tenofoviralafenamid presnavlja v tenofovir (glavni presnovek) s pomočjo katepsina A v PBMC (vključno z limfociti in drugimi ciljnim celicami HIV) in makrofagih ter s karboksilesterazo-1 v hepatocitih. *In vivo* se tenofoviralafenamid hidrolizira v celicah v tenofovir (glavni presnovek), ki se fosforilizira v aktivni presnovek tenofovir difosfat. V kliničnih študijah pri ljudeh je 10 mg peroralni odmerek tenofoviralafenamida v kombinaciji z emtricitabinom, kobicistatom in elvitegravirjem v PBMC povzročil > 4-krat višje koncentracije tenofovira difosfata in > 90 % nižje koncentracije tenofovirja v plazmi v primerjavi z 245 mg peroralnim odmerkom dizoproksiltenofovira (v obliki fumarata) v kombinaciji z emtricitabinom, kobicistatom in elvitegravirjem.

In vitro se tenofoviralafenamid ne presnavlja s CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ali CYP2D6. Tenofoviralafenamid se minimalno presnavlja s CYP3A4. Po sočasnem dajanju z efavirenzom, testnim zmernim induktorjem CYP3A, ni bilo značilnega vpliva na izpostavljenost tenofoviralafenamidu. Po dajanju tenofoviralafenamida je plazemska [¹⁴C]-radioaktivnost pokazala časovno odvisni profil, pri tem je bil tenofoviralafenamid najbolj zastopana vrsta radioaktivnosti v prvih nekaj urah in sečna kislina v preostalem obdobju.

Izločanje

Emtricitabin se primarno izloča preko ledvic – celoten odmerek se izolira iz urina (približno 86 %) in iz blata (približno 14 %). 13 % odmerka emtricitabina je iz urina izoliranega v obliki treh presnovkov. Sistemski očistek emtricitabina je v povprečju 307 ml/min. Po peroralni uporabi zdravila je razpolovna doba izločanja emtricitabina približno 10 ur.

Končna razpolovna doba rilpivirina je približno 45 ur. Po enkratnem peroralnem odmerku [¹⁴C]-rilpivirina se je povprečno 85 % radioaktivnosti izločilo v blatu in 6,1 % v urinu. V blatu je bil delež nespremenjenega rilpivirina povprečno 25 % danega odmerka. V urinu so bili odkriti le sledovi nespremenjenega rilpivirina (< 1 % odmerka).

Ledvično izločanje nespremenjenega tenofoviralafenamida je manj pomembna pot z < 1 % odmerka, izločenega v urinu. Tenofoviralafenamid se pretežno izloča po presnovi v tenofovir. Tenofovir se izloča preko ledvic tako z glomerularno filtracijo kot z aktivno tubularno sekrecijo.

Farmakokinetika pri posebnih populacijah

Starost, spol in etnična pripadnost

Za emtricitabin, rilpivirin ali tenofoviralafenamid ni bilo identificirane klinično pomembne farmakokinetične razlike glede na starost, spol ali etnično pripadnost.

Pediatrična populacija

Farmakokinetične lastnosti rilpivirina pri pediatričnih bolnikih, okuženih z virusom HIV-1, starih od 12 do < 18 let, ki se predhodno niso zdravili s protiretrovirusnimi zdravili in ki prejema 25 mg rilpivirina enkrat dnevno, je bila primerljiva s tisto pri predhodno nezdravljenih odraslih, okuženih z virusom HIV-1, ki prejema 25 mg rilpivirina enkrat dnevno. V študiji C213 telesna masa (33 do 93 kg) ni vplivala na farmakokinetične lastnosti rilpivirina pri pediatričnih bolnikih, kar je podobno ugotovitvam pri odraslih. Farmakokinetične lastnosti rilpivirina pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 12 let, se preučuje.

Izpostavljenosti emtricitabinu in tenofoviralafenamidu v kombinaciji z elvitegravirom + kobicistatom, ki jih je doseglo 24 pediatričnih bolnikov, starih 12 do < 18 let, so bile podobne izpostavljenostim, doseženim pri predhodno nezdravljenih odraslih (preglednica 6).

