

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Odefsey 200 mg/25 mg/25 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține emtricitabină 200 mg, clorhidrat de rilpivirină echivalent cu rilpivirină 25 mg și fumarat de tenofovir alafenamidă echivalent cu tenofovir alafenamidă 25 mg.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conține 180,3 mg lactoză (sub formă de monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimat filmat în formă de capsulă, de culoare gri, cu dimensiuni de 15 mm x 7 mm, marcat cu „GSP” pe una dintre fețele comprimatului și cu „255” pe cealaltă față a comprimatului.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Odefsey este indicat pentru tratamentul adulților și adolescenților (cu vârsta de 12 ani și peste, cu greutatea corporală de cel puțin 35 kg) cu infecție cu virusul imunodeficienței umane de tip 1 (HIV-1) fără mutații cunoscute a fi asociate cu rezistența la clasa inhibitorilor non-nucleozidici ai reverstranscriptazei (INNRT), emtricitabină sau tenofovir și cu o încărcătură virală ≤ 100000 copii ARN HIV-1/ml (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie început sub supravegherea unui medic cu experiență în tratarea infecției cu HIV.

Doze

Un comprimat administrat o dată pe zi, cu alimente (vezi pct. 5.2).

Dacă pacientul omite o doză de Odefsey și trec mai puțin de 12 ore de la momentul când aceasta trebuia administrată, pacientul trebuie să administreze Odefsey cât mai curând posibil, cu alimente și apoi să revină la schema de administrare normală. Dacă un pacient omite o doză de Odefsey și trec mai mult de 12 ore de la momentul când aceasta trebuia administrată, pacientul nu trebuie să mai ia doza omisă și trebuie numai să respecte schema de administrare obișnuită.

Dacă pacientul prezintă vărsături în interval de 4 ore de la administrarea Odefsey, trebuie să administreze un alt comprimat împreună cu alimente. Dacă pacientul prezintă vărsături după mai mult de 4 ore de la administrarea Odefsey, nu trebuie să administreze o altă doză de Odefsey până la următoarea doză programată în mod obișnuit.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei de Odefsey la pacienții vârstnici (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei de Odefsey la adulți sau adolescenți (cu vârsta de cel puțin 12 ani și cu greutatea corporală de cel puțin 35 kg) cu o valoare estimată a clearance-ului creatininei (Cl_{Cr}) ≥ 30 ml/minut. Tratamentul cu Odefsey trebuie întrerupt la pacienții la care valoarea estimată a Cl_{Cr} scade sub 30 ml/minut în timpul tratamentului (vezi pct. 5.2).

Nu este necesară ajustarea dozei de Odefsey la adulții cu boală renală în stadiu terminal (valoarea estimată a Cl_{Cr} < 15 ml/minut) care efectuează în mod cronic ședințe de hemodializă aflați în tratament cu hemodializă cronică; cu toate acestea, tratamentul cu Odefsey poate fi utilizat cu prudență la acești pacienți dacă beneficiile potențiale sunt considerate a depăși riscurile potențiale (vezi pct. 4.4 și 5.2). În zilele de hemodializă, Odefsey trebuie administrat după finalizarea ședinței de hemodializă.

Tratamentul cu Odefsey trebuie evitat la pacienții cu o valoare estimată a $Cl_{Cr} \geq 15$ ml/minut și < 30 ml/minut, sau < 15 ml/minut și care nu efectuează în mod cronic ședințe de hemodializă, întrucât siguranța Odefsey nu a fost stabilită la aceste grupe de pacienți.

Nu sunt disponibile date pentru recomandări privind dozajul la copiii cu vârsta sub 18 ani cu boală renală în stadiu terminal.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei de Odefsey la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A conform clasificării Child Pugh) sau moderată (clasa B conform clasificării Child Pugh). Odefsey trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată. Odefsey nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică severă (clasa C conform clasificării Child Pugh), de aceea, nu se recomandă administrarea de Odefsey la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Odefsey la copii cu vârsta sub 12 ani sau cu greutatea < 35 kg nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Administrare orală.

Odefsey trebuie administrat oral, o dată pe zi, împreună cu alimente (vezi pct. 5.2). Nu este recomandată mestecarea, zdrobirea sau divizarea comprimatului filmat, din cauza gustului amar.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Odefsey nu trebuie administrat concomitent cu medicamente care pot determina scăderi semnificative ale concentrațiilor plasmatice de rilpivirină (din cauza inducției enzimatică a citocromului P450 CYP3A sau a creșterii pH-ului gastric) deoarece aceasta va avea ca rezultat pierderea efectului terapeutic al Odefsey (vezi pct. 4.5), incluzând:

- carbamazepină, oxcarbazepină, fenobarbital, fenitoină
- rifabutină, rifampicină, rifapentină

- omeprazol, esomeprazol, dexlansoprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol
- dexametazonă (doze orale și parenterale), cu excepția tratamentului cu doză unică
- sunătoare (*Hypericum perforatum*)

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Eșecul virusologic și apariția rezistenței

Nu există date suficiente pentru a justifica utilizarea la pacienții cu eșec anterior al tratamentului cu INNRT. Odefsey trebuie utilizat în funcție de testarea rezistenței și/sau datele anamnestice referitoare la rezistență (vezi pct. 5.1).

În analiza datelor cumulate referitoare la eficacitate din cele două studii clinice de fază 3 la adulți (C209 [ECHO] și C215 [THRIVE]) timp de 96 de săptămâni, pacienții tratați cu emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil + rilpivirină cu o încărcătură virală inițială > 100000 copii ARN HIV-1/ml au prezentat un risc mai mare de eșec virusologic (17,6% cu rilpivirină *comparativ cu* 7,6% cu efavirenz) față de pacienții cu o încărcătură virală inițială ≤ 100000 copii ARN HIV-1/ml (5,9% cu rilpivirină *comparativ cu* 2,4% cu efavirenz). Rata de eșec virusologic la pacienții tratați cu emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil + rilpivirină la săptămâna 48 și săptămâna 96 a fost de 9,5% și respectiv de 11,5%, și de 4,2% și 5,1% în grupul de tratament cu emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil + efavirenz. Diferența dintre ratele eșecurilor virusologice noi din analiza de la săptămâna 48 până în săptămâna 96 dintre grupurile de tratament cu rilpivirină și efavirenz nu a fost semnificativă statistic. Pacienții cu o încărcătură virală inițială > 100000 copii ARN HIV-1/ml care au prezentat eșec virusologic au avut o rată mai crescută a rezistenței la tratament față de clasa INNRT. La mai mulți pacienți cu eșec virusologic la tratamentul cu rilpivirină, care apoi au prezentat eșec virusologic la tratamentul cu efavirenz a apărut rezistență asociată la lamivudină/emtricitabină (vezi pct. 5.1).

Constatările la adolescenți (cu vârste cuprinse între 12 și 18 ani) din studiul C213 au fost în general în concordanță cu aceste date (pentru detalii vezi pct. 5.1).

Trebuie tratați cu rilpivirină numai adolescenții despre care se consideră că vor prezenta o complianță crescută față de terapia antiretrovirală trebuie tratați cu rilpivirină, deoarece respectarea insuficientă poate duce la apariția rezistenței și pierderea opțiunilor viitoare de tratament.

Aparat cardiovascular

La doze mai mari decât cele terapeutice (75 mg o dată pe zi și 300 mg o dată pe zi), rilpivirina a fost asociată cu prelungirea intervalului QTc la electrocardiogramă (ECG) (vezi pct. 4.5 și 4.9). La doza recomandată de 25 mg o dată pe zi, rilpivirina nu este asociată cu un efect relevant clinic asupra QTc. Odefsey trebuie administrat cu precauție atunci când este administrat concomitent cu medicamente cu un risc cunoscut de aritmii de tipul torsadei vârfurilor.

Pacienți cu infecție concomitentă cu HIV și virusul hepatitic B sau C

Pacienții cu hepatită B sau C cronică ce urmează un tratament antiretroviral prezintă un risc crescut de apariție a reacțiilor adverse severe la nivel hepatic, potențial letale.

Siguranța și eficacitatea Odefsey la pacienții cu infecție concomitentă cu HIV-1 și virusul hepatitic C (VHC) nu au fost stabilite.

Tenofovir alafenamidă este activ împotriva virusului hepatitic B (VHB). Întreruperea tratamentului cu Odefsey la pacienții cu infecție concomitentă cu HIV și VHB poate fi asociată cu exacerbări acute severe ale hepatitei. Pacienții cu infecție concomitentă cu HIV și VHB, care întrerup tratamentul cu Odefsey trebuie monitorizați cu atenție, atât clinic, cât și prin analize de laborator, timp de cel puțin câteva luni după întreruperea tratamentului.

Afecțiuni hepatice

Siguranța și eficacitatea Odefsey la pacienții cu tulburări hepatice subiacente semnificative nu au fost stabilite.

Pacienții cu disfuncție hepatică preexistentă, inclusiv hepatită cronică activă, prezintă o frecvență crescută a anomaliilor funcției hepatice în timpul tratamentului antiretroviral combinat (TARC) și trebuie monitorizați conform ghidurilor standard. Dacă există dovezi de exacerbare a afecțiunii hepatice la acești pacienți, trebuie luată în considerare întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului.

Greutate corporală și parametri metabolici

În timpul terapiei antiretrovirale poate să apară o creștere ponderală și a concentrației lipidelor plasmatică și a glicemiei. Astfel de modificări pot fi parțial asociate cu controlul asupra bolii și cu stilul de viață. În cazul creșterii valorilor de lipide, în unele cazuri există dovezi ale acestui efect ca urmare a administrării tratamentului, în timp ce pentru creșterea ponderală nu există dovezi clare cu privire la administrarea unui tratament specific. Monitorizarea lipidelor plasmatică și a glicemiei se realizează în conformitate cu protocoalele terapeutice stabilite pentru tratamentul infecției cu HIV. Tulburările lipidice trebuie tratate adecvat din punct de vedere clinic.

Disfuncție mitocondrială în urma expunerii *in utero*

Analogii nucleoz(t)idici pot afecta funcția mitocondrială într-un grad variabil, care este cel mai pronunțat în cazul stavudinei, didanozinei și zidovudinei. Au fost raportate cazuri de disfuncție mitocondrială la copii HIV-seronegativi expuși la analogi nucleozidici *in utero* și/sau postnatal; acestea au vizat în mod special tratamentul cu scheme care conțin zidovudină. Principalele reacții adverse observate sunt tulburările hematologice (anemie, neutropenie) și tulburările metabolice (hiperlactemie, hiperlipazemie). Aceste evenimente au fost adesea tranzitorii. S-au înregistrat rar și tulburări neurologice cu debut tardiv (hipertonie, convulsii, comportament anormal). Până în prezent, nu se cunoaște dacă astfel de tulburări neurologice sunt tranzitorii sau permanente. Aceste manifestări trebuie luate în considerare pentru orice copil expus *in utero* la analogi nucleoz(t)idici, care prezintă manifestări clinice grave de etiologie necunoscută, în special manifestări neurologice. Aceste manifestări afectează recomandările curente la nivel național privind utilizarea tratamentului antiretroviral la femeile gravide pentru prevenirea transmisiei verticale a infecției cu HIV.

Sindromul reactivării imune

La pacienții cu infecție cu HIV, cu deficit imunitar sever la momentul instituirii TARC, poate apărea o reacție inflamatorie la agenții patogeni oportuniști asimptomatici sau reziduali, care poate cauza afecțiuni clinice grave sau agravarea simptomelor. În mod uzual, astfel de reacții au fost observate în primele câteva săptămâni sau luni de la inițierea TARC. Exemplele relevante includ retinita determinată de citomegalovirus, infecțiile micobacteriene generalizate și/sau localizate și pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii*. Trebuie evaluate orice simptome inflamatorii și, dacă este necesar, trebuie inițiat tratamentul.

S-au raportat, de asemenea, tulburări autoimune (cum este boala Graves și hepatita autoimună) în contextul reactivării imune; totuși, timpul raportat până la debut este variabil, iar aceste evenimente pot apărea la mai multe luni de la inițierea tratamentului.

Infecții oportuniste

La pacienții cărora li se administrează Odefsey pot continua să apară infecții oportuniste și alte complicații ale infecției cu HIV și de aceea trebuie să rămână sub stricta supraveghere clinică a medicilor cu experiență în tratarea pacienților cu afecțiuni asociate infecției cu HIV.

Osteonecroză

Cu toate că etiologia este considerată a fi multifactorială (incluzând utilizarea de corticosteroizi, consumul de alcool etilic, imunosupresia severă, indicele de masă corporală crescut), s-au raportat cazuri de osteonecroză mai ales la pacienții cu boală HIV avansată și/sau expunere îndelungată la TARC. Pacienții trebuie îndrumați să ceară sfatul medicului în cazul în care prezintă artralгии, redoare articulară sau dificultate la mișcare.

Nefrotoxicitate

Ulterior punerii pe piață au fost raportate cazuri de insuficiență renală, inclusiv insuficiență renală acută și tubulopatie renală proximală, în legătură cu medicamente care conțin tenofovir alafenamidă. Nu poate fi exclus un risc potențial de nefrotoxicitate rezultat în urma expunerii cronice la concentrații scăzute de tenofovir, din cauza administrării tratamentului cu tenofovir alafenamidă (vezi pct. 5.3).

Se recomandă ca funcția renală să fie evaluată la toți pacienții, înainte sau la inițierea tratamentului cu Odefsey, și, de asemenea, monitorizată pe durata tratamentului la toți pacienții, dacă este necesar din punct de vedere clinic. La pacienții care prezintă scăderi clinic semnificative ale funcției renale sau cu semne de tubulopatie renală proximală, trebuie avută în vedere întreruperea administrării Odefsey.

Pacienți cu boală renală în stadiu terminal care efectuează în mod cronic ședințe de hemodializă

Tratamentul cu Odefsey poate fi utilizat cu prudență la adulți cu boală renală în stadiu terminal (valoarea estimată a $Cl_{Cr} < 15$ ml/minut) care efectuează în mod cronic ședințe de hemodializă aflați în tratament cu hemodializă cronică dacă beneficiile potențiale depășesc riscurile potențiale (vezi pct. 4.2). Într-un studiu efectuat cu emtricitabină + tenofovir alafenamidă în asociere cu elvitegravir + cobicistat sub formă de comprimat cu combinație cu doze fixe (E/C/F/TAF) la adulți infectați cu HIV-1 cu boală renală în stadiu terminal (valoare estimată a $Cl_{Cr} < 15$ ml/minut) care efectuează în mod cronic ședințe de hemodializă, eficacitatea s-a menținut pe o perioadă de 48 săptămâni, dar expunerea la emtricitabină a fost semnificativ mai mare decât la pacienții cu funcție renală normală. Cu toate că nu au fost identificate probleme noi de siguranță, implicațiile expunerii crescute la emtricitabină rămân incerte (vezi pct. 4.8 și 5.2).

Sarcina

Au fost observate expuneri reduse la rilpivirină atunci când a fost administrată rilpivirină 25 mg o dată pe zi în timpul sarcinii. În studiile de Fază 3 (C209 și C215), expunerea redusă la rilpivirină, asemănătoare cu cea observată în timpul sarcinii, a fost asociată cu un risc crescut de eșec virusologic și, prin urmare, încărcătura virală trebuie monitorizată cu atenție (vezi pct. 4.6, 5.1 și 5.2). Ca alternativă, trebuie luată în considerare schimbarea tratamentului antiretroviral.

Administrarea concomitentă cu alte medicamente

Unele medicamente nu trebuie administrate concomitent cu Odefsey (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Odefsey nu trebuie administrat concomitent cu alte medicamente antiretrovirale (vezi pct. 4.5).