Preglednica 6: Farmakokinetične lastnosti emtricitabina in tenofoviralafenamida pri mladostnikih in odraslih, ki se predhodno niso zdravili s protiretrovirusnimi zdravili

	Mladostniki			Odrasli		
	emtricitabin + tenofoviralafenamid			emtricitabin + tenofoviralafenamid		
	FTC ^a	TAF ^b	TFV ^b	FTC ^a	TAF ^c	TFV ^c
AUC _{tau} (ng•h/ml)	14.424,4 (23,9)	242,8 (57,8)	275,8 (18,4)	11.714,1 (16,6)	206,4 (71,8)	292,6 (27,4)
C _{max} (ng/ml)	2.265,0 (22,5)	121,7 (46,2)	14,6 (20,0)	2.056,3 (20,2)	162,2 (51,1)	15,2 (26,1)
C _{tau} (ng/ml)	102,4 (38,9) ^b	N/A	10,0 (19,6)	95,2 (46,7)	N/A	10,6 (28,5)

FTC = emtricitabin; TAF = tenofoviralafenamid; TFV = tenofovir, N/A = ne velja

Podatki so predstavljeni kot povprečje (% CV).

a n = 24 mladostnikov (GS-US-292-0106); n = 19 odraslih (GS-US-292-0102).

b n = 23 mladostnikov (GS-US-292-0106, populacijska FK-analiza).

c n = 539 (TAF) ali 841 (TFV) odraslih (GS-US-292-0111 in GS-US-292-0104, populacijska FK-analiza).

Ledvična okvara

Klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki tenofoviralafenamida ali tenofovirja med zdravimi osebami in bolniki s hudo ledvično okvaro (ocenjeni CrCl \geq 15 ml/min in < 30 ml/min) v študiji 1. faze s tenofoviralafenamidom niso opazili. V ločeni študiji 1. faze samo z emtricitabinom je bila povprečna sistemska izpostavljenost emtricitabinu večja pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (ocenjeni CrCl < 30 ml/min) (33,7 μ g•h/ml) kot pri preskušancih z normalnim delovanjem ledvic (11,8 μ g•h/ml). Učinkovitost in varnost emtricitabina in tenofoviralafenamida pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (ocenjeni CrCl \geq 15 ml/min in < 30 ml/min) nista bili dokazani.

Izpostavljenosti emtricitabinu in tenofovirju pri 12 bolnikih s končno ledvično odpovedjo (ocenjeni CrCl < 15 ml/min) na kronični hemodializi, ki so prejeli emtricitabin in tenofovirafenamid v kombinaciji z elvitegravirjem in kobicistatom v obliki tablete s fiksno kombinacijo odmerkov (E/C/F/TAF) v študiji GS-US-292-1825, so bile značilno večje kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic. Pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo na kronični hemodializi niso opazili klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki tenofovirafenamida v primerjavi s tistimi z normalnim delovanjem ledvic. Novih varnostnih vprašanj pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo na kronični hemodializi, ki so prejeli emtricitabin in tenofovirafenamid v kombinaciji z elvitegravirjem in kobicistatom v obliki tablete s fiksno kombinacijo odmerkov, niso prepoznali (glejte poglavje 4.8).

Farmakokinetičnih podatkov o emtricitabinu ali tenofovirafenamidu pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo (ocenjeni CrCl < 15 ml/min), ki niso na kronični hemodializi, ni. Varnosti emtricitabina in tenofovirafenamida pri teh bolnikih niso dokazali.

Farmakokinetičnih lastnosti rilpivirina niso proučevali pri bolnikih z ledvično insuficienco. Ledvično izločanje rilpivirina je zanemarljivo. Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro ali z ESRD so lahko koncentracije v plazmi zvišane zaradi spremenjene absorpcije, porazdelitve in/ali presnove zdravila kot posledica ledvične disfunkcije. Ker se rilpivirin močno veže na plazemske proteine, je malo verjetno, da ga bo hemodializa ali peritonealna dializa pomembno odstranila (glejte poglavje 4.9).

Jetrna okvara

Farmakokinetičnih lastnosti emtricitabina pri bolnikih z različnimi stopnjami jetrne insuficience niso proučevali, vendar jetrni encimi emtricitabina ne presnavljajo v pomembnem obsegu, zato je vpliv jetrne okvare verjetno omejen.

Rilpivirinijev klorid se pretežno presnavlja in izloča v jetrih. V študiji so primerjali 8 bolnikov z blago jetrno okvaro (stopnje A po Child-Pughu) z 8 ustreznimi kontrolnimi preiskovanci in 8 bolnikov z zmerno jetrno okvaro (stopnje B po Child-Pughu) z 8 ustreznimi kontrolnimi preiskovanci, pri čemer je bila izpostavljenost rilpivirinu iz več odmerkov za 47 % višja pri bolnikih z blago jetrno okvaro in 5 % višja pri bolnikih z zmerno jetrno okvaro. Vendar pa ni mogoče izključiti, da se izpostavljenost farmakološko aktivnemu, nevezanemu rilpivirinu pomembno poveča pri zmernih okvarah. Rilpivirina niso preučevali pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (stopnje C po Child-Pughu) (glejte poglavje 4.2).

Klinično pomembnih sprememb v farmakokinetičnih lastnostih tenofovirafenamida ali njegovega presnovka tenofovirja pri bolnikih z blago ali zmerno jetrno okvaro niso opazili. Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro so skupne plazemske koncentracije tenofovirafenamida in tenofovirja nižje kot pri osebah z normalnim delovanjem jeter. Po popravku za vezavo na beljakovine pa je plazemska koncentracija nevezanega (prostega) tenofovirafenamida pri bolnikih s hudo jetrno okvaro primerljiva s tisto pri osebah z normalnim delovanjem jeter.

Sočasna okužba z virusom hepatitisa B in/ali hepatitisa C

Farmakokinetične lastnosti emtricitabina, rilpivirina in tenofovirafenamida pri bolnikih s hkratno okužbo z virusom hepatitisa B in/ali C niso v celoti ovrednotili.

Nosečnost in poporodno obdobje

Po jemanju rilpivirina 25 mg enkrat dnevno kot del protiretrovirusnega režima je bila skupna izpostavljenost rilpivirinu v nosečnosti (podobna v 2. in 3. trimesečju) nižja v primerjavi s poporodnim obdobjem. Zmanjšanje izpostavljenosti nevezani prosti frakciji rilpivirina (tj. aktivna) med nosečnostjo je bilo v primerjavi s poporodnim obdobjem manj izraženo kot za skupno izpostavljenost rilpivirinu.

Pri ženskah, ki so prejemale 25 mg rilpivirina enkrat dnevno med 2. trimesečjem nosečnosti, so bile srednje vrednosti med posameznicami za vrednosti celokupnega rilpivirina C_{max} , AUC_{24h} in C_{min} v primerjavi s poporodnim obdobjem nižje za 21 %, 29 % in 35 %; med 3. trimesečjem nosečnosti pa so bile vrednosti C_{max} , AUC_{24h} in C_{min} v primerjavi s poporodnim obdobjem nižje za 20 %, 31 % in 42 %.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki za emtricitabin na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Predklinični podatki za rilpivirinijev klorid na osnovi študij farmakološke varnosti, porazdelitve zdravila, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Pri glodavcih so opazili toksičen vpliv na jetra, povezan z induciranjem jetrnega encima. Pri psih so opazili učinke, podobne holestazi.

Študije kancerogenosti z rilpivirinom pri miših in podganah so razkrile tumorogeni potencial, specifičen za te vrste, za katerega velja, da za ljudi ni pomemben.

Predklinične študije tenofoviralafenamida pri podganah in psih so pokazale, da sta primarna ciljna organa toksičnosti kosti in ledvice. Toksičen vpliv na kosti so opazili kot zmanjšano mineralno gostoto kosti pri podganah in psih pri izpostavljenosti tenofovirju, ki so bile vsaj štirikrat večje kot izpostavljenost, pričakovana pri dajanju zdravila Odefsey. Minimalna infiltracija histiocitov je bila prisotna v očesu psov pri izpostavljenosti tenofoviralafenamidu in tenofovirju, ki je bila približno 4-krat oz. 17-krat večja od pričakovane po dajanju zdravila Odefsey.

V običajnih testih genotoksičnosti tenofoviralafenamid ni bil mutagen ali klastogen.

Zaradi manjše izpostavljenosti tenofovirju pri podganah in miših po dajanju tenofoviralafenamida v primerjavi z dizoproksiltenofovirijevim fumaratom so študije kancerogenosti in peri- ter postnatalne študije pri podganah izvedli samo z dizoproksiltenofovirijevim fumaratom. V običajnih študijah kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja se ni pokazalo posebno tveganje za človeka. Študije o vplivu na sposobnost razmnoževanja pri podganah in kuncih niso pokazale učinkov na parjenje, plodnost, nosečnost ali plod. Vendar pa je tenofoviralafenamidijev fumarat zmanjšal indeks viabilnosti in telesno maso mladičev v peri- in postnatalni študiji toksičnosti pri odmerkih, toksičnih za mater.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

premreženi natrijev karmelozat
laktoza (v obliki laktoze monohidrata)
magnezijev stearat
mikrokristalna celuloza
polisorbat 20
povidon

Filmska obloga

makrogol
polivinilalkohol
smukec
titanov dioksid (E171)
črni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago. Plastenko shranjujte tesno zaprto.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Vsebnik iz polietilena visoke gostote (HDPE), s polipropilensko, za otroke varno zaporko z neprekinjeno nitko, obloženo z indukcijsko aktivirano aluminijasto folijo, ki vsebuje 30 filmsko obloženih tablet. Vsak vsebnik vsebuje silikagelsko sušilno sredstvo in poliestrsko vato.