Odefsey nu trebuie administrat concomitent cu alte medicamente antiretrovirale care conțin tenofovir alafenamidă, lamivudină, tenofovir disoproxil sau adefovir dipivoxil (vezi pct. 4.5).

Excipienți

Odefsey conține lactoză monohidrat. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Odefsey este indicat pentru utilizare ca schemă completă pentru tratamentul infecției cu HIV-1 și nu trebuie administrat concomitent cu alte medicamente antiretrovirale. Prin urmare, nu sunt furnizate informații cu privire la interacțiunile medicamentoase cu alte medicamente antiretrovirale. Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

Emtricitabină

Studiile clinice *in vitro* și de farmacocinetică privind interacțiunile medicamentoase au evidențiat faptul că există o posibilitate redusă de apariție a unor interacțiuni mediate de CYP ale emtricitabinei cu și alte medicamente. Administrarea concomitentă de emtricitabină și medicamente care sunt eliminate prin secreție tubulară activă poate determina creșterea concentrațiilor de emtricitabină și/sau a medicamentelor administrate concomitent. Medicamentele care determină scăderea funcției renale pot determina creșterea concentrațiilor de emtricitabină.

Rilpivirină

Rilpivirina este metabolizată în principal prin intermediul CYP3A. Medicamentele care induc sau inhibă CYP3A pot afecta astfel clearance-ul rilpivirinei (vezi pct. 5.2). Rilpivirina inhibă glicoproteina P (gp-P) *in vitro* (concentrația inhibitorie 50% [IC₅₀] este 9,2 μM). Într-un studiu clinic, rilpivirina nu a afectat semnificativ farmacocinetica digoxinei. În plus, într-un studiu clinic privind interacțiunile medicamentoase efectuat cu tenofovir alafenamidă, care este mai sensibilă la inhibarea intestinală a gp-P, rilpivirina nu a afectat expunerile la tenofovir alafenamidă în timpul administrării concomitente, ceea ce indică faptul că rilpivirina nu este un inhibitor al gp-P *in vivo*.

Rilpivirina este un inhibitor *in vitro* al proteinei transportoare MATE-2K cu o CI₅₀ < 2,7 nM. Nu se cunosc consecințele clinice ale acestei constatări.

Tenofovir alafenamidă

Tenofovir alafenamida este transportată de gp-P și de proteina de rezistență în cancerul mamar (breast cancer resistance protein, BCRP). Medicamentele care afectează activitatea gp-P și a BCRP pot determina modificări ale absorbției tenofovir alafenamidei (vezi Tabelul 1). Se preconizează că medicamentele care induc activitatea gp-P (de exemplu rifampicina, rifabutina, carbamazepina, fenobarbitalul) vor determina scăderea absorbției tenofovir alafenamidei, conducând la scăderea concentrației plasmatică a tenofovir alafenamidei, care poate duce la pierderea efectului terapeutic al Odefsey și la apariția rezistenței. Se preconizează că administrarea Odefsey concomitent cu alte medicamente care inhibă activitatea gp-P și BCRP (de exemplu ketoconazol, fluconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, ciclosporină) va determina creșterea absorbției și a concentrației plasmatică de tenofovir alafenamidă. Pe baza datelor unui studiu *in vitro*, nu se preconizează ca administrarea concomitentă a tenofovir alafenamidei cu inhibitori ai xantin oxidazei (de exemplu, febuxostat) să determine creșterea expunerii sistemice la tenofovir *in vivo*.

Tenofovir alafenamida nu este un inhibitor al CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 sau CYP2D6 *in vitro*. Tenofovir alafenamida nu este un inhibitor sau inductor al CYP3A *in vivo*. Tenofovir alafenamida este un substrat al polipeptidei transportoare de anioni organici (OATP) 1B1 și OATP1B3 *in vitro*. Distribuția tenofovir alafenamidei în organism poate fi afectată de activitatea OATP1B1 și OATP1B3.

Asocieri contraindicate

S-a observat că administrarea concomitentă a Odefsey și a medicamentelor care induc CYP3A determină scăderea concentrațiilor plasmatică de rilpivirină, care poate duce la pierderea răspunsului

virusologic la Odefsey (vezi pct. 4.3) și la apariția posibilă a rezistenței la rilpivirină și la clasa INNRT.

S-a observat că administrarea concomitentă a Odefsey și a inhibitorilor pompei de protoni determină scăderea concentrațiilor plasmaticice de rilpivirină (din cauza unei creșteri a pH-ului gastric), care poate duce la pierderea răspunsului virusologic la Odefsey (vezi pct. 4.3) și la apariția posibilă a rezistenței la rilpivirină și la clasa INNRT.

Asocieri la care se recomandă precauție

Inhibitorii enzimei CYP

S-a observat că administrarea concomitentă a Odefsey cu medicamente care inhibă activitatea enzimei CYP3A determină creșterea concentrațiilor plasmaticice de rilpivirină.

Medicamente care prelungesc intervalul QT

Odefsey trebuie utilizat cu precauție când este administrat concomitent cu un medicament cu un risc cunoscut de aritmii de tipul torsadei vârfulor (vezi pct. 4.4).

Alte interacțiuni

Tenofovir alafenamida nu este un inhibitor al uridin difosfat glucuronoziltransferazei (UGT) 1A1 umane *in vitro*. Nu se cunoaște dacă emtricitabina sau tenofovir alafenamida sunt inhibitori ai altor enzime UGT. Emtricitabina nu a inhibat reacția de glucuronidare a substratului UGT nespecific *in vitro*.

Interacțiunile dintre Odefsey sau (o) componentă(e) individuală(e) a (ale) acestuia și medicamentele administrate concomitent sunt prezentate în Tabelul 1 de mai jos (creșterea este indicată prin „↑”, scăderea prin „↓” și nicio modificare prin „↔”).

Tabelul 1: Interacțiunile dintre Odefsey sau (o) componentă(e) individuală(e) a (ale) acestuia și alte medicamente

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament. Modificarea procentuală medie a ASC, C _{max} , C _{min}	Recomandări privind administrarea concomitentă cu Odefsey
ANTIINFECȚIOASE		
Antifungice		
Ketoconazol (400 mg o dată pe zi)/Rilpivirină ¹	<p>Ketoconazol: ASC: ↓ 24% C_{min}: ↓ 66% C_{max}: ↔</p> <p>Rilpivirină: ASC: ↑ 49% C_{min}: ↑ 76% C_{max}: ↑ 30% Inhibarea CYP3A</p> <p><i>Așteptat:</i> Tenofovir alafenamidă: ASC: ↑ C_{max}: ↑ Inhibarea gp-P</p> <p>Interacțiunea cu tenofovir alafenamidă nu a fost studiată. Se preconizează că administrarea concomitentă de ketoconazol va determina creșterea concentrațiilor plasmaticice de tenofovir alafenamidă (inhibarea gp-P).</p>	Administrarea concomitentă nu este recomandată.
Fluconazol Itraconazol Posaconazol Voriconazol	Nu a fost studiată interacțiunea cu niciuna dintre componentele Odefsey. Se preconizează că administrarea concomitentă a acestor medicamente antifungice va determina creșterea concentrațiilor plasmaticice de rilpivirină (inhibarea CYP3A) și de tenofovir alafenamidă (inhibarea gp-P).	Administrarea concomitentă nu este recomandată.

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament. Modificarea procentuală medie a ASC, C _{max} , C _{min}	Recomandări privind administrarea concomitentă cu Odefsey
Antimicobacteriene		
Rifampicină/Rilpivirină	<p>Rifampicină: ASC: ↔ C_{min}: N/C C_{max}: ↔</p> <p>25-dezacetil-rifampicină: ASC: ↓ 9% C_{min}: N/C C_{max}: ↔</p> <p>Rilpivirină: ASC: ↓ 80% C_{min}: ↓ 89% C_{max}: ↓ 69% Inducerea CYP3A</p> <p><i>Așteptat:</i> Tenofovir alafenamidă: ASC: ↓ C_{max}: ↓ Inducerea gp-P</p> <p>Interacțiunea cu tenofovir alafenamidă nu a fost studiată. Este posibil ca administrarea să determine scăderi semnificative ale concentrațiilor plasmatiche de tenofovir alafenamidă (inducerea gp-P).</p>	Administrarea concomitentă este contraindicată.
Rifapentină	Nu a fost studiată interacțiunea cu niciuna dintre componentele Odefsey. Există o probabilitate crescută ca administrarea să determine scăderi semnificative ale concentrațiilor plasmatiche de rilpivirină (inducerea CYP3A).	Administrarea concomitentă este contraindicată.

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament. Modificarea procentuală medie a ASC, C _{max} , C _{min}	Recomandări privind administrarea concomitentă cu Odefsey
<p>Rifabutină (300 mg o dată pe zi)/Rilpivirină¹</p> <p>Rifabutină (300 mg o dată pe zi)/Rilpivirină</p>	<p>Rifabutină: ASC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>25-O-dezacetil-rifabutină: ASC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Rilpivirină: ASC: ↓ 42% C_{min}: ↓ 48% C_{max}: ↓ 31% Inducerea CYP3A</p> <p><i>Așteptat:</i> Tenofovir alafenamidă: ASC: ↓ C_{max}: ↓ Inducerea gp-P</p> <p>Interacțiunea cu tenofovir alafenamidă nu a fost studiată. Este posibil ca administrarea să determine scăderi semnificative ale concentrațiilor plasmaticice de tenofovir alafenamidă (inducerea gp-P).</p>	<p>Administrarea concomitentă este contraindicată.</p>
Antibiotice macrolide		
<p>Claritromicină Eritromicină</p>	<p>Nu a fost studiată interacțiunea cu niciuna dintre componentele Odefsey. Asocierea Odefsey cu aceste antibiotice macrolide poate determina creșterea concentrațiilor plasmaticice de rilpivirină (inhibarea CYP3A) și de tenofovir alafenamidă (inhibarea gp-P).</p>	<p>Administrarea concomitentă nu este recomandată.</p>
Medicamente antivirale		
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg o dată pe zi)/Rilpivirină</p>	<p>Ledipasvir: ASC: ↑ 2% C_{min}: ↑ 2% C_{max}: ↑ 1%</p> <p>Sofosbuvir: ASC: ↑ 5% C_{max}: ↓ 4%</p> <p>Metabolitul GS-331007 al sofosbuvirului: ASC: ↑ 8% C_{min}: ↑ 10% C_{max}: ↑ 8%</p> <p>Rilpivirină: ASC: ↓ 5% C_{min}: ↓ 7% C_{max}: ↓ 3%</p>	<p>Nu este necesară ajustarea dozei.</p>

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament. Modificarea procentuală medie a ASC, C _{max} , C _{min}	Recomandări privind administrarea concomitentă cu Odefsey
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg o dată pe zi)/Tenofovir alafenamidă	Tenofovir alafenamidă: ASC: ↑ 32% C _{max} : ↑ 3%	
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg o dată pe zi)/Rilpivirină ²	Sofosbuvir: ASC: ↔ C _{max} : ↔ Metabolitul GS-331007 al sofosbuvirului: ASC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Velpatasvir: ASC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Rilpivirină: ASC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Nu este necesară ajustarea dozei.
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg + 100 mg o dată pe zi) ³ / Emtricitabină/ Rilpivirină/Tenofovir alafenamidă (200 mg/25 mg/25 mg o dată pe zi)	Sofosbuvir: ASC: ↔ C _{min} : N/C C _{max} : ↔ Metabolitul GS-331007 al sofosbuvirului: ASC: ↔ C _{min} : N/C C _{max} : ↔ Velpatasvir: ASC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Voxilaprevir: ASC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Emtricitabină: ASC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Rilpivirină: ASC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir alafenamidă: ASC: ↑ 52% C _{min} : N/C C _{max} : ↑ 32%	Nu este necesară ajustarea dozei.

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament. Modificarea procentuală medie a ASC, C _{max} , C _{min}	Recomandări privind administrarea concomitentă cu Odefsey
Sofosbuvir (400 mg o dată pe zi)/Rilpivirină (25 mg o dată pe zi)	Sofosbuvir: ASC: ↔ C _{max} : ↑ 21% Metabolitul GS-331007 al sofosbuvirului: ASC: ↔ C _{max} : ↔ Rilpivirină: ASC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Nu este necesară ajustarea dozei.
ANTICONVULSIVANTE		
Carbamazepină Oxcarbazepină Fenobarbital Fenitoină	Nu a fost studiată interacțiunea cu niciuna dintre componentele Odefsey. Este posibil ca administrarea concomitentă să determine scăderi semnificative ale concentrațiilor plasmatiche de rilpivirină (inducerea CYP3A) și de tenofovir alafenamidă (inducerea gp-P).	Administrarea concomitentă este contraindicată.
GLUCOCORTICOIZI		
Dexametazonă (sistemică, cu excepția tratamentului cu doză unică)	Nu a fost studiată interacțiunea cu niciuna dintre componentele Odefsey. Se preconizează scăderi semnificative dependente de doză ale concentrațiilor plasmatiche de rilpivirină (inducerea CYP3A).	Administrarea concomitentă este contraindicată.
INHIBITORI AI POMPEI DE PROTONI		
Omeprazol (20 mg o dată pe zi)/Rilpivirină ¹	Omeprazol: ASC: ↓ 14% C _{min} : N/C C _{max} : ↓ 14% Rilpivirină: ASC: ↓ 40% C _{min} : ↓ 33% C _{max} : ↓ 40% Absorbție scăzută, creștere a pH-ului gastric	Administrarea concomitentă este contraindicată.
Lansoprazol Rabeprazol Pantoprazol Esomeprazol Dexlansoprazol	Nu a fost studiată interacțiunea cu niciuna dintre componentele Odefsey. Se preconizează scăderi semnificative ale concentrațiilor plasmatiche de rilpivirină (absorbție scăzută, creștere a pH-ului gastric).	Administrarea concomitentă este contraindicată.
MEDICAMENTE PE BAZĂ DE PLANTE		
Sunătoare (<i>Hypericum perforatum</i>)	Nu a fost studiată interacțiunea cu niciuna dintre componentele Odefsey. Este posibil ca administrarea concomitentă să determine scăderi semnificative ale concentrațiilor plasmatiche de rilpivirină (inducerea CYP3A) și de tenofovir alafenamidă (inducerea gp-P).	Administrarea concomitentă este contraindicată.