Na voljo so naslednje velikosti pakiranja: škatle z 1 HDPE vsebnikom s po 30 filmsko obloženimi tabletami in škatle s po 90 (3 HDPE vsebniki po 30) filmsko obloženimi tabletami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 21. junij 2016
Datum zadnjega podaljšanja: 14. januar 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

{MM/LLLL}

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI

OZNAČEVANJE NA VSEBNIKU IN ŠKATLI

1. IME ZDRAVILA

Odefsey 200 mg/25 mg/25 mg filmsko obložene tablete
emtricitabin/rilpivirin/tenofovirafenamid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg emtricitabina, 25 mg rilpivirina v obliki rilpivirinijevega klorida in 25 mg tenofovirafenamida v obliki tenofovirafenamidijevega fumarata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo (v obliki monohidrata), za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 filmsko obloženih tablet

90 (3 vsebniki po 30) filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago. **Vsebnik shranjujte tesno zaprt.**

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/16/1112/001 30 filmsko obloženih tablet
EU/1/16/1112/002 90 (3 vsebniki po 30) filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Odefsey [samo na zunanji ovojnini]

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako. [Samo na zunanji ovojnini]

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC {številka}
SN {številka}
NN {številka}

[samo na zunanji ovojnini]

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Odefsey 200 mg/25 mg/25 mg filmsko obložene tablete emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke.

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Odefsey in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Odefsey
3. Kako jemati zdravilo Odefsey
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Odefsey
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Odefsey in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Odefsey je protivirusno zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje okužbe z virusom **humane imunske pomanjkljivosti (HIV)**. To je ena tableta, ki vsebuje kombinacijo treh učinkovin: **emtricitabina, rilpivirina in tenofoviralfenamida**. Vsaka od teh učinkovin deluje tako, da vpliva na encim, ki se imenuje „reverzna transkriptaza“ in je nujen za razmnoževanje virusa HIV-1.

Zdravilo Odefsey zmanjša količino virusa HIV v vašem telesu. S tem se vaš imunski sistem izboljša in zmanjša se tveganje za razvoj bolezni, povezanih z okužbo s HIV.

Zdravilo Odefsey se uporablja pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let in več, s telesno maso vsaj 35 kg.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Odefsey

Ne jemljite zdravila Odefsey

- če ste **alergični na emtricitabin, rilpivirin, tenofoviralfenamid** ali na katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6 tega navodila).
- Če trenutno uporabljate katero koli od naslednjih zdravil:
 - **karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital in fenitoin** (zdravila za zdravljenje epilepsije in preprečevanje epileptičnih napadov)
 - **rifabutin, rifampicin in rifapentin** (uporablja se za zdravljenje nekaterih bakterijskih okužb, kot je tuberkuloza)
 - **omeprazol, dekslansoprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol in esomeprazol** (uporabljajo se za preprečevanje in zdravljenje razjed na želodcu, zgage in refluksne bolezni)
 - **deksametazon** (kortikosteroid, ki se uporablja za zdravljenje vnetij in zaviranje imunskega sistema) pri peroralnem jemanju ali injiciran (razen v obliki enkratnega odmerka)

- **zdravila, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*)** (pripravek rastlinskega izvora proti depresiji in tesnobi)

→ Če to velja za vas, **ne jemljite zdravila Odefsey in o tem nemudoma obvestite svojega zdravnika.**

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pri jemanju zdravila Odefsey morate ostati pod zdravniškim nadzorom. To zdravilo ne ozdravi okužbe z virusom HIV. Med jemanjem zdravila Odefsey se lahko pojavijo okužbe ali druge bolezni, povezane z okužbo z virusom HIV.

Pred začetkom jemanja zdravila Odefsey se posvetujte z zdravnikom:

- **Če imate težave z jetri ali jetrne bolezni v zdravstveni zgodovini, vključno s hepatitisom.** Pri bolnikih z jetrnimi boleznimi, vključno s kroničnim hepatitisom B ali C, ki se zdravijo s protiretrovirusnimi zdravili, obstaja povečano tveganje za pojav hudih in potencialno usodnih jetrnih zapletov. Če ste okuženi s hepatitisom B, bo zdravnik skrbno razmislil o najboljšem režimu zdravljenja za vas.
- **Če imate okužbo s hepatitisom B,** se lahko težave z jetri poslabšajo, ko prenehate jemati zdravilo Odefsey. Pomembno je, da zdravila Odefsey ne prenehate jemati, ne da bi se pogovorili z zdravnikom: glejte poglavje 3, *Ne prenehajte jemati zdravila Odefsey.*
- Če jemljete katera koli zdravila, ki bi lahko povzročila smrtno nevarno neenakomerno bitje srca (*torsades de pointes*).
- **Če imate bolezen ledvic ali če testi pokažejo težave z ledvicami.** Zdravnik bo morda ob uvedbi zdravljenja z zdravilom Odefsey in med njim opravil krvne preiskave za spremljanje delovanja vaših ledvic.

Med jemanjem zdravila Odefsey

Ko začnete jemati zdravilo Odefsey, bodite pozorni na:

- **znake vnetja ali okužbe**
- **bolečine, togost sklepov ali težave s kostmi**

→ Če opazite katerega od teh simptomov, **takoj obvestite zdravnika.** Za več informacij glejte poglavje 4, *Možni neželeni učinki.*

Obstaja možnost, da se vam po dolgotrajnem jemanju zdravila Odefsey pojavijo težave z ledvicami (glejte *Opozorila in previdnostni ukrepi*).

Uporaba pri otrocih in mladostnikih

Otrokom, starim 11 let ali manj, ali s telesno maso manj kot 35 kg, ne dajajte tega zdravila.

Uporabe zdravila Odefsey pri otrocih, starih 11 let ali manj, ali s telesno maso manj kot 35 kg, še niso preučili.

Druga zdravila in zdravilo Odefsey

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Zdravilo Odefsey lahko medsebojno deluje z drugimi zdravili. To lahko posledično vpliva na količino zdravila Odefsey ali drugih zdravil v vaši krvi. Zato ima lahko zdravilo manjši učinek ali pa se poslabšajo neželeni učinki. V nekaterih primerih bo moral zdravnik prilagoditi vaš odmerek ali opraviti preiskave količin v krvi.

Zdravila, ki jih ne smete nikoli uporabljati skupaj z zdravilom Odefsey:

- **karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital in fenitoin** (zdravila za zdravljenje epilepsije in preprečevanje epileptičnih napadov)
- **rifabutin, rifampicin in rifapentin** (uporablja se za zdravljenje nekaterih bakterijskih okužb, kot je tuberkuloza)
- **omeprazol, dekslansoprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol in esomeprazol** (uporabljajo se za preprečevanje in zdravljenje razjed na želodcu, zgage in refluksne bolezni)
- **deksametazon** (kortikosteroid, ki se uporablja za zdravljenje vnetij in zaviranje imunskega sistema) pri peroralnem jemanju ali injiciran (razen v obliki enkratnega odmerka)
- **zdravila, ki vsebujejo šentjanževko** (*Hypericum perforatum*) (pripravek rastlinskega izvora proti depresiji in tesnobi)

→ Če jemljete katero od teh zdravil, **ne jemljite zdravila Odefsey in o tem nemudoma obvestite svojega zdravnika.**

Druge vrste zdravil:

Obvestite svojega zdravnika, če jemljete:

- **Katera koli zdravila za zdravljenje okužb z virusom HIV**
- **Katera koli zdravila, ki vsebujejo:**
 - tenofoviralfenamid
 - dizoproksiltenofovirat
 - lamivudin
 - dipivoksiladefovirat
- **antibiotike, ki se uporabljajo za zdravljenje bakterijskih okužb in vsebujejo:**
 - klaritromicin
 - eritromicin

Ta zdravila lahko zvišajo količino rilpivirina in tenofoviralfenamida (učinkovini v zdravilu Odefsey) v vaši krvi. Vaš zdravnik vam bo dal drugo zdravilo.
- **antimikotike, ki se uporabljajo za zdravljenje glivičnih okužb:**
 - ketokonazol
 - flukonazol
 - itrakonazol
 - posakonazol
 - vorikonazol

Ta zdravila lahko povečajo količino rilpivirina in tenofoviralfenamida (sestavini zdravila Odefsey) v krvi. Vaš zdravnik vam bo dal drugo zdravilo.
- **Zdravila za zdravljenje razjed, zgage ali refluksa kisline, kot so:**
 - **antacidi** (aluminijev/magnezijev hidroksid ali kalcijev karbonat)
 - **antagonisti H₂** (famotidin, cimetidin, nizatidin ali ranitidin)

Ta zdravila lahko zmanjšajo količino rilpivirina (učinkovina v zdravilu Odefsey) v vaši krvi. Če jemljete katero od teh zdravil, vam bo zdravnik bodisi dal drugo zdravilo ali priporočal, kako in kdaj naj vzamete zdravilo.