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament. Modificarea procentuală medie a ASC, C _{max} , C _{min}	Recomandări privind administrarea concomitentă cu Odefsey
ANTAGONIȘTI AI RECEPTORILOR H₂		
Famotidină (doză unică de 40 mg luată cu 12 ore înainte de rilpivirină)/Rilpivirină ¹	Rilpivirină: ASC: ↓ 9% C _{min} : N/C C _{max} : ↔	Trebuie utilizați doar antagoniștii receptorilor H ₂ care pot fi administrați o dată pe zi. Trebuie utilizată o schemă strictă, cu administrarea antagoniștilor receptorilor H ₂ cu cel puțin 12 ore înainte sau cu cel puțin 4 ore după Odefsey.
Famotidină (doză unică de 40 mg luată cu 2 ore înainte de rilpivirină)/Rilpivirină ¹	Rilpivirină: ASC: ↓ 76% C _{min} : N/C C _{max} : ↓ 85% Absorbție scăzută, creștere a pH-ului gastric	
Famotidină (doză unică de 40 mg luată cu 4 ore după rilpivirină)/Rilpivirină ¹	Rilpivirină: ASC: ↑ 13% C _{min} : N/C C _{max} : ↑ 21%	
Cimetidină Nizatidină Ranitidină	Nu a fost studiată interacțiunea cu niciuna dintre componentele Odefsey. Administrarea concomitentă poate cauza scăderi semnificative în concentrațiile plasmatiche ale rilpivirinei (absorbție scăzută, creșterea pH-lui gastric).	
ANTIACIDE		
Antiacide (de exemplu hidroxid de aluminiu sau magneziu, carbonat de calciu)	Nu a fost studiată interacțiunea cu niciuna dintre componentele Odefsey. Administrarea concomitentă poate cauza scăderi semnificative în concentrațiile plasmatiche ale rilpivirinei (absorbție scăzută, creșterea pH-lui gastric).	Antiacidele trebuie administrate numai cu cel puțin 2 ore înainte sau cu cel puțin 4 ore după Odefsey.
CONTRACEPTIVE ORALE		
Etinilestradiol (0,035 mg o dată pe zi)/Rilpivirină	Etinilestradiol: ASC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↑ 17%	Nu este necesară ajustarea dozei.
Noretindronă (1 mg o dată pe zi)/Rilpivirină	Noretindronă: ASC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Rilpivirină: ASC: ↔* C _{min} : ↔* C _{max} : ↔* *pe baza controalelor anamnestice	

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament. Modificarea procentuală medie a ASC, C _{max} , C _{min}	Recomandări privind administrarea concomitentă cu Odefsey
Norgestimat (0,180/0,215/0,250 mg o dată pe zi)/ Etinilestradiol (0,025 mg o dată pe zi)/ Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă (200/25 mg o dată pe zi)	<p>Norelgestromin: ASC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Norgestrel: ASC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Etinilestradiol: ASC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p>	Nu este necesară ajustarea dozei.
ANALGEZICE NARCOTICE		
Metadonă (60-100 mg o dată pe zi, doză individualizată)/ Rilpivirină	<p>R(-) metadonă: ASC: ↓ 16% C_{min}: ↓ 22% C_{max}: ↓ 14%</p> <p>S(+) metadonă: ASC: ↓ 16% C_{min}: ↓ 21% C_{max}: ↓ 13%</p> <p>Rilpivirină: ASC: ↔* C_{min}: ↔* C_{max}: ↔* *pe baza controalelor anamnestice</p>	<p>Nu este necesară ajustarea dozei.</p> <p>Se recomandă monitorizarea clinică, deoarece poate fi necesar ca terapia de întreținere cu metadonă să fie ajustată la unii pacienți.</p>
ANALGEZICE		
Paracetamol (doză unică de 500 mg)/Rilpivirină ¹	<p>Paracetamol: ASC: ↔ C_{min}: N/C C_{max}: ↔</p> <p>Rilpivirină: ASC: ↔ C_{min}: ↑ 26% C_{max}: ↔</p>	Nu este necesară ajustarea dozei.
ANTIARITMICE		
Digoxină/Rilpivirină	<p>Digoxină: ASC: ↔ C_{min}: N/C C_{max}: ↔</p>	Nu este necesară ajustarea dozei.
ANTICOAGULANTE		
Dabigatran etexilat	Nu a fost studiată interacțiunea cu niciuna dintre componentele Odefsey. Nu poate fi exclus riscul de creștere a concentrațiilor plasmatice de dabigatran (inhibarea gp-P la nivel intestinal).	Prin urmare, administrarea concomitentă trebuie efectuată cu precauție.

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament. Modificarea procentuală medie a ASC, C _{max} , C _{min}	Recomandări privind administrarea concomitentă cu Odefsey
IMUNOSUPRESOARE		
Ciclosporină	Nu a fost studiată interacțiunea cu niciuna dintre componentele Odefsey. Se preconizează că administrarea concomitentă de ciclosporină va determina creșterea concentrațiilor plasmatiche de rilpivirină (inhibarea CYP3A) și de tenofovir alafenamidă (inhibarea gp-P).	Administrarea concomitentă nu este recomandată.
ANTIDIABETICE		
Metformin (doză unică de 850 mg)/Rilpivirină	Metformin: ASC: ↔ C _{min} : N/C C _{max} : ↔	Nu este necesară ajustarea dozei.
INHIBITORI AI HMG CO-A REDUCTAZEI		
Atorvastatină (doză de 40 mg)/Rilpivirină ¹	Atorvastatină: ASC: ↔ C _{min} : ↓ 15% C _{max} : ↑ 35% Rilpivirină: ASC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↓ 9%	Nu este necesară ajustarea dozei.
INHIBITORI AI FOSFODIESTERAZEI DE TIP 5 (PDE-5)		
Sildenafil (doză unică de 50 mg)/Rilpivirină ¹	Sildenafil: ASC: ↔ C _{min} : N/C C _{max} : ↔ Rilpivirină: ASC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Nu este necesară ajustarea dozei.
Vardenafil Tadalafil	Nu a fost studiată interacțiunea cu niciuna dintre componentele Odefsey. Acestea sunt medicamente dintr-o clasă pentru care au fost preconizate interacțiuni similare.	Nu este necesară ajustarea dozei.
HIPNOTICE/SEDATIVE		
Midazolam (2,5 mg, oral, o singură doză)/Tenofovir alafenamidă	Midazolam: ASC: ↑ 12% C _{min} : N/C C _{max} : ↑ 2%	Nu este necesară ajustarea dozei.
Midazolam (1 mg, intravenos, o singură doză)/Tenofovir alafenamidă	Midazolam: ASC: ↑ 8% C _{min} : N/C C _{max} : ↓ 1%	

N/C = nu este cazul

- 1 Acest studiu privind interacțiunile a fost efectuat cu o doză mai mare decât cea recomandată pentru clorhidratul de rilpivirină care evaluează efectul maxim asupra medicamentului administrat concomitent. Recomandarea privind dozele se aplică pentru doza recomandată de rilpivirină de 25 mg o dată pe zi.
- 2 Studiu desfășurat cu comprimat combinat cu doză fixă de emtricitabină/rilpivirină/fumarat de tenofovir disoproxil.
- 3 Studiu efectuat cu voxilaprevir suplimentar de 100 mg pentru a obține expunerile de voxilaprevir așteptate în cazul pacienților infectați cu VHC.

Studii efectuate cu alte medicamente

Pe baza studiilor privind interacțiunile dintre medicamente efectuate cu componentele Odefsey, nu se anticipează interacțiuni semnificative din punct de vedere clinic atunci când Odefsey este administrat în asociere cu următoarele medicamente: buprenorfină, naloxonă și norbuprenorfină.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă/contracepția la bărbați și femei

Administrarea Odefsey trebuie însoțită de utilizarea de măsuri contraceptive eficiente.

Sarcina

Nu există studii adecvate și bine controlate efectuate cu Odefsey sau cu componentele sale la femeile gravide.

Datele provenite din utilizarea tenofovir alafenamidei la femeile gravide sunt limitate (mai puțin de 300 de rezultate obținute din sarcini). Conform unui număr moderat de date privind femeile gravide (între 300 și 1000 de rezultate obținute din sarcini) nu s-au evidențiat efecte malformative sau efecte toxice fetale/neo-natale asociate cu rilpivirina (vezi pct. 4.4, 5.1 și 5.2). Au fost observate expuneri reduse de rilpivirină în timpul sarcinii; prin urmare, încărcătura virală trebuie monitorizată cu atenție. Conform unui număr mare de date privind femeile gravide (peste 1000 de rezultate obținute din sarcini expuse) nu s-au evidențiat efecte malformative sau efecte toxice fetale/neo-natale asociate cu administrarea de emtricitabină.

Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3) ale componentelor Odefsey.

Odefsey trebuie utilizat în timpul sarcinii doar dacă beneficiile potențiale justifică riscul potențial asupra fătului.

Utilizarea Odefsey în timpul sarcinii poate fi luată în considerare, dacă este necesar.

Alăptarea

Emtricitabina se excretă în laptele uman. Nu se cunoaște dacă rilpivirina sau tenofovir alafenamida se excretă în laptele uman. În studiile la animale s-a demonstrat că tenofovirul se excretă în lapte. Rilpivirina se elimină în lapte la șobolani.

Nu există informații suficiente cu privire la efectele tuturor componentelor Odefsey la nou-născuți/sugari.

Din cauza potențialului de a dezvolta reacții adverse la nou-născuții alăptați, se recomandă ca femeile să nu alăpteze dacă li se administrează Odefsey.

Pentru a evita transmiterea infecției cu HIV la sugar, se recomandă ca femeile care sunt în evidență cu HIV să nu își alăpteze copiii.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date la om cu privire la efectul Odefsey asupra fertilității. Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare ale emtricitabinei, clorhidratului de rilpivirină sau tenofovir alafenamidei asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Odefsey ar putea avea o influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții trebuie informați că s-au raportat oboseală, amețeli și somnolență în timpul tratamentului cu componentele Odefsey (vezi pct. 4.8). Acest lucru trebuie avut în vedere când se evaluează capacitatea pacientului de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Sumarul profilului de siguranță

În studiile clinice efectuate la pacienți netratați anterior, cărora li s-au administrat emtricitabină + tenofovir alafenamidă în asociere cu elvitegravir + cobicistat, cele mai frecvente reacții adverse raportate au fost greața (11%), diareea (7%) și cefaleea (6%). În studiile clinice efectuate la pacienți netratați anterior, cărora li s-a administrat clorhidrat de rilpivirină în asociere cu emtricitabină + fumarat de tenofovir disoproxil, cele mai frecvente reacții adverse raportate au fost greața (9%), amețelile (8%), visele anormale (8%), cefaleea (6%), diareea (5%) și insomnia (5%).

Sumarul, sub formă de tabel, al reacțiilor adverse

Evaluarea reacțiilor adverse se bazează pe datele privind siguranța provenind din toate studiile de fază 2 și 3 în care pacienților li s-au administrat emtricitabină + tenofovir alafenamidă cu elvitegravir + cobicistat sub formă de comprimat cu combinație cu doze fixe, datele cumulate de la pacienții care au primit rilpivirină 25 mg, o dată pe zi, în asociere cu alte medicamente antiretrovirale, în studiile controlate TMC278-C209 și TMC278-C215 și pacienții care au primit Odefsey în studiile GS-US-366-1216 și GS-US-366-1160 și experiența ulterioară punerii pe piață.

Reacțiile adverse din Tabelul 2 sunt enumerate în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și de cea mai mare frecvență observată. Frecvențele sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$) sau mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $1/100$).

Tabelul 2: Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Frecvență	Reacția adversă
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>	
Frecvente:	scădere a numărului de leucocite ¹ , scădere a hemoglobinei ¹ , scădere a numărului de trombocite ¹
Mai puțin frecvente:	anemie ²
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>	
Mai puțin frecvente:	sindromul reactivării imune ¹
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	
Foarte frecvente:	valori crescute ale colesterolului total (repaus alimentar) ¹ , valori crescute ale colesterolului LDL (repaus alimentar) ¹
Frecvente:	scăderea poftei de mâncare ¹ , valori crescute ale trigliceridelor (repaus alimentar) ¹
<i>Tulburări psihice</i>	
Foarte frecvente:	insomnie ¹
Frecvente:	depresie ¹ , vise anormale ^{1,3} , tulburări de somn ¹ , dispoziție depresivă ¹
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	
Foarte frecvente:	cefalee ^{1,3} , amețeli ^{1,3}
Frecvente:	somnolență ¹
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	
Foarte frecvente:	greață ^{1,3} , valori crescute ale amilazei pancreatice ¹
Frecvente:	durere abdominală ^{1,3} , vărsături ^{1,3} , valori crescute ale lipazei ¹ , disconfort abdominal ¹ , xerostomie ¹ , flatulență ³ , diaree ³
Mai puțin frecvente:	dispepsie ³
<i>Tulburări hepatobiliare</i>	
Foarte frecvente:	valori crescute ale transaminazelor (AST și/sau ALT) ¹
Frecvente:	valori crescute ale bilirubinei ¹

Frecvență	Reacția adversă
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	
Frecvente:	erupție cutanată ^{1,3}
Mai puțin frecvente:	reacții cutanate severe cu simptome sistemice ⁴ , angioedem ^{5,6} , prurit ³ , urticarie ⁶
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>	
Mai puțin frecvente:	artralgie ³
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	
Frecvente:	oboseală ^{1,3}

1 Reacții adverse identificate în urma studiilor clinice cu rilpivirină.

2 Această reacție adversă nu a fost observată în studiile de fază 3 efectuate cu emtricitabină + tenofovir alafenamidă în asociere cu elvitegravir + cobicistat sau în studiile de fază 3 cu Odefsey, dar a fost raportată în studiile clinice sau ulterior punerii pe piață a emtricitabinei în cazul utilizării în asociere cu alte medicamente antiretrovirale.

3 Reacții adverse identificate în urma studiilor clinice cu medicamente care conțin emtricitabină + tenofovir alafenamidă.

4 Reacție adversă raportată în cadrul supravegherii ulterioare punerii pe piață a emtricitabinei/rilpivirinei/fumaratului de tenofovir disoproxil.

5 Reacție adversă raportată în cadrul supravegherii ulterioare punerii pe piață a medicamentelor care conțin emtricitabină.

6 Reacție adversă raportată în cadrul supravegherii ulterioare punerii pe piață a medicamentelor care conțin tenofovir alafenamidă.

Modificări ale rezultatelor testelor de laborator

Modificări ale valorilor creatininei serice pentru schemele care conțin rilpivirină

Datele cumulate din studiile de fază 3 TMC278-C209 și TMC278-C215 efectuate la pacienți netratați anterior demonstrează, de asemenea, creșterea valorilor creatininei serice și reducerea ratei de filtrare glomerulară estimată (RFGe) în timpul tratamentului de 96 de săptămâni cu rilpivirină. Majoritatea creșterilor creatininei și reducerilor RFGe au survenit în primele patru săptămâni de tratament. În timpul tratamentului de 96 de săptămâni cu rilpivirină, au fost observate modificări medii de 0,1 mg/dl (între -0,3 mg/dl și 0,6 mg/dl) pentru creatinină și de -13,3 ml/min și 1,73 m² (între -63.7 ml/min și 1,73 m² și 40,1 ml/min și 1,73 m²) pentru RFGe. La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată la începutul studiilor, creșterea creatininei serice observate a fost similară cu cea observată la pacienții cu funcție renală normală. Aceste creșteri nu reflectă schimbarea ratei de filtrare glomerulară efective (RFG).

Modificări ale analizelor de laborator ale lipidelor

În studiile efectuate la pacienți netratați anterior, tratați cu emtricitabină + tenofovir alafenamidă (FTC + TAF) sau cu emtricitabină + fumarat de tenofovir disoproxil (FTC + TDF), ambele administrate concomitent cu elvitegravir + cobicistat sub formă de comprimat cu combinație cu doze fixe, s-au observat creșteri față de momentul inițial în ambele grupuri de tratament, ale următorilor parametri lipidici, în condiții de repaus alimentar: colesterol total, colesterol direct cu lipoproteine cu densitate mică (LDL) și lipoproteine cu densitate mare (HDL) și trigliceride la săptămâna 144. Creșterea mediană față de momentul inițial pentru parametrii respectivi a fost mai mare la pacienții tratați cu FTC + TAF comparativ cu pacienții care au fost tratați cu FTC + TDF ($p < 0,001$ pentru diferența dintre grupurile de tratament pentru colesterolul total, colesterolul direct LDL și HDL și trigliceride). Modificarea mediană (Q1, Q3) față de momentul inițial a raportului dintre colesterolul total și colesterolul HDL la săptămâna 144 a fost de 0,2 (-0,3, 0,7) la pacienții care au fost tratați cu FTC + TAF și de 0,1 (-0,4, 0,6) la pacienții care au fost tratați cu FTC + TDF ($p = 0,006$ pentru diferența dintre grupurile de tratament).

Conversia de la o schemă de tratament cu TDF la Odefsey poate conduce la creșteri ușoare ale parametrilor lipidelor. Într-un studiu efectuat asupra pacienților cu supresie virală care trec de la FTC/RPV/TDF la Odefsey (studiul GS-US-366-1216), creșterile de la nivelul de bază au fost observate în valorile preprandiale ale colesterolului total, ale colesterolului LDL direct, ale colesterolului HDL și ale trigliceridelor în grupul de studiu Odefsey și nu a fost observată, la nici un grup de tratament, nicio deviație de la nivelul de bază, relevantă clinic, în valorile mediane preprandiale ale raportului dintre colesterolul total și colesterolul HDL în săptămâna 96. În cadrul unui studiu efectuat asupra pacienților cu supresie virală care trec de la EFV/FTC/TDF la Odefsey (studiul GS-US-366-1160), au fost observate scăderi față de nivelul de bază în valorile preprandiale ale colesterolului total și ale colesterolului HDL la grupul de studiu Odefsey. Nu s-au observat, la nici un grup de tratament, deviații de la nivelul de bază, relevante clinic, în valorile medii preprandiale ale

raportului dintre colesterolul total și colesterolul HDL, la colesterolul LDL direct sau trigliceride, în săptămâna 96.

Cortizol

În studiile de fază 3 TMC278-C209 și TMC278-C215 cumulate efectuate cu pacienți netratați anterior, în săptămâna 96, a fost înregistrată o modificare medie totală față de valorile inițiale a cortizolului de bază de -19,1 (-30,85; -7,37) nmol/l în grupul de tratament cu rilpivirină și de -0,6 (-13,29; 12,17) nmol/l în grupul de tratament cu efavirenz. În săptămâna 96, modificarea medie față de valorile inițiale a concentrațiilor de cortizol la stimularea cu ACTH a fost mai mică în grupul tratat cu rilpivirină (+18,4 ± 8,36 nmol/l) față de grupul tratat cu efavirenz (+54,1 ± 7,24 nmol/l). Valorile medii pentru grupul de tratament cu rilpivirină ale cortizolului bazal și la stimularea cu ACTH din săptămâna 96 s-au încadrat în intervalul normal. Aceste modificări ale parametrilor suprarenali referitori la siguranță nu au fost relevante clinic. Nu s-au manifestat semne sau simptome care să sugereze disfuncția suprarenală sau gonadală la adulți.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Parametri metabolici

În timpul terapiei antiretrovirale pot avea loc creșteri ponderale, ale concentrațiilor lipidelor plasmatică și ale glicemiei (vezi pct. 4.4).

Sindromul reactivării imune

La pacienții cu infecție cu HIV, cu deficit imunitar sever la momentul inițierii TARC, poate să apară o reacție inflamatorie la infecțiile oportuniste asimptomatice sau reziduale. S-au raportat, de asemenea, tulburări autoimune (cum este boala Graves și hepatita autoimună); totuși, timpul raportat până la debut este variabil, iar aceste evenimente pot apărea la mai multe luni de la inițierea tratamentului (vezi pct. 4.4).

Osteonecroză

Au fost raportate cazuri de osteonecroză, în special la pacienții cu factori de risc general recunoscuți, cu boală HIV avansată sau după expunere prelungită la TARC. Frecvența acestor cazuri este necunoscută (vezi pct. 4.4).

Reacții cutanate severe

S-au raportat reacții cutanate severe cu simptome sistemice ulterior punerii pe piață a emtricitabinei/rilpivirinei/fumaratului tenofovir disoproxil, inclusiv erupții cutanate tranzitorii însoțite de febră, vezicule, conjunctivită, angioedem, creșteri ale valorilor testelor funcționale hepatice și/sau eozinofilie.

Copii și adolescenți

Siguranța emtricitabinei + tenofovir alafenamidei a fost evaluată până în săptămâna 48 în cadrul unui studiu clinic în regim deschis (GS-US-292-0106) în care la 50 de pacienți copii cu infecție cu HIV-1, netratați anterior, cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani, s-au administrat emtricitabină + tenofovir alafenamidă în asociere cu elvitegravir + cobicistat sub formă de comprimat cu combinație cu doze fixe. În acest studiu, profilul de siguranță la pacienții adolescenți a fost similar cu cel pentru adulți (vezi pct. 5.1).

Evaluarea siguranței rilpivirinei se bazează pe datele din săptămâna 48 a unui studiu în regim deschis, cu un singur grup (TMC278-C213) de 36 de pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani și cu greutatea de cel puțin 32 kg. Niciun pacient nu a întrerupt tratamentul cu rilpivirină din cauza reacțiilor adverse. Nu a fost identificată nicio reacție adversă nouă în comparație cu cele observate la adulți. Majoritatea reacțiilor adverse au fost de gradul 1 sau 2. Reacțiile adverse (toate gradele) foarte frecvente au fost cefaleea, depresia, somnolența și greața. Nu au fost raportate anomalii de laborator de gradul 3-4 pentru AST/ALT sau reacții adverse de grad 3-4 reprezentate de valori crescute ale transaminazelor (vezi pct. 5.1).

Alte grupe speciale de pacienți

Pacienți cu insuficiență renală

Siguranța emtricitabinei + tenofovir alafenamidei a fost evaluată până în săptămâna 144 în cadrul unui studiu clinic în regim deschis (GS-US-292-0112) în care la 248 de pacienți cu infecție cu HIV-1, care fie erau netratați anterior (n = 6), fie prezentau supresie virală (n = 242), cu insuficiență renală ușoară până la moderată (rata de filtrare glomerulară estimată prin metoda Cockcroft-Gault) [RFGe_{CG}]: 30-69 ml/minut) s-au administrat emtricitabină + tenofovir alafenamidă în asociere cu elvitegravir + cobicistat sub formă de comprimat cu combinație cu doze fixe. Profilul de siguranță la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată a fost similar cu cel pentru pacienții cu funcție renală normală (vezi pct. 5.1).

Siguranța emtricitabinei + tenofovir alafenamidă a fost evaluată până la 48 săptămâni, într-un studiu clinic cu un singur braț, în regim deschis (GS-US-292-1825), în care 55 pacienți infectați cu HIV-1, cu supresie virală, cu boală renală în stadiu terminal (RFGe_{CG} < 15 ml/minut), care efectuează în mod cronic ședințe de hemodializă, au primit emtricitabină + tenofovir alafenamidă în asociere cu elvitegravir + cobicistat sub formă de comprimat cu combinație cu doze fixe. Nu au fost identificate probleme noi de siguranță la pacienții cu boală renală în stadiu terminal care efectuează în mod cronic ședințe de hemodializă cărora li s-au administrat emtricitabină + tenofovir alafenamidă în asociere cu elvitegravir + cobicistat sub formă de comprimat cu combinație cu doze fixe (vezi pct. 5.2).

Pacienți cu infecție concomitentă cu HIV și VHB

Siguranța emtricitabinei + tenofovir alafenamidei în asociere cu elvitegravir și cobicistat sub formă de comprimat cu combinație cu doze fixe (elvitegravir/cobicistat/emtricitabină/tenofovir alafenamidă [E/C/F/TAF]) a fost evaluată la 72 de pacienți cu infecție concomitentă cu HIV/VHB cărora li se administra tratament pentru HIV în cadrul unui studiu clinic în regim deschis (GS-US-292-1249), până în săptămâna 48, în care pacienților le-a fost schimbat regimul antiretroviral (care includea TDF pentru 69 din 72 de pacienți) cu E/C/F/TAF. Pe baza acestor date limitate, profilul de siguranță al emtricitabinei + tenofovir alafenamidei în asociere cu elvitegravir și cobicistat sub formă de comprimat cu combinație cu doze fixe la pacienții cu infecție concomitentă cu HIV/VHB -a fost similar cu cel pentru pacienții cu monoinfecție cu HIV-1.

La pacienții cu infecție concomitentă cu virusul hepatitic B sau C cărora li s-a administrat rilpivirină, incidența valorilor crescute ale enzimelor hepatice a fost mai mare decât la pacienții fără infecție concomitentă cărora li s-a administrat rilpivirină. Expunerea farmacocinetică a rilpivirinei la pacienții cu infecție concomitentă a fost comparabilă cu cea a pacienților fără infecție concomitentă.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesiuniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

În cazul apariției supradozajului, pacientul trebuie monitorizat pentru a depista apariția manifestărilor de toxicitate (vezi pct. 4.8) și, dacă este necesar, trebuie administrat tratamentul standard de susținere a funcțiilor vitale, incluzând supravegherea stării clinice a pacientului și monitorizarea semnelor vitale și a ECG (interval QT).

Nu există antidot specific pentru supradozajul cu Odefsey. Până la 30% din doza de emtricitabină poate fi eliminată prin hemodializă. Tenofovirul este eliminat în mod eficient prin hemodializă, cu un coeficient de extragere de aproximativ 54%. Nu se cunoaște dacă emtricitabina sau tenofovirul pot fi eliminate prin dializă peritoneală. Deoarece rilpivirina se leagă în proporție mare de proteine, este puțin probabil ca dializa să aibă ca rezultat îndepărtarea unei cantități semnificative din

substanța activă. Gestionarea ulterioară trebuie realizată în conformitate cu indicațiile clinice sau cu recomandările centrului toxicologic național, dacă este disponibilă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antivirale pentru uz sistemic; antivirale pentru tratamentul infecțiilor cu HIV, combinații, codul ATC: J05AR19

Mecanism de acțiune și efecte farmacodinamice

Emtricitabina este un inhibitor nucleozidic al reverstranscriptazei (INRT) și un analog al 2'-deoxicitidinei. Emtricitabina este fosforilată de către enzimele celulare cu formarea de trifosfat de emtricitabină. Trifosfatul de emtricitabina inhibă competitiv reverstranscriptaza (RT) HIV-1, determinând astfel întreruperea lanțului de acid dezoxiribonucleic (ADN). Emtricitabina manifestă activitate împotriva HIV-1, HIV-2 și a VHB.

Rilpivirina este un diarilpirimidin INNRT al HIV-1. Activitatea rilpivirinei este mediată de inhibarea necompetitivă a RT HIV-1. Rilpivirina nu inhibă polimerazele ADN celulare α , β și polimeraza ADN mitocondrială γ .

Tenofovir alafenamida este un inhibitor nucleotidic al reverstranscriptazei (INtRT) și un promedicament al tenofovirului (analog 2'-deoxiadenozin monofosfat). Datorită stabilității plasmatice crescute și a activării intracelulare prin hidroliză prin intermediul cathepsinei A, tenofovir alafenamida este mai eficientă decât fumaratul de tenofovir disoproxil din punct de vedere al încărcării tenofovirului în celulele mononucleare din sângele periferic (CMSP) (inclusiv limfocite și alte celule țintă ale HIV) și macrofage. Tenofovirul intracelular este ulterior fosforilat în metabolitul activ difosfat de tenofovir. Difosfatul de tenofovir inhibă RT HIV, determinând astfel întreruperea lanțului de ADN. Tenofovirul manifestă activitate împotriva HIV-1, HIV-2 și VHB.

Activitate antivirală *in vitro*

Combinațiile de emtricitabină, rilpivirină și tenofovir alafenamidă nu au fost antagonice și au evidențiat efecte sinergice între ele în cadrul testărilor activității antivirale pe culturi celulare combinate.

Activitatea antivirală a emtricitabinei împotriva tulpinilor de HIV-1 de laborator și izolate în clinică a fost evaluată pe linii de celule limfoblastoide, pe linia de celule MAGI CCR5 și pe CMSP. Valorile concentrației eficiente 50% (CE₅₀) pentru emtricitabină au fost cuprinse între 0,0013 și 0,64 μ M. În culturi de celule, emtricitabina a prezentat activitate antivirală împotriva subtipurilor A, B, C, D, E, F și G ale HIV-1 (valori ale CE₅₀ cuprinse între 0,007 și 0,075 μ M) și a demonstrat activitate specifică împotriva tulpinii HIV-2 (valori ale CE₅₀ cuprinse între 0,007 și 1,5 μ M).

Rilpivirina a prezentat activitate împotriva tulpinilor de HIV-1 de tip sălbatic izolate în laborator într-o linie de celule T cu infecție acută cu o valoare mediană a CE₅₀ pentru HIV-1/IIIB de 0,73 nM (0,27 ng/ml). De asemenea, rilpivirina a demonstrat activitate antivirală împotriva unui număr mare de izolate primare de HIV-1 grup M (subtip A, B, C, D, F, G, H) cu valori ale CE₅₀ cuprinse între 0,07 și 1,01 nM (0,03 la 0,37 ng/ml), de grup O cu valori CE₅₀ între 2,88 și 8,45 nM (1,06 și 3,10 ng/ml) și a demonstrat activitate *in vitro* limitată împotriva HIV-2 cu valori CE₅₀ cuprinse între 2510 și 10830 nM (920 și 3970 ng/ml).

Activitatea antivirală a tenofovir alafenamidei împotriva tulpinilor de HIV-1, subtipul B, izolate în laborator și izolate clinice a fost evaluată pe linii de celule limfoblastoide, pe CMSP, pe monocite/macrofage primare și pe limfocite T CD4+. Valorile CE₅₀ pentru tenofovir alafenamidă au fost cuprinse între 2,0 și 14,7 nM. În culturi de celule, tenofovir alafenamida a prezentat activitate antivirală împotriva tuturor grupărilor (M, N și O), inclusiv subtipurile A, B, C, D, E, F și G ale HIV-1 (valori ale CE₅₀ cuprinse între 0,10 și 12,0 nM) și a manifestat activitate împotriva HIV-2 (valori ale CE₅₀ cuprinse între 0,91 și 2,63 nM).

Rezistența

Luând în considerare toate datele *in vitro* disponibile și datele generate la pacienți netratați anterior, următoarele mutații asociate cu rezistența la nivelul RT HIV-1, când sunt prezente la momentul inițial, pot afecta activitatea Odefsey: K65R, K70E, K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138Q, E138R, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, M184I, M184V, Y188L, H221Y, F227C, M230I, M230L și asocierea de L100I și K103N.

Nu poate fi exclus un impact negativ al mutațiilor INNRT, altele decât cele menționate mai sus (de exemplu mutațiile K103N sau L100I ca mutații singulare), deoarece acesta nu a fost studiat *in vivo* la un număr suficient de pacienți.

Similar altor medicamente antiretrovirale, Odefsey trebuie utilizat în funcție de testarea rezistenței și/sau datele anamnestice referitoare la rezistență (vezi pct. 4.4).

In vitro

Sensibilitatea redusă la emtricitabină este asociată cu mutațiile M184V/I la nivelul RT HIV-1.

Au fost selectate tulpini rezistente la rilpivirină în culturi de celule începând de la tipul sălbatic de HIV-1 de diferite origini și subtipuri, precum și HIV-1 rezistent la INNRT. Cele mai frecvente substituții de aminoacizi observate care au apărut au inclus: L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C și M230I.

Tulpinile HIV-1 izolate, cu sensibilitate redusă la tenofovir alafenamidă exprimau o mutație K65R la nivelul RT HIV-1; în plus, s-a observat tranzitoriu o mutație K70E la nivelul RT HIV-1.