- Če jemljete **antacid**, ga vzemite vsaj 2 uri pred zdravilom Odefsey ali najmanj 4 ure po tem.
 - Če jemljete **antagonist receptorjev H₂**, ga vzemite vsaj 12 ur pred zdravilom Odefsey ali najmanj 4 ure po tem. Antagoniste receptorjev H₂ lahko jemljete le enkrat dnevno, če jemljete zdravilo Odefsey. Antagonistov receptorjev H₂ ne jemljite z režimom dvakrat dnevno. Z zdravnikom se pogovorite o alternativnem režimu (glejte *Kako jemati zdravilo Odefsey*).
- **Ciklosporin**, učinkovina, ki se uporablja za zmanjšanje moči imunskega sistema: Ta učinkovina lahko poveča količino rilpivirina in tenofoviralafenamida (sestavini zdravila Odefsey) v krvi. Vaš zdravnik vam bo dal drugo zdravilo.
 - **Metadon**, učinkovina, ki se uporablja za zdravljenje zasvojenosti z opiaty, saj bo moral zdravnik morda prilagoditi vaš odmerek metadona.
 - **Dabigatran eteksilat**, učinkovina, ki se uporablja za zdravljenje bolezni srca, saj bo moral zdravnik morda nadzirati ravni tega zdravila v vaši krvi.
- **Povejte svojemu zdravniku, če jemljete katero od teh zdravil.** Ne prekinite zdravljenja brez posvetovanja z zdravnikom.

Nosečnost in dojenje

- Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.
- Med jemanjem zdravila Odefsey **morate uporabljati učinkovito kontracepcijo.**

Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete katero koli zdravilo med nosečnostjo.

Če ste zdravilo Odefsey jemali med nosečnostjo, bo zdravnik morda opravljal redne krvne preiskave in druge diagnostične preglede, s katerimi bo spremljal razvoj vašega otroka. Pri otrocih, katerih matere so jemale nukleozidne zaviralce reverzne transkriptaze (NRTI) med nosečnostjo, so bile koristi zaščite pred virusom HIV večje od tveganj za neželene učinke.

Med zdravljenjem z zdravilom Odefsey ne dojite. To je zato, ker nekatere učinkovine tega zdravila prehajajo v materino mleko.

Dojenje ni priporočljivo pri ženskah, ki živijo z virusom HIV, ker se lahko okužba z virusom HIV z materinim mlekom prenese na dojenčka.

Če dojite ali razmišljate o tem, da bi dojili, **se glede tega čim prej pogovorite z zdravnikom.**

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ne vozite avtomobila in ne upravljajte strojev, če ste po uporabi zdravila utrujeni, zaspani ali omotični.

Zdravilo Odefsey vsebuje laktozo in natrij

Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

→ Če kar koli od navedenega velja za vas, **se pred jemanjem zdravila Odefsey posvetujte z zdravnikom.**

3. Kako jemati zdravilo Odefsey

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerek je:

Odrasli: ena tableta na dan s hrano

Mladostniki, stari 12 let in več, s telesno maso vsaj 35 kg: ena tableta na dan s hrano

Pomembno je, da zdravilo Odefsey jemljete s hrano, da v telo dobite prave ravni učinkovine. Samo hranljivi napitek ne nadomesti hrane.

Zaradi grenkega okusa je priporočljivo, da se tablete ne žveči, drobi ali deli.

Če jemljete antacid, kot je aluminijev/magnezijev hidroksid ali kalcijev karbonat, ga vzemite vsaj 2 uri pred jemanjem zdravila Odefsey ali najmanj 4 ure po tem.

Če jemljete antagonist receptorjev H₂, kot so famotidin, cimetidin, nizatidin ali ranitidin, ga vzemite vsaj 12 ur pred jemanjem zdravila Odefsey ali najmanj 4 ure po tem. Antagoniste receptorjev H₂ lahko jemljete le enkrat dnevno, če jemljete zdravilo Odefsey. Antagonistov receptorjev H₂ ne jemljite dvakrat dnevno. Z zdravnikom se pogovorite o alternativnem režimu.