La pacienți adulți netratați anterior

În analiza datelor cumulate în săptămâna 144 efectuată la pacienții netratați anterior cu antiretrovirale, care au fost tratați cu elvitegravir/cobicistat/emtricitabină/tenofovir alafenamidă (E/C/F/TAF) în studiile de fază 3 GS-US-292-0104 și GS-US-292-0111, apariția uneia sau a mai multor mutații asociate cu rezistența primară a fost observată la tulpinile HIV-1 izolate de la 12 dintre cei 866 (1,4%) pacienți tratați cu E/C/F/TAF. Printre aceste 12 tulpini HIV-1 izolate, mutațiile care au apărut au fost M184V/I (n = 11) și K65R/N (n = 2) la nivelul RT și T66T/A/I/V (n = 2), E92Q (n = 4), Q148Q/R (n = 1) și N155H (n = 2) la nivelul integrazei.

În analiza datelor cumulate în săptămâna 96 pentru pacienții tratați cu emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil (FTC/TDF) + clorhidrat de rilpivirină în studiile clinice în fază 3 TMC278-C209 și TMC278-C215, tulpinile HIV-1 izolate de la 43 de pacienți aveau o substituție de aminoacizi asociată cu rezistența la INNRT (n = 39) sau INRT (n = 41). Mutațiile asociate cu rezistența la INNRT care au apărut cel mai frecvent au fost: V90I, K101E, E138K/Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y și F227C. Prezența V90I și V189I la momentul inițial nu a afectat răspunsul. 52% dintre tulpinile de HIV-1 izolate la care a apărut rezistența în grupul de tratament cu rilpivirină au dezvoltat mutații față de INNRT și INRT concomitent, cel mai frecvent E138K și M184V. Mutațiile asociate cu rezistența la INRT care au apărut la tulpinile izolate de la 3 sau mai mulți pacienți au fost: K65R, K70E, M184V/I și K219E.

Până la săptămâna 96, mai puțini pacienți din grupul de tratament cu rilpivirină cu încărcătura virală inițială ≤ 100000 copii/ml au avut substituții asociate cu apariția rezistenței și/sau rezistență fenotipică la rilpivirină (7/288) decât pacienții cu încărcătură virală inițială > 100000 copii/ml (30/262).

La pacienți cu supresie virală

A fost identificat un pacient la care a apărut rezistența (M184M/I) în cadrul unui studiu clinic efectuat la pacienți cu supresie virală, la care s-a efectuat conversia de la o schemă de tratament conținând emtricitabină + fumarat de tenofovir disoproxil la E/C/F/TAF sub formă de comprimat cu combinație cu doze fixe (FDC) (GS-US-292-0109, n = 959).

Până în săptămâna 96, la pacienții care au trecut la Odefsey de la emtricitabină/ripivirină/fumarat de tenofovir disoproxil (FTC/RPV/TDF) sau efavirenz/emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil (EFV/FTC/TDF) (studiile GS-US-366-1216 și GS-US-366-1160, n = 754) nu a fost detectată nicio mutație asociată cu rezistența cauzată de tratament.

La pacienții infectați concomitent cu HIV și VHB

Într-un studiu clinic asupra pacienților cu supresie virologică HIV, infectați concomitent cu hepatita B cronică, care au primit E/C/F/TAF timp de 48 de săptămâni (GS-US-292-1249, n = 72), 2 pacienți s-au calificat pentru analiza rezistenței. La acești pacienți nu a fost identificată nicio substituție de aminoacizi asociată cu rezistența la vreuna dintre componentele E/C/F/TAF în HIV-1 sau VHB.

Rezistență încrucișată

Virusurile rezistente la emtricitabină, care prezintă substituția M184V/I, au demonstrat rezistență încrucișată la lamivudină, dar și-au menținut sensibilitatea la didanozină, stavudină, tenofovir și zidovudină.

Într-un grup de 67 de tulpini de laborator recombinante HIV-1 cu o mutație asociată cu rezistența la pozițiile RT asociate cu rezistența la INNRT, singurele mutații singulare asociate cu rezistența, asociate cu o pierdere a sensibilității la rilpivirină au fost K101P și Y181V/I. Substituția K103N în sine nu a determinat reducerea sensibilității la rilpivirină, dar asocierea de K103N și L100I a determinat reducerea de 7 ori a sensibilității la rilpivirină. În alt studiu, substituția Y188L a avut ca rezultat reducerea de 9 ori a sensibilității la rilpivirină pentru izolatele clinice și de 6 ori pentru mutațiile care ținesc un situs.

La pacienții cărora li s-a administrat clorhidrat de rilpivirină în asociere cu FTC/TDF în studii în fază 3 (date cumulate din TMC278-C209 și TMC278-C215), majoritatea tulpinilor HIV-1 izolate la care a apărut rezistența fenotipică la rilpivirină prezentau o rezistență încrucișată la cel puțin un alt INNRT (28/31).

Substituțiile K65R și K70E determină sensibilitate redusă la abacavir, didanozină, lamivudină, emtricitabină și tenofovir, dar păstrează sensibilitatea la zidovudină.

Date clinice

Eficacitatea clinică a Odefsey a fost stabilită în urma studiilor efectuate cu emtricitabină + tenofovir alafenamidă, la administrarea în asociere cu elvitegravir + cobicistat sub formă de comprimat E/C/F/TAF FDC, din studiile efectuate cu rilpivirină, la administrarea împreună cu FTC/TDF ca substanțe individuale sau sub formă de comprimat FTC/RPV/TDF FDC și din studiile efectuate cu Odefsey.

Scheme de tratament conținând emtricitabină + tenofovir alafenamidă

Pacienți adulți cu infecție cu HIV-1 cu supresie virală, netratați anterior

În studiul GS-US-292-0104 și studiul GS-US-292-0111, pacienții au fost tratați cu E/C/F/TAF (n = 866) sau cu elvitegravir/cobicistat/emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil (E/C/F/TDF) (n = 867) o dată pe zi, ambele administrate sub formă de comprimate FDC.

Vârsta medie a pacienților era de 36 ani (interval 18-76), 85% erau bărbați, 57% aparțineau rasei albe, 25% aparțineau rasei negre, iar 10% aparțineau rasei galbene. Valoarea medie inițială a ARN HIV-1 în plasmă era de 4,5 log₁₀ copii/ml (interval 1,3-7,0), iar 23% dintre pacienți prezentau încărcături virale

la momentul inițial > 100000 copii/ml. Numărul mediu de celule CD4+ la momentul inițial era de 427 celule/mm³ (interval 0-1360), iar 13% dintre pacienți aveau un număr de celule CD4+ < 200 celule/mm³.

În studiile GS-US-292-0104 și GS-US-292-0111, E/C/F/TAF a demonstrat o superioritate statistică cu privire la atingerea valorii ARN HIV-1 < 50 copii/ml comparativ cu E/C/F/TDF în săptămâna 144. Diferența procentuală a fost de 4,2% (ÎI 95%: 0,6% până la 7,8%). Rezultatele cumulate ale tratamentului până la 48 și 144 săptămâni sunt prezentate în Tabelul 3.

În studiul GS-US-292-0109, eficacitatea și siguranța conversiei fie de la EFV/FTC/TDF, FTC/TDF plus atazanavir (potențat cu cobicistat sau ritonavir), fie de la E/C/F/TDF, la E/C/F/TAF FDC, au fost evaluate în cadrul unui studiu randomizat, în regim deschis, efectuat la adulți cu infecție cu HIV-1, cu supresie virală (ARN HIV-1 < 50 copii/ml) (la n = 959 s-a efectuat conversia la E/C/F/TAF, la n = 477 s-a menținut schema de tratament inițială [SBR]). Vârsta medie a pacienților era de 41 ani (interval 21-77), 89% erau bărbați, 67% aparțineau rasei albe și 19% aparțineau rasei negre. Numărul mediu de celule CD4+ la momentul inițial era de 697 celule/mm³ (interval 79-1951).

În studiul GS-US-292-0109, conversia de la o schemă de tratament pe bază de fumarat de tenofovir disoproxil la E/C/F/TAF a prezentat superioritate din punct de vedere al valorii ARN HIV-1 < 50 copii/ml comparativ cu menținerea schemei de tratament inițiale. Rezultatele cumulate ale tratamentului până la 48 săptămâni sunt prezentate în Tabelul 3.

Tabelul 3: Rezultatele virusologice ale studiilor GS-US-292-0104, GS-US-292-0111 în săptămâna 48 și săptămâna 144^a, și GS-US-292-0109 în săptămâna 48^a

	Adulți netratați anterior în studiile GS-US-292-0104 și GS-US-292-0111 ^b				Adulți cu supresie virală GS-US-292-0109	
	Săptămâna 48		Săptămâna 144		Săptămâna 48	
	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)	Schema de tratament inițială (n = 477)
ARN HIV-1 < 50 copii/ml	92%	90%	84%	80%	97%	93%
Diferența între tratamente	2,0% (ÎI 95%: între -0,7% și 4,7%)		4,2% (ÎI 95%: între 0,6% și 7,8%)		4,1% (ÎI 95%: 1,6% până la 6,7%, p < 0,001 ^c)	
ARN HIV-1 ≥ 50 copii/ml^d	4%	4%	5%	4%	1%	1%
Fără date virusologice la intervalul de evaluare pentru săptămâna 48 sau 144	4%	6%	11%	16%	2%	6%
Întreruperea medicamentului de studiu din cauza EA sau decesului ^e	1%	2%	1%	3%	1%	1%
Întreruperea medicamentului de studiu din alte motive și ultima valoare disponibilă a ARN HIV-1 < 50 copii/ml ^f	2%	4%	9%	11%	1%	4%

	Adulți netratați anterior în studiile GS-US-292-0104 și GS-US-292-0111 ^b				Adulți cu supresie virală GS-US-292-0109	
	Săptămâna 48		Săptămâna 144		Săptămâna 48	
	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)	Schema de tratament inițială (n = 477)
Absența datelor în intervalul de evaluare, însă urmând tratament cu medicamentul de studiu	1%	< 1%	1%	1%	0%	< 1%
ARN HIV-1 < 20 copii/ml	84%	84%	81%	76%		
Diferența între tratamente	0,4% (II 95%: între -3,0% și 3,8%)		5,4% (II 95%: între 1,5% și 9,2%)			
Proporția (%) de pacienți cu ARN HIV-1 < 50 copii/ml în funcție de schema de tratament anterioară^d						
EFV/FTC/TDF					96%	90%
FTC/TDF plus atazanavir potențat					97%	92%
E/C/F/TDF					98%	97%

- a Intervalul de evaluare pentru săptămâna 48 a fost cuprins între ziua 294 și ziua 377 (inclusiv); intervalul de evaluare pentru săptămâna 144 a fost cuprins între ziua 966 și ziua 1.049 (inclusiv).
- b În ambele studii, pacienții au fost stratificați în funcție de valoarea inițială a ARN HIV-1 (≤ 100000 copii/ml, > 100000 copii/ml până la ≤ 400000 copii/ml, sau > 400000 copii/ml), de numărul de celule CD4+ (< 50 celule/ μ l, 50-199 celule/ μ l, sau ≥ 200 celule/ μ l), și în funcție de regiune (SUA sau din afara SUA).
- c Valoarea p pentru testul de superioritate de comparare a procentelor de succes virusologic a provenit de la testul CMH (Cochran-Mantel-Haenszel) stratificat în funcție de schema de tratament anterioară (EFV/FTC/TDF, FTC/TDF plus atazanavir potențat, sau E/C/F/TDF).
- d Include pacienții care aveau ≥ 50 copii/ml în intervalul de evaluare pentru săptămâna 48 sau săptămâna 144, pacienții care au întrerupt mai devreme din cauza absenței sau pierderii eficacității, pacienții care au întrerupt din alte motive decât un eveniment advers (EA), deces sau absența sau pierderea eficacității, iar la momentul întreruperii aveau o încărcătură virală ≥ 50 copii/ml.
- e Include pacienții care au întrerupt din cauza unui EA sau decesului în orice moment, din ziua 1 a studiului până la intervalul de evaluare, dacă acest lucru a condus la absența datelor virusologice cu privire la tratament în timpul intervalului de evaluare.
- f Include pacienții care au întrerupt din alte motive decât un EA, deces sau absența sau pierderea eficacității, de exemplu retragerea consimțământului, pierduți din monitorizare etc.

În studiile GS-US-292-0104 și GS-US-292-0111, rata de succes virusologic a fost similară la subgrupurile de pacienți (vârstă, sex, rasă, valoare inițială a ARN HIV-1 sau număr de celule CD4+ la momentul inițial).

Creșterea medie față de valoarea inițială a numărului de celule CD4+ a fost de 230 de celule/mm³ la pacienții tratați cu E/C/F/TAF și de 211 celule/mm³ la pacienții tratați cu E/C/F/TDF ($p = 0,024$), la săptămâna 48, precum și de 326 celule/mm³ la pacienții tratați cu E/C/F/TAF și de 305 celule/mm³ la pacienții tratați cu E/C/F/TDF ($p = 0,06$), la săptămâna 144.

Scheme de tratament cu rilpivirină

Pacienți adulți cu infecție cu HIV-1 netratați anterior

Eficacitatea rilpivirinei se bazează pe analizele datelor la 96 de săptămâni, provenite din două studii randomizate, în regim dublu orb, controlate, efectuate la pacienți netratați anterior (TMC278-C209 și subgrupul de tratament cu emtricitabină + fumarat de tenofovir disoproxil al TMC278-C215).

În analiza datelor cumulate pentru TMC278-C209 și TMC278-C215 la 1.096 de pacienți la care s-a administrat o schemă de fond (BR) cu FTC/TDF, caracteristicile demografice și la momentul inițial au fost echilibrate între grupurile de tratament cu rilpivirină și efavirenz (EFV). Vârsta mediană a fost de 36 de ani, 78% erau bărbați, 62% aparțineau rasei albe și 24% aparțineau rasei negre. Valoarea plasmatică mediană a ARN HIV-1 a fost 5,0 log₁₀ copii/ml și numărul median de celule CD4+ a fost de 255 celule/mm³.

Răspunsul global și o analiză de subgrup a răspunsului virusologic (< 50 ARN HIV-1 copii/ml) la 48 de săptămâni și 96 de săptămâni și eșecul virusologic în funcție de valoarea inițială a încărcăturii virale (date cumulate din cele două studii clinice în fază 3, TMC278-C209 și TMC278-C215, pentru pacienții cărora li s-a administrat FTC/TDF BR) sunt prezentate în Tabelul 4.

Tabelul 4: Rezultatele virusologice ale tratamentului randomizat din studiile TMC278-C209 și TMC278-C215 (date cumulate pentru pacienți tratați cu clorhidrat de rilpivirină sau efavirenz în asociere cu FTC/TDF) la săptămâna 48 (principal) și săptămâna 96

	RPV + FTC/TDF (n = 550)	EFV + FTC/TDF (n = 546)	RPV + FTC/TDF (n = 550)	EFV + FTC/TDF (n = 546)
	Săptămâna 48		Săptămâna 96	
Răspunsul global (ARN HIV-1 < 50 copii/ml (TLOVR^a))^b	83,5% (459/550)	82,4% (450/546)	76,9% (423/550)	77,3% (422/546)
În funcție de valoarea inițială a încărcăturii virale (copii/ml)				
≤ 100000	89,6% (258/288)	84,8% (217/256)	83,7% (241/288)	80,8% (206/255)
> 100000	76,7% (201/262)	80,3% (233/290)	69,5% (182/262)	74,2% (216/291)
Fără răspuns				
Eșec virusologic (toți pacienții)	9,5% (52/550)	4,2% (23/546)	11,5% (63/550) ^c	5,1% (28/546) ^d
În funcție de valoarea inițială a încărcăturii virale (copii/ml)				
≤ 100000	4,2% (12/288)	2,3% (6/256)	5,9% (17/288)	2,4% (6/255)
> 100000	15,3% (40/262)	5,9% (17/290)	17,6% (46/262)	7,6% (22/291)
Deces	0	0,2% (1/546)	0	0,7% (4/546)
Înterupere din cauza unui eveniment advers (EA)	2,2% (12/550)	7,1% (39/546)	3,6% (20/550)	8,1% (44/546)
Înterupere din alte motive decât EA ^e	4,9% (27/550)	6,0% (33/546)	8% (44/550)	8,8% (48/546)

EFV = efavirenz; RPV = rilpivirină

- ITT TLOVR = Timpul în cadrul populației cu intenție de tratament până la pierderea răspunsului virologic.
- Diferența între ratele de răspuns la săptămâna 48 este de 1% (interval de încredere 95% între -3% și 6%) utilizând o aproximare normală.
- Au existat 17 eșecuri virusologice noi între analiza principală de la săptămâna 48 și săptămâna 96 (6 pacienți cu încărcătura virală inițială ≤ 100000 copii/ml și 11 pacienți cu încărcătura virală inițială > 100000 copii/ml). De asemenea, au existat reclasificări în analiza principală din săptămâna 48, cea mai frecventă fiind reclasificarea de la eșec virusologic la întrerupere din alte motive decât un eveniment advers.
- Au existat 10 eșecuri virusologice noi între analiza principală de la săptămâna 48 și săptămâna 96 (3 pacienți cu încărcătura virală inițială ≤ 100000 copii/ml și 7 pacienți cu încărcătura virală inițială > 100000 copii/ml). De asemenea, au existat reclasificări în analiza principală din săptămâna 48, cea mai frecventă fiind reclasificarea de la eșec virusologic la întrerupere din alte motive decât un eveniment advers.
- de exemplu pierduți din monitorizare, absența complianței, retragerea consimțământului.

Tratamentul cu FTC/TDF + clorhidrat de rilpivirină nu a obținut rezultate inferioare pentru ARN HIV-1 < 50 copii/ml în comparație cu tratamentul FTC/TDF + efavirenz.

Schema de tratament cu Odefsey

Pacienții adulți infectați cu HIV-1 cu supresie virală

În cadrul studiului GS-US-366-1216, eficacitatea și siguranța trecerii de la FTC/RPV/TDF la Odefsey au fost evaluate în cadrul unui studiu randomizat, dublu orb, la pacienții adulți infectați cu HIV-1, cu

supresie virală. Pacienții aveau o medie de vârstă de 45 de ani (variind între 23 și 72), 90% fiind bărbați, 75% fiind albi, iar 19% fiind negri. Numărul de celule CD4+ la nivelul de bază mediu a fost de 709 celule/mm³ (variație 104-2527).

În cadrul studiului GS-US-366-1160, eficacitatea și siguranța trecerii de la EFV/FTC/TDF la Odefsey au fost evaluate în cadrul unui studiu randomizat, dublu orb, la pacienții adulți infectați cu HIV-1. Pacienții aveau o medie de vârstă de 48 de ani (variind între 19 și 76), 87% fiind bărbați, 67% fiind albi, iar 27% fiind negri. Numărul de celule CD4+ la nivelul de bază mediu a fost de 700 de celule/mm³ (variație: 140-1862).

Rezultatele tratamentelor efectuate în cadrul studiilor GS-US-366-1216 și GS-US-366-1160 sunt prezentate în Tabelul 5.

Tabelul 5: Rezultatele virusologice ale studiilor GS-US-366-1216 și GS-US-366-1160 în săptămânile 48^a și 96^b

	GS-US-366-1216				GS-US-366-1160			
	Săptămâna 48		Săptămâna 96		Săptămâna 48		Săptămâna 96	
	ODE (n = 316)	FTC/ RPV/ TDF (n = 313) ^c	ODE (n = 316)	FTC/ RPV/ TDF (n = 313) ^c	ODE (n = 438)	EFV/ FTC/TDF (n = 437)	ODE (n = 438)	EFV/ FTC/ TDF (n = 437)
HIV-1 ARN < 50 copii/mL	94%	94%	89%	88%	90%	92%	85%	85%
Diferență de tratament	-0,3% (II 95%: -4,2% până la 3,7%)		0,7% (II 95%: -4,3% până la 5,8%)		-2,0% (II 95%: -5,9% până la 1,8%)		0% (II 95%: -4,8% până la 4,8%)	
HIV-1 ARN ≥ 50 copii/mL^d	1%	0%	1%	1%	1%	1%	1%	1%
Niciun fel de date virusologice în fereastra săptămânii 48 sau 96	6%	6%	10%	11%	9%	7%	14%	14%
Întrerupere administrare medicament studiat din cauza AE sau decesului și ultimul disponibil HIV-1 ARN < 50 copii/mL	2%	1%	2%	3%	3%	1%	4%	3%
Întrerupere administrare medicament studiat din alte motive și ultimul disponibil HIV-1 ARN < 50 copii/mL ^e	4%	4%	8%	8%	5%	5%	10%	11%
Date lipsă în cursul ferestrei, dar pe medicamentul studiat	< 1%	1%	1%	0	1%	1%	< 1%	0

ODE = Odefsey

a Fereastra săptămânii 48 s-a desfășurat între ziua 295 și 378 (inclusiv).

- b Fereastra săptămânii 96 s-a desfășurat între ziua 631 și 714 (inclusiv).
- c Un pacient care nu a fost pe FTC/RPV/TDF anterior selecției a fost exclus din analiză.
- d Include pacienții care aveau ≥ 50 copii/ml în fereastra săptămânii 48 sau a săptămânii 96; pacienții care au întrerupt tratamentul mai devreme din cauza lipsei sau pierderii eficacității; pacienții care au întrerupt din alte motive decât lipsa sau pierderea eficacității, iar la data întreruperii au avut o valoare virală ≥ 50 copii/ml.
- e Include pacienții care au întrerupt din alte motive decât un efect advers (EA), moarte sau lipsa sau pierderea eficacității; de exemplu, retragerea consimțământului, pierderea din monitorizare etc.

În săptămâna 96, trecerea la Odefsey a fost neinferioară în menținerea HIV-1 ARN < 50 copii/ml când a fost comparat la pacienții care au rămas pe FTC/RPV/TDF sau pe EFV/FTC/TDF în studiile respective.

În cadrul studiului GS-US-366-1216, deviația medie de la nivelul de bază în numărul de celule CD4+ în săptămâna 96 a fost de 12 celule/mm³ la pacienții care au trecut la Odefsey și 16 celule/mm³ la aceia care au rămas pe FTC/RPV/TDF. În cadrul studiului GS-US-366-1160, deviația medie de la nivelul de bază al numărului de celule CD4+ în săptămâna 96 a fost de 12 celule/mm³ la pacienții care au trecut la Odefsey și de 6 celule/mm³ la aceia care au rămas pe EFV/FTC/TDF.

Pacienți adulți cu infecție cu HIV-1, cu insuficiență renală ușoară până la moderată

În studiul GS-US-292-0112, eficacitatea și siguranța comprimatului E/C/F/TAF FDC au fost evaluate într-un studiu clinic în regim deschis la 242 de pacienți cu infecție cu HIV-1, cu supresie virală, cu insuficiență renală ușoară până la moderată (RFGe_{CG}: 30-69 ml/min).

Vârsta medie era de 58 ani (interval: 24-82), 63 pacienți (26%) având vârsta ≥ 65 ani. 79% dintre pacienți erau bărbați, 63% aparțineau rasei albe, 18% aparțineau rasei negre și 14% aparțineau rasei galbene. 35% dintre pacienți au urmat o schemă de tratament care nu conținea fumarat de tenofovir disoproxil. La momentul inițial, RFGe_{CG} mediană a fost de 56 ml/min și 33% din pacienți au avut o valoare RFGe_{CG} cuprinsă între 30 și 49 ml/min. Numărul mediu de celule CD4+ la momentul inițial era de 664 celule/mm³ (interval 126-1813).

La săptămâna 144, la 83,1% dintre pacienți (197/237 pacienți) s-a menținut o valoare ARN HIV-1 < 50 copii/ml după efectuarea conversiei la comprimatul de E/C/F/TAF FDC.

În studiul GS-US-292-1825, eficacitatea și siguranța E/C/F/TAF au fost evaluate într-un studiu clinic cu un singur braț, în regim deschis, în care 55 adulți infectați cu HIV-1, cu boală renală în stadiu terminal (RFGe_{CG} < 15 ml/minut), care efectuează în mod cronic ședințe de hemodializă timp de cel puțin 6 luni înainte de efectuarea conversiei la E/C/F/TAF comprimat cu combinație cu doze fixe. Pacienții au prezentat supresie virală (ARN HIV-1 < 50 copii/ml) timp de cel puțin 6 luni înainte de conversie.

Vârsta medie a fost de 48 ani (interval 23-64). Șaptezeci și șase la sută dintre participanți au fost bărbați, 82% au fost de rasă neagră și 18% au fost caucazieni. Cincisprezece la sută dintre pacienți s-au identificat ca hispanici/latino-americani. Numărul mediu al celulelor CD4+ la momentul inițial a fost de 545 celule/mm³ (interval 205-1473). În săptămâna 48, 81,8% (45/55 pacienți) au menținut ARN HIV-1 < 50 copii/ml după conversia la E/C/F/TAF. Nu au existat modificări semnificative din punct de vedere clinic ale analizelor de laborator privind lipidele în condiții de repaus alimentar la pacienții care au efectuat conversia.

Pacienți infectați concomitent cu HIV și VHB

În Studiul în regim deschis GS-US-292-1249 asupra pacienților adulți infectați concomitent cu HIV-1 și hepatita B cronică, au fost evaluate eficiența și siguranța E/C/F/TAF. Șaizeci și nouă din cei 72 de pacienți erau dinainte pe terapie antiretrovirală cu TDF. La începutul tratamentului cu E/C/F/TAF, cei 72 de pacienți au fost supuși unei supresii HIV (ARN HIV-1 < 50 copii/mL) timp de cel puțin 6 luni cu sau fără supresie de ADN VHB și aveau funcția renală compensată. Pacienții aveau vârsta medie de 50 de ani (interval: 28-67), 92% erau de sex masculin, 69% erau caucazieni, 18% erau de rasă neagră, iar 10% erau asiatici. Numărul mediu de celule CD4+ la momentul inițial era de 636 celule/mm³ (interval: 263-1498). Optzeci și șase la sută dintre pacienți (62/72) au fost supuși unei supresii VHB (ADN VHB < 29 IU/mL) și 42% (30/72) au avut un rezultate AgHBe pozitive la momentul inițial.

Dintre pacienții cu rezultat AgHBe pozitiv la momentul inițial, 1/30 (3,3%) a obținut seroconversia la anti-HBe în săptămâna 48. Dintre pacienții cu rezultat AgHbs pozitiv la momentul inițial, 3/70 (4,3%) au obținut seroconversia la anti-HBs în săptămâna 48.

În săptămâna 48, 92% din pacienți (66/72) și-au menținut valoarea ARN HIV-1 < 50 copii/mL după trecerea la E/C/F/TAF. Schimbarea medie față de momentul inițial al numărului de celule CD4+ în săptămâna 48 a fost de -2 celule/mm³. Nouăzeci și doi la sută (66/72 de pacienți) au avut un ADN VHB < 29 IU/mL prin intermediul unei analize statistice care a inclus și datele lipsă = eșec, în săptămâna 48. Dintre cei 62 de pacienți care au fost supuși unei supresii VHB la momentul inițial, 59 au rămas sub supresie, iar 3 au avut date lipsă. Dintre cei 10 pacienți care nu au fost supuși supresiei VHB la momentul inițial (ADN VHB ≥ 29 IU/mL), 7 au fost suprimați, 2 au rămas în stare detectabilă, iar 1 a avut date lipsă. Normalizarea alanin aminotransferazei (ALT) a fost obținută pentru 40% (4/10) dintre pacienții cu ALT mai mare decât limita superioară normală (ULN) la momentul inițial.

Exista date clinice limitate privind utilizarea de E/C/F/TAF asupra pacienților infectați concomitent cu HIV/VHB netratați anterior.

Modificări ale analizelor privind densitatea minerală osoasă

În studiile efectuate la pacienți adulți netratați anterior, E/C/F/TAF a fost asociat cu scăderi mai mici ale densității minerale osoase (DMO) comparativ cu E/C/F/TDF, după 144 săptămâni de tratament, conform măsurării prin absorptiometrie duală cu raze X (DXA) la nivelul șoldului (modificarea medie: -0,8% față de -3,4%, p < 0,001) și coloanei vertebrale lombare (modificarea medie: -0,9% față de -3,0%, p < 0,001).

S-au observat mici îmbunătățiri ale DMO în săptămâna 48 după efectuarea conversiei la E/C/F/TAF în comparație cu menținerea schemei de tratament cu fumarat de tenofovir disoproxil.

În cadrul studiilor cu Odefsey efectuate asupra pacienților adulți cu supresie virală, creșterile în DMO au fost observate la 96 de săptămâni după trecerea la Odefsey prin comparație cu modificările minime cu menținerea FTC/RPV/TDF sau EFV/FTC/TDF la nivelul șoldului (deviația medie 1,6% pentru Odefsey comparativ cu -0,6% pentru FTC/RPV/TDF, p<0,001; 1,8% pentru Odefsey comparativ cu -0,6% pentru EFV/FTC/TDF, p<0,001) și la nivelul coloanei vertebrale (deviația medie 2,0% pentru Odefsey vs. -0,3% pentru FTC/RPV/TDF, p<0,001; 1,7% pentru Odefsey comparativ cu 0,1% pentru EFV/FTC/TDF, p<0,001).

Modificări ale analizelor privind funcția renală

În studiile efectuate la pacienți adulți netratați anterior, E/C/F/TAF a influențat într-o măsură mai mică parametrii de siguranță renală (măsurați după 144 săptămâni de tratament prin RFG_{GeCG}, și raportul proteine – creatinină în urină [UPCR] și după 96 săptămâni de tratament prin raportul albumină – creatinină în urină [UACR]) comparativ cu E/C/F/TDF, după 96 săptămâni de tratament. După 144 săptămâni de tratament, nici un subiect nu a întrerupt E/C/F/TAF din cauza unei reacții adverse renale cauzate de tratament, comparativ cu 12 subiecți care au întrerupt E/C/F/TDF (p < 0,001). În cadrul studiilor efectuate asupra pacienților cu supresie virală, în cele 96 de săptămâni de tratament au existat modificări minime sau scăderi ale albuminuriei (UACR) la pacienții tratați cu Odefsey prin comparație cu creșterile de la nivelul de bază la pacienții care au rămas pe FTC/RPV/TDF sau EFV/FTC/TDF. A se vedea și pct. 4.4.

Copii și adolescenți

Schema de tratament cu emtricitabină + tenofovir alafenamidă

În studiul GS-US-292-0106, eficacitatea, siguranța și farmacocinetica comprimatului E/C/F/TAF FDC au fost evaluate într-un studiu în regim deschis, efectuat la 50 de pacienți adolescenți cu infecție cu HIV-1, netratați anterior. Pacienții aveau vârsta medie de 15 ani (interval: 12-17), iar 56% erau de sex feminin, 12% aparțineau rasei galbene și 88% aparțineau rasei negre. La momentul inițial, valoarea plasmatică mediană a ARN HIV-1 era de 4,7 log₁₀ copii/ml, numărul median de celule CD4+

era de 456 celule/mm³ (interval: 95-1110), iar numărul median de celule CD4+% era de 23% (interval: 7-45). Cumulat, 22% dintre pacienți aveau o valoare plasmatică la momentul inițial a ARN HIV-1 > 100000 copii/ml.