Če ste na dializi, vzemite svoj dnevni odmerek zdravila Odefsey po končani dializi.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Odefsey, kot bi smeli

Če ste pomotoma zaužili odmerek zdravila Odefsey, višji od priporočenega, obstaja povečano tveganje za pojav možnih neželenih učinkov (glejte poglavje 4, *Možni neželeni učinki*).

Takoj se posvetujte s svojim zdravnikom ali poiščite najbližjo urgentno ambulanto. S seboj imejte vsebnik s tabletami, da boste lahko opisali, kaj ste zaužili.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Odefsey

Pomembno je, da ne pozabite vzeti odmerka zdravila Odefsey.

Če ste pozabili vzeti odmerek:

- **Če to opazite v roku 12 ur** od časa, ko zdravilo Odefsey običajno vzamete, morate tableto vzeti čim prej. Tableto vedno vzemite s hrano. Nato vzemite naslednji odmerek ob svojem običajnem času.
- **Če to opazite po 12 urah ali več** od časa, ko običajno vzamete zdravilo Odefsey, pozabljenega odmerka ne vzemite. Počakajte in vzemite naslednji odmerek s hrano ob svojem običajnem času.

Če bruhate manj kot 4 ure po zaužitju zdravila Odefsey, vzemite še eno tableto s hrano. **Če bruhate več kot 4 ure po zaužitju zdravila Odefsey**, vam ni treba vzeti še ene tablete, dokler ni čas za naslednjo tableto po vašem režimu jemanja.

Ne prenehajte jemati zdravila Odefsey

Ne prenehajte jemati zdravila Odefsey, ne da bi se posvetovali z zdravnikom. Prenehanje jemanja zdravila Odefsey lahko resno vpliva na vaš odziv na prihodnje zdravljenje. Če zaradi katerega koli razloga prenehate jemati zdravilo Odefsey, se pogovorite s svojim zdravnikom, preden začnete ponovno jemati tablete zdravila Odefsey.

Ko se vaše zaloge zdravila Odefsey manjšajo, si ga priskrbite pri svojem zdravniku ali farmacevtu. To je zelo pomembno, ker se lahko količina virusa začne večati že po kratki prekinitvi uporabe zdravila. Nato bo morda obolenje še težje zdraviti.

Če ste okuženi tako z virusom HIV kot s hepatitisom B, je še zlasti pomembno, da ne prenehate z zdravljenjem z zdravilom Odefsey, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom. Morda bodo pri vas potrebne krvne preiskave še več mesecev po prenehanju zdravljenja. Pri nekaterih bolnikih z napredovalim obolenjem jeter ali cirozo prenehanje zdravljenja ni priporočljivo, saj lahko to povzroči poslabšanje hepatitisa, ki je lahko življenjsko nevarno.

→ **Nemudoma obvestite zdravnika** o vsakem novem ali nenavadnem simptomu po tem, ko ste prenehali z zdravljenjem, še posebej o simptomih, ki jih povezuje z okužbo s hepatitisom B.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Možni resni neželeni učinki: takoj obvestite svojega zdravnika

- **Vsakršen znak vnetja ali okužbe.** Pri nekaterih bolnikih z napredovalo okužbo s HIV (AIDS) in oportunističnimi okužbami v zdravstveni zgodovini (okužbe, ki se pojavijo pri ljudeh z oslajenim imunskim sistemom), se lahko znaki in simptomi vnetja zaradi prejšnjih okužb pojavijo kmalu po začetku zdravljenja HIV. Prevladuje mnenje, da ti simptomi nastanejo zaradi izboljšanja imunskega odziva telesa, ki telesu omogoča, da se bori proti okužbam, ki so lahko prisotne brez očitnih simptomov.
- Po začetku jemanja zdravil za okužbo s HIV se lahko pojavijo tudi **avtoimunske bolezni**, če imunski sistem napada zdravo telesno tkivo. Avtoimunske bolezni se lahko pojavijo več mesecev po začetku zdravljenja. Bodite pozorni na kakršne koli simptome okužbe ali druge simptome, kot so:
 - oslabelost mišic
 - oslabelost, ki se začne v dlaneh in stopalih in se premika proti trupu
 - razbijanje srca (palpitacije), tresavica ali hiperaktivnost

→ **Če opazite te simptome ali kakršne koli simptome vnetja ali okužbe, takoj obvestite zdravnika.**