La săptămâna 48, la 92% (46/50) dintre pacienți s-a obținut o valoare ARN HIV-1 < 50 copii/ml, similară cu ratele de răspuns la adulții cu infecție cu HIV-1, netratați anterior. Nu a fost detectată apariția rezistenței la E/C/F/TAF până la săptămâna 48.

Schema de tratament cu rilpivirină

Farmacocinetica, siguranța, tolerabilitatea și eficacitatea rilpivirinei 25 mg o dată pe zi, în asociere cu o schemă de fond selectată de investigator, conținând două INRT, au fost evaluate în studiul TMC278-C213, un studiu în regim deschis, cu un singur grup, de fază 2, la pacienți copii și adolescenți cu infecție cu HIV-1, netratați anterior, cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani și greutatea de cel puțin 32 kg. Durata mediană de expunere a pacienților a fost de 63,5 săptămâni.

Treizeci și șase de pacienți aveau vârsta mediană de 14,5 ani, 55,6% erau de sex feminin, 88,9% aparțineau rasei negre și 11,1% aparțineau rasei galbene. Valoarea plasmatică mediană la momentul inițial a ARN HIV-1 a fost 4,8 log₁₀ copii/ml și numărul median de celule CD4+ la momentul inițial a fost de 414 celule/mm³. Proportia de pacienți cu o valoare ARN HIV-1 < 50 copii/ml la săptămâna 48 (TLOVR) a fost de 72,2% (26/36). Asocierea de INRT utilizată cel mai frecvent împreună cu rilpivirina a fost FTC/TDF (24 de subiecți [66,7%]).

Proportia pacienților la care s-a obținut un răspuns a fost mai mare la subiecții cu o încărcătură virală inițială ≤ 100000 copii/ml (78,6%, 22/28) în comparație cu cei cu o încărcătură virală inițială > 100000 copii/ml (50,0%, 4/8). Proportia de eșecuri virusologice a fost de 22,2% (8/36).

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Odefsey la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul infecției cu HIV-1 la om (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Sarcina

Rilpivirina (unul dintre compușii Odefsey) în combinație cu un tratament de fond a fost evaluată în cadrul studiului TMC114HIV3015 la 19 femei însărcinate în timpul trimestrelor 2 și 3 și după naștere. Datele farmacocinetice demonstrează că expunerea totală (ASC) la rilpivirină ca parte dintr-un regim antiretroviral a fost cu aproximativ 30% mai redusă în timpul sarcinii comparativ cu cea de după naștere (6-12 săptămâni). Răspunsul virusologic a fost în general menținut pe parcursul studiului: din 12 pacienți care au finalizat studiul, 10 pacienți au fost în supresie la sfârșitul acestuia. La ceilalți 2 pacienți a fost observată o încărcătură virală crescută numai după naștere, iar pentru cel puțin 1 pacient, aceasta se datora unei aderențe suboptime suspectate. Nu a avut loc nicio transmisie de la mamă la copil pentru toți cei 10 copii născuți de mamele care au finalizat studiul și pentru care statusul HIV era disponibil. Rilpivirina a fost bine tolerată în timpul sarcinii și după naștere. Nu au existat manifestări noi privind siguranța comparativ cu profilul de siguranță cunoscut al produsului rilpivirină pentru adulții infectați cu HIV-1 (vezi pct. 4.4 și 5.2).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Odefsey: Expunerile la emtricitabină și tenofovir alafenamidă au fost bioechivalente la compararea unui comprimat filmat Odefsey 200/25/25 mg cu comprimatul cu combinație cu doze fixe de elvitegravir/cobicistat/emtricitabină/tenofovir alafenamidă (150/150/200/10 mg) după administrarea unei doze unice la subiecți sănătoși (n = 82) după consumul de alimente. Expunerile la rilpivirină a fost bioechivalente la compararea Odefsey 200/25/25 mg cu un comprimat filmat de rilpivirină (clorhidrat) 25 mg după administrarea unei doze unice la subiecți sănătoși (n = 95) după consumul de alimente.

Emtricitabina se absoarbe rapid și extensiv în urma administrării orale, concentrațiile plasmatice maxime fiind atinse la 1 până la 2 ore după administrarea dozei. În urma administrării orale a mai multor doze de emtricitabină la 20 subiecți cu infecție cu HIV-1, aria (media ± AS) de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp pentru un interval de 24 ore între doze (ASC) a fost de $10,0 \pm 3,1$ ore• $\mu\text{g}/\text{ml}$. Valoarea medie a concentrației plasmatice minime la starea de echilibru după 24 ore de la administrarea dozei a fost egală sau mai mare decât valoarea medie *in vitro* a CI_{90} pentru activitatea anti-HIV-1. Biodisponibilitatea absolută a emtricitabinei a fost estimată a fi de 93% în cazul administrării de capsule de 200 mg. Expunerea sistemică la emtricitabină nu a fost afectată atunci când emtricitabina a fost administrată împreună cu alimente.

După administrarea orală, concentrația plasmatică maximă de rilpivirină este atinsă în general în decurs de 4 până la 5 ore. Biodisponibilitatea absolută a rilpivirinei este necunoscută. Comparativ cu condițiile de repaus alimentar, administrarea Odefsey cu alimente la subiecții adulți sănătoși a condus la creșterea expunerii la rilpivirină (ASC) cu 13-72%.

Tenofovir alafenamida se absoarbe rapid și extensiv în urma administrării orale, concentrațiile plasmatice maxime fiind atinse la 15 până la 45 de minute după administrarea dozei. Comparativ cu condițiile de repaus alimentar, administrarea Odefsey cu alimente la subiecții adulți sănătoși a condus la creșterea expunerii la tenofovir alafenamidă (ASC) cu 45-53%.

Se recomandă ca Odefsey să fie administrat împreună cu alimente.

Distribuție

Legarea *in vitro* a emtricitabinei de proteinele plasmatice umane a fost < 4% și nu a depins de concentrația de emtricitabină, pentru concentrații cuprinse între 0,02 și 200 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

Legarea *in vitro* a rilpivirinei de proteinele plasmatice umane este de aproximativ 99,7%, în principal de albumină.

Legarea *in vitro* a tenofovirului de proteinele plasmatice umane este < 0,7% și nu depinde de concentrație pentru concentrații cuprinse între 0,01 și 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Legarea *ex vivo* a tenofovirului de proteinele plasmatice umane în probele recoltate în timpul studiilor clinice a fost de aproximativ 80%.

Metabolizare

Metabolizarea emtricitabinei include oxidarea grupării tiol, cu formarea de 3'-sulfoxid diastereomeri (aproximativ 9% din doză), și conjugarea cu acidul glucuronic, cu formarea de 2'-O-glucuronidă (aproximativ 4% din doză). Emtricitabina nu a inhibat *in vitro* metabolizarea medicamentului mediată de vreuna dintre izoformele majore ale citocromului uman implicate în metabolizarea medicamentului. De asemenea, emtricitabina nu a inhibat uridin-5'-difosfoglucuronil transferaza (UGT), enzima responsabilă de glucuronoconjugare.

Experimentele *in vitro* indică metabolizarea oxidativă a clorhidratului de rilpivirină, mediată în principal de sistemul CYP3A.

Metabolizarea constituie o cale majoră de eliminare pentru tenofovir alafenamidă la om, reprezentând > 80% dintr-o doză administrată pe cale orală. Studiile *in vitro* au demonstrat că tenofovir alafenamida este metabolizată în tenofovir (metabolitul major) prin intermediul catepsinei A la nivelul CMSP (inclusiv limfocite și alte celule țintă ale HIV) și al macrofagelor și prin intermediul carboxilesterazei-1 la nivelul hepatocitelor. *In vivo*, tenofovir alafenamida este hidrolizată în interiorul celulelor formând tenofovir (metabolitul major), care este fosforilat în metabolitul activ difosfat de tenofovir. În studiile clinice la om, o doză orală de 10 mg de tenofovir alafenamidă (administrată cu emtricitabină, elvitegravir și cobicistat) a determinat concentrații de difosfat de tenofovir > 4 ori mai crescute la nivelul CMSP și concentrații cu > 90% mai scăzute de tenofovir în plasmă comparativ cu o doză orală de 245 mg de tenofovir disoproxil (sub formă de fumarat) (administrat cu emtricitabină, elvitegravir și cobicistat).

In vitro, tenofovir alafenamida nu este metabolizată prin intermediul CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 sau CYP2D6. Tenofovir alafenamida este minim metabolizată prin intermediul CYP3A4. În urma administrării concomitente cu efavirenz, un medicament probă, inductor moderat al CYP3A, expunerea la tenofovir alafenamidă nu a fost afectată în mod semnificativ. În urma administrării de tenofovir alafenamidă, radioactivitatea plasmatică [¹⁴C] a evidențiat un profil dependent de timp, în care tenofovir alafenamida a fost elementul cel mai abundent în primele câteva ore, iar acidul uric în perioada rămasă.

Eliminare

Emtricitabina este în principal excretată prin rinichi; întreaga doză administrată se regăsește în urină (aproximativ 86%) și fecale (aproximativ 14%). Treisprezece la sută din doza de emtricitabină a fost regăsită în urină sub forma a trei metaboliți. Clearance-ul sistemic al emtricitabinei a fost în medie de 307 ml/minut. După administrarea orală, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al emtricitabinei este de aproximativ 10 ore.

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al rilpivirinei este de aproximativ 45 de ore. După administrarea orală a unei singure doze de [¹⁴C]-rilpivirină, în medie 85% și 6,1% din radioactivitate au fost regăsite în fecale și respectiv în urină. În fecale, rilpivirina nemodificată a reprezentat în medie 25% din doza administrată. În urină au fost detectate doar cantități foarte mici de rilpivirină sub formă nemodificată (< 1% din doză).

Excreția renală a tenofovir alafenamidei reprezintă o cale minoră, < 1% din doză fiind eliminată în urină. Tenofovir alafenamida este eliminată în principal în urma metabolizării în tenofovir. Tenofovirul este eliminat renal, atât prin filtrare glomerulară, cât și prin secreție tubulară activă.

Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

Vârstă, sex și origine etnică

Nu s-au identificat diferențe farmacocinetice relevante, dependente de vârstă, sex sau origine etnică pentru emtricitabină, rilpivirină sau tenofovir alafenamidă.

Copii și adolescenți

Farmacocinetica rilpivirinei la pacienții copii și adolescenți cu infecție cu HIV-1, netratați anterior, cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani, cărora li s-a administrat rilpivirină 25 mg o dată pe zi a fost comparabilă cu cea de la adulții cu infecție cu HIV-1, netratați anterior, cărora li s-a administrat rilpivirină 25 mg o dată pe zi. Greutatea corporală nu a avut niciun efect asupra farmacocineticii rilpivirinei la pacienții copii și adolescenți din studiul C213 (între 33 și 93 kg), similar cu cea observată la adulți. Farmacocinetica rilpivirinei la pacienții copii cu vârsta < 12 ani este în curs de evaluare.

Expunerile la emtricitabină și tenofovir alafenamidă administrate cu elvitegravir + cobicistat atinse la 24 pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani au fost similare cu expunerile atinse la adulți netratați anterior (Tabelul 6).

Tabelul 6: Farmacocinetica emtricitabinei și tenofovir alafenamidei la adolescenți și adulți netratați anterior cu medicamente antiretrovirale

	Adolescenți			Adulți		
	Emtricitabină + tenofovir alafenamidă			Emtricitabină + tenofovir alafenamidă		
	FTC ^a	TAF ^b	TFV ^b	FTC ^a	TAF ^c	TFV ^c
ASC _{tau} (ng•h/ml)	14424,4 (23,9)	242,8 (57,8)	275,8 (18,4)	11714,1 (16,6)	206,4 (71,8)	292,6 (27,4)
C _{max} (ng/ml)	2265,0 (22,5)	121,7 (46,2)	14,6 (20,0)	2056,3 (20,2)	162,2 (51,1)	15,2 (26,1)
C _{tau} (ng/ml)	102,4 (38,9) ^b	N/C	10,0 (19,6)	95,2 (46,7)	N/C	10,6 (28,5)

FTC = emtricitabină; TAF = tenofovir alafenamidă; TFV = tenofovir, N/C = nu este cazul

Datele sunt prezentate ca medie (%CV).

a n = 24 adolescenți (GS-US-292-0106); n = 19 adulți (GS-US-292-0102).

b n = 23 adolescenți (GS-US-292-0106, analiza FC populațională).

c n = 539 (TAF) sau 841 (TFV) adulți (GS-US-292-0111 și GS-US-292-0104, analiza de FC populațională).

Insuficiență renală

Nu s-au observat diferențe relevante din punct de vedere clinic pentru farmacocinetica tenofovir alafenamidei sau tenofovirului între subiecții sănătoși și pacienții cu insuficiență renală severă (valoarea estimată a Cl_{Cr} ≥ 15 ml/min și < 30 ml/minut) într-un studiu de Fază 1 efectuat cu tenofovir alafenamidă. Într-un studiu de Fază 1 separat, efectuat cu emtricitabină în monoterapie, expunerea sistemică medie la emtricitabină a fost mai crescută la pacienții cu insuficiență renală severă (valoarea estimată a Cl_{Cr} < 30 ml/min) (33,7 μg•oră/ml) comparativ cu subiecții cu funcție renală normală (11,8 μg•oră/ml). Siguranța emtricitabinei + tenofovir alafenamidă nu a fost stabilită la pacienții cu insuficiență renală severă (valoarea estimată a Cl_{Cr} ≥ 15 ml/minut și < 30 ml/minut).

Expunerile la emtricitabină și tenofovir la 12 pacienți cu boală renală în stadiu terminal (valoarea estimată a Cl_{Cr} < 15 ml/minut) care efectuează în mod cronic ședințe de hemodializă, care au primit emtricitabină + tenofovir alafenamidă în asociere cu elvitegravir + cobicistat sub formă de comprimat cu combinație cu doze fixe (E/C/F/TAF) în studiul GS-US-292-1825, au fost semnificativ mai crescute comparativ cu pacienții cu funcție renală normală. Nu au fost observate diferențe semnificative din punct de vedere clinic privind farmacocinetica tenofovir alafenamidei la pacienții cu boală renală în stadiu terminal care efectuează în mod cronic ședințe de hemodializă, comparativ cu cei cu funcție renală normală. Nu au fost identificate probleme noi de siguranță la pacienții cu boală renală în stadiu terminal care efectuează în mod cronic ședințe de hemodializă cărora li s-au administrat emtricitabină + tenofovir alafenamidă în asociere cu elvitegravir + cobicistat sub formă de comprimat cu combinație cu doze fixe (vezi pct. 4.8).

Nu există date privind farmacocinetica emtricitabinei sau tenofovir alafenamidei la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (valoarea estimată a Cl_{Cr} < 15 ml/minut) care nu efectuează în mod cronic ședințe de hemodializă. Siguranța emtricitabinei și tenofovir alafenamidei nu a fost stabilită la acești pacienți.

Farmacocinetica rilpivirinei nu a fost studiată în mod specific la pacienții cu insuficiență renală. Eliminarea renală a rilpivirinei este neglijabilă. La pacienții cu insuficiență renală severă sau boală renală în stadiu terminal, concentrațiile plasmatice pot fi crescute din cauza modificării absorbției medicamentului, distribuției și/sau metabolizării secundare disfuncției renale. Deoarece rilpivirina se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice, este puțin probabil că va fi îndepărtată în mod semnificativ prin hemodializă sau dializă peritoneală (vezi pct. 4.9).

Insuficiență hepatică

Farmacocinetica emtricitabinei nu a fost studiată la pacienți cu grade diferite de insuficiență hepatică; deoarece emtricitabina nu este metabolizată în mod semnificativ de către enzimele hepatice, se anticipează că impactul insuficienței hepatice va fi limitat.

Clorhidratul de rilpivirină este metabolizat și eliminat în principal de către ficat. Într-un studiu ce a comparat 8 pacienți cu insuficiență hepatică ușoară (Clasa A în clasificarea Child-Pugh) cu 8 subiecți corespunzători de control și 8 pacienți cu insuficiență hepatică moderată (Clasa B din clasificarea Child-Pugh) cu 8 subiecți corespunzători de control, expunerea la doze multiple de rilpivirină a fost cu

47% mai mare la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și cu 5% mai mare la pacienții cu insuficiență hepatică moderată. Totuși, nu poate fi exclusă posibilitatea ca expunerea la rilpivirină liberă, activă din punct de vedere farmacologic să crească semnificativ în cazul insuficienței moderate. Rilpivirina nu a fost studiată la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa C conform clasificării Child-Pugh) (vezi pct. 4.2).

Nu s-au observat modificări relevante din punct de vedere clinic ale farmacocineticii tenofovir alafenamidei sau metabolitului său tenofovir la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. La pacienții cu insuficiență hepatică severă, concentrațiile plasmatice totale ale tenofovir alafenamidei și tenofovirului sunt mai scăzute decât cele observate la subiecții cu funcție hepatică normală. După corectare pentru proteinele de legare, concentrațiile plasmatice ale tenofovir alafenamidei nelegate (libere) sunt similare atât în cazul insuficienței hepatice severe, cât și al funcției hepatice normale.

Pacienți cu infecție concomitentă cu virusul hepatitic B și/sau virusul hepatitic C

Farmacocinetica emtricitabinei, rilpivirinei și a tenofovir alafenamidei nu au fost complet evaluate la pacienți cu infecție concomitentă cu virusul hepatitic B și/sau virusul hepatitic C.

În timpul sarcinii și după naștere

După administrarea de rilpivirină 25 mg o dată pe zi ca parte dintr-un tratament antiretroviral, expunerea totală a rilpivirinei a fost mai redusă în timpul sarcinii (asemănătoare pentru trimestrele 2 și 3), comparativ cu cea de după naștere. Scăderea fracțiunii libere nelegate a expunerii la rilpivirină (adică, cea activă) în timpul sarcinii, comparativ cu cea de după naștere, a fost mai puțin pronunțată decât pentru expunerea totală a rilpivirinei.

La femeile care au primit rilpivirină 25 mg o dată pe zi în timpul celui de-al doilea trimestru al sarcinii, valorile intra-individuale medii pentru valorile totale C_{max} , ASC_{24h} și C_{min} ale rilpivirinei au fost cu 21%, 29% și, respectiv, 35% mai reduse, comparativ cu cele de după naștere. În timpul celui de-al treilea trimestru al sarcinii, valorile C_{max} , ASC_{24h} și C_{min} au fost cu 20%, 31% și, respectiv, 42% mai reduse, comparativ cu cele de după naștere.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice referitoare la emtricitabină nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

Datele non-clinice referitoare la clorhidratul de rilpivirină nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor farmacologice privind evaluarea siguranței, eliminarea medicamentului, genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării. Toxicitatea hepatică asociată cu inducerea enzimatică hepatică a fost observată la rozătoare. La câini au fost observate efecte similare colestazei.

Studiile de carcinogenitate efectuate cu rilpivirină la șoarece și șobolan, au evidențiat potențialul tumorigen specific pentru aceste specii, care este însă considerat lipsit de relevanță pentru om.

Studiile non-clinice efectuate cu tenofovir alafenamidă la șobolan și câine au evidențiat faptul că oasele și rinichii sunt organele țintă ale toxicității. S-a observat toxicitate la nivel osos sub formă de scădere a densității minerale osoase la șobolan și câine la expuneri la tenofovir de cel puțin patru ori mai mari decât cele preconizate după administrarea de Odefsey. La câini, la nivel ocular, a fost prezent un infiltrat histiocitar minim la expuneri la tenofovir alafenamidă și tenofovir de aproximativ 4 ori și respectiv 17 ori mai mari decât cele preconizate după administrarea de Odefsey.

Tenofovir alafenamida nu a prezentat efecte mutagene sau clastogene la testele convenționale de genotoxicitate.

Din cauza expunerii mai reduse la tenofovir la șobolan și șoarece după administrarea de tenofovir alafenamidă comparativ cu fumaratul de tenofovir disoproxil, s-au efectuat studii de carcinogenitate și

un studiu peri-postnatal la șobolan numai cu fumarat de tenofovir disoproxil. Nu s-a evidențiat niciun risc special pentru om în studiile convenționale privind carcinogenitatea și toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării. Studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere, efectuate la șobolan și iepure, nu au evidențiat efecte asupra parametrilor care evaluează împerecherea, fertilitatea, gestația sau dezvoltarea fetală. Cu toate acestea, fumaratul de tenofovir disoproxil a determinat diminuarea indicelui de viabilitate și a greutateii puilor, într-un studiu de toxicitate perinatală și postnatală, la doze maternotoxice.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Croscarmeloză sodică
Lactoză (sub formă de monohidrat)
Stearat de magneziu
Celuloză microcristalină
Polisorbat 20
Povidonă

Film

Macrogol
Alcool polivinilic
Talc
Dioxid de titan (E171)
Oxid negru de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate. A se ține flaconul bine închis.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD) prevăzut cu capac din polipropilenă, cu filet continuu și sistem de închidere securizat pentru copii, căptușit cu folie din aluminiu activată prin inducție, care conține 30 comprimate filmate. Fiecare flacon conține un gel desicant de siliciu și spirală din poliester.

Sunt disponibile următoarele mărimi de ambalaj: cutii cu 1 flacon cu 30 comprimate filmate și cutii conținând 90 (3 flacoane a 30) comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 21 iunie 2016
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 14 ianuarie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

{LL/AAAA}

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETA FLACONULUI ȘI A CUTIEI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Odefsey 200 mg/25 mg/25 mg comprimate filmate
emtricitabină/rilpivirină/tenofovir alafenamidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține emtricitabină 200 mg, clorhidrat de rilpivirină echivalent cu rilpivirină 25 mg și fumarat de tenofovir alafenamidă echivalent cu tenofovir alafenamidă 25 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat, a se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 comprimate filmate

90 (3 flacoane a 30) comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate. **A se ține flaconul bine închis.**

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1112/001 30 comprimate filmate
EU/1/16/1112/002 90 (3 flacoane a 30) comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Odefsey [Numai pe ambalajul secundar]

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic. [Numai pe ambalajul secundar]

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC {număr}
SN {număr}
NN {număr}
[Numai pe ambalajul secundar]

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Odefsey 200 mg/25 mg/25 mg comprimate filmate emtricitabină/rilpivirină/tenofovir alafenamidă

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Odefsey și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Odefsey
3. Cum să luați Odefsey
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Odefsey
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Odefsey și pentru ce se utilizează

Odefsey este un medicament antiviral utilizat pentru tratamentul infecției cu **virusul imunodeficienței umane (HIV)**. Acesta este un singur comprimat care conține o combinație de trei substanțe active: **emtricitabină, rilpivirină și tenofovir alafenamidă**. Fiecare dintre aceste substanțe active acționează prin împiedicarea activității unei enzime numite „reverstranscriptază”, care este esențială pentru ca virusul HIV-1 să se multiplice.

Odefsey scade cantitatea de HIV din organismul dumneavoastră. Acest lucru vă ajută sistemul imunitar și scade riscul de apariție a bolilor legate de infecția cu HIV.

Odefsey este utilizat la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, cu greutatea de cel puțin 35 kg.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Odefsey

Nu luați Odefsey

- **Dacă sunteți alergic la emtricitabină, rilpivirină, tenofovir alafenamidă** sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).
- **Dacă sunteți în tratament cu oricare dintre următoarele medicamente:**
 - **carbamazepină, oxcarbazepină, fenobarbital și fenitoină** (utilizate pentru tratarea epilepsiei și prevenirea crizelor convulsive)
 - **rifabutină, rifampicină și rifapentină** (utilizate pentru a trata unele infecții bacteriene, cum este tuberculoza)
 - **omeprazol, dexlansoprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol și esomeprazol** (utilizate pentru a preveni și a trata ulcerul gastric, arsurile în piept, boala de reflux gastroesofagian)
 - **dexametazonă** (un medicament corticosteroid utilizat pentru a trata inflamația și a suprima sistemul imunitar) administrată pe cale orală sau injectabilă (cu excepția tratamentului cu doză unică)

- **medicamente pe bază de plante care conțin sunătoare** (*Hypericum perforatum*), (o plantă utilizată pentru tratarea depresiei și a anxietății)

→ Dacă această situație este valabilă în cazul dumneavoastră, **nu luați Odefsey și spuneți imediat medicului dumneavoastră.**

Atenționări și precauții

Trebuie să rămâneți în îngrijirea medicului dumneavoastră în timpul tratamentului cu Odefsey.

Acest medicament nu vindecă infecția cu HIV. În timpul tratamentului cu Odefsey pot să apară în continuare infecții sau alte boli asociate infecției cu HIV.

Înainte să luați Odefsey, adresați-vă medicului dumneavoastră:

- **Dacă aveți probleme cu ficatul sau dacă ați avut o boală de ficat în trecut, inclusiv hepatită.** Pacienții cu boli de ficat, inclusiv hepatită cronică B sau C, aflați în tratament cu medicamente antiretrovirale, prezintă un risc mai mare de complicații hepatice severe și potențial letale. Dacă aveți o infecție cu virusul hepatitic B, medicul dumneavoastră vă va prescrie cu atenție cea mai bună schemă de tratament.
- **Dacă aveți o infecție cu virusul hepatitic B,** problemele cu ficatul se pot agrava după ce încetați să luați Odefsey. Este important să nu încetați să luați Odefsey fără a discuta cu medicul dumneavoastră: vezi pct. 3, *Nu încetați să luați Odefsey.*
- Dacă luați orice medicamente care pot provoca bătăi neregulate ale inimii care pun viața în pericol (*Torsada Vârfurilor*).
- **Dacă ați avut boală renală sau dacă analizele au arătat că aveți probleme cu rinichii.** Medicul dumneavoastră ar putea solicita efectuarea unor analize de sânge pentru a monitoriza modul cum funcționează rinichii dumneavoastră la începerea și în timpul tratamentului cu Odefsey.

În timp ce luați Odefsey

După ce începeți să luați Odefsey, fiți atent la:

- **semne de inflamație sau infecție**
- **durere și înțepenire a articulațiilor sau probleme la nivelul oaselor**

→ **Dacă observați vreunul dintre aceste simptome, spuneți imediat medicului dumneavoastră.**

Pentru mai multe informații, vezi pct. 4 *Reacții adverse posibile.*

Există posibilitatea să aveți probleme cu rinichii dacă luați Odefsey timp îndelungat (vezi *Atenționări și precauții*).

Copii și adolescenți

Nu administrați acest medicament copiilor cu vârsta de 11 ani sau mai mică sau cu greutatea sub 35 kg. Utilizarea Odefsey la copii cu vârsta de 11 ani sau mai mică sau cu greutatea sub 35 kg nu a fost încă studiată.

Odefsey împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Odefsey poate interacționa cu alte medicamente. Ca urmare, pot fi afectate concentrațiile din sânge ale Odefsey sau ale altor medicamente. Acest lucru poate împiedica

medicamentele administrate să acționeze corespunzător sau vă poate agrava reacțiile adverse. În unele cazuri, medicul dumneavoastră poate considera necesară ajustarea dozei sau monitorizarea concentrațiilor de medicamente din sânge.

Medicamente care nu trebuie luate niciodată împreună cu Odefsey:

- **carbamazepină, oxcarbazepină, fenobarbital și fenitoină** (utilizate pentru tratarea epilepsiei și prevenirea crizelor convulsive)
- **rifabutină, rifampicină și rifapentină** (utilizate pentru a trata unele infecții bacteriene, cum este tuberculoza)
- **omeprazol, dexlansoprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol și esomeprazol** (utilizate pentru a preveni și a trata ulcerul gastric, arsurile în piept, boala de reflux gastroesofagian)
- **dexametazonă** (un medicament corticosteroid utilizat pentru a trata inflamația și a suprima sistemul imunitar) administrată pe cale orală sau injectabilă (cu excepția tratamentului cu doză unică)
- **medicamente pe bază de plante care conțin sunătoare** (*Hypericum perforatum*), (o plantă utilizată pentru tratarea depresiei și a anxietății)

→ Dacă luați vreunul dintre aceste medicamente, **nu luați Odefsey și spuneți imediat medicului dumneavoastră.**

Alte tipuri de medicamente:

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați:

- **Orice medicamente utilizate pentru tratarea HIV**
- **Orice medicamente care conțin:**
 - tenofovir alafenamidă
 - tenofovir disoproxil
 - lamivudină
 - adefovir dipivoxil
- **Antibiotice, utilizate pentru tratarea infecțiilor bacteriene, care conțin:**
 - claritromicină
 - eritromicină

Aceste medicamente pot crește cantitatea de rilpivirină și tenofovir alafenamidă (componente ale Odefsey) din sângele dumneavoastră. Medicul dumneavoastră vă va prescrie alt medicament.
- **Medicamente antifungice, utilizate pentru tratarea infecțiilor fungice:**
 - ketoconazol
 - fluconazol
 - itraconazol
 - posaconazol
 - voriconazol

Aceste medicamente pot determina creșterea cantității rilpivirină și tenofovir alafenamidă (componente ale Odefsey) din sângele dumneavoastră. Medicul dumneavoastră vă va prescrie alt medicament.
- **Medicamente pentru ulcer gastric, arsuri în piept sau reflux gastroesofagian, cum ar fi:**
 - **antiacide** (hidroxid de aluminiu/magneziu sau carbonat de calciu)
 - **Antagoniști H₂** (famotidină, cimetidină, nizatidină sau ranitidină)

Aceste medicamente pot reduce cantitatea de rilpivirină (o componentă a Odefsey) din sângele dumneavoastră. Dacă luați vreunul din aceste medicamente, medicul dumneavoastră vă va prescrie alt medicament sau vă va recomanda cum și când să luați medicamentul:

- **Dacă luați un antiacid**, luați-l cu cel puțin 2 ore înainte sau cu cel puțin 4 ore după Odefsey.
 - **Dacă luați un antagonist H₂**, luați-l cu cel puțin 12 ore înainte sau cu cel puțin 4 ore după Odefsey. Antagoniștii H₂ pot fi luați doar o dată pe zi dacă luați Odefsey. Antagoniștii H₂ nu trebuie luați într-o schemă de tratament de două ori pe zi. Discutați cu medicul dumneavoastră despre o schemă diferită de tratament (vezi *Cum să luați Odefsey*).
- **Ciclosporină**, un medicament utilizat pentru a reduce capacitatea sistemului imunitar al organismului:
Acest medicament poate determina creșterea cantității rilpivirină și tenofovir alafenamidă (componente ale Odefsey) din sângele dumneavoastră. Medicul dumneavoastră vă va prescrie alt medicament.
 - **Metadonă**, medicament utilizat în tratamentul dependenței de narcotice, deoarece medicul dumneavoastră poate fi nevoit să modifice doza de metadonă.
 - **Dabigatran etexilat**, un medicament utilizat pentru a trata bolile de inimă, deoarece medicul dumneavoastră poate fi nevoit să monitorizeze nivelurile acestui medicament din sângele dumneavoastră.
- **Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați vreunul dintre aceste medicamente.** Nu întrerupeți tratamentul fără să luați legătura cu medicul dumneavoastră.

Sarcina