Zelo pogosti

(pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- težave s spanjem (*nespečnost*)
- glavobol
- omotičnost
- občutek siljenja na bruhanje (*navzea*)

Preiskave lahko kažejo tudi:

- zvišane ravni holesterola in/ali pankreatične amilaze (prebavnega encima) v krvi
- zvišane ravni jetrnih encimov v krvi

Pogosti

(pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- zmanjšan apetit
- depresija

- nenavadne sanje
- motnje spanja
- depresivno razpoloženje
- zaspanost (somnia) (somnolenca)
- utrujenost
- bolečine ali nelagodje v trebuhu
- bruhanje
- občutek napihnjenosti
- suha usta
- vetrovi (*flatulenca*)
- driska
- izpuščaji

Preiskave lahko kažejo tudi:

- nizko število belih krvnih teles (zmanjšanje števila belih krvnih teles lahko povzroči večjo nagnjenost k okužbam)
- nizko število rdečih krvnih celic (vrsta krvnih celic, ki sodeluje pri strjevanju krvi)
- zmanjšanje hemoglobina v krvi
- zvišanje maščobnih kislin (*trigliceridov*), bilirubina ali sladkorja lipaze v krvi

Občasni

(pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- znaki ali simptomi vnetja ali okužbe
- nizko število rdečih krvnih celic (*anemija*)
- hude kožne reakcije, vključno z izpuščaji, ki ga spremljajo vročina, otekanje in težave z jetri
- prebavne motnje, ki privedejo do slabega počutja po zaužitem obroku
- oteklost obraza, ustnic, jezika ali grla (*angioedem*)
- srbečica (*pruritus*)
- koprivnica (*urtikarija*)
- bolečina v sklepih (*artralgija*)

→ Če postane kateri koli od teh neželenih učinkov resen, obvestite svojega zdravnika.

Drugi možni neželeni učinki, ki se lahko pojavijo med zdravljenjem okužbe z virusom HIV

Pogostnost naslednjih neželenih učinkov je neznan (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

- **Težave s kostmi.** Pri nekaterih bolnikih, ki jemljejo kombinirana protiretrovirusna zdravila, kot je zdravilo Odefsey, se lahko pojavi bolezen kosti, imenovana *osteonekroza* (odmiranje kostnega tkiva kot posledica pomanjkanja oskrbe kosti s krvjo). Jemanje te vrste zdravil dolgo časa, jemanje kortikosteroidov, pitje alkohola, zelo šibek imunski sistem in prekomerna telesna masa so lahko nekateri od številnih dejavnikov tveganja za nastanek te bolezni. Znaki osteonekroze so:
 - togost sklepov
 - bolečine (zlasti v kolkah, kolenih in ramenih)
 - težave pri gibanju

→ Če opazite katerega koli od teh simptomov, obvestite svojega zdravnika.

Med zdravljenjem okužbe z virusom HIV se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. To je delno povezano z izboljšanjem zdravja in načinom življenja, v primeru lipidov v krvi pa včasih tudi s samimi zdravili proti virusu HIV. Zdravnik bo opravil preiskave glede teh sprememb.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Odefsey

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in vsebniku poleg oznake {EXP}. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago. Vsebnik shranjujte tesno zaprt.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Odefsey

Učinkovine so emtricitabin, rilpivirin in tenofoviralafenamid. Ena filmsko obložena tableta zdravila Odefsey vsebuje 200 mg emtricitabina, 25 mg rilpivirina v obliki rilpivirinijevega klorida in 25 mg tenofoviralafenamida v obliki tenofoviralafenamidijevega fumarata.

Druge sestavine zdravila so

Jedro tablete:

premreženi natrijev karmelozat, laktoza (v obliki monohidrata), magnezijev stearat, mikrokristalna celuloza, polisorbat 20, povidon.

Filmska obloga:

makrogol, polivinilalkohol, smukec, titanov dioksid (E171), črni železov oksid (E172).

Izgled zdravila Odefsey in vsebina pakiranja

Zdravilo Odefsey so sive filmsko obložene tablete v obliki kapsule z vtisnjenim znakom „GSI“ na eni strani in številko „255“ na drugi strani. Zdravilo Odefsey je na voljo v plastenkah po 30 tablet in v pakiranjih s po 3 plastenkami, od katerih vsaka vsebuje 30 tablet. Vsaka plastenka vsebuje silikagelsko sušilno sredstvo, ki mora ostati v plastenki zaradi zaščite vaših tablet. Silikagelsko sušilno sredstvo je v posebni vrečici ali vsebniku, ki ga ne smete zaužiti.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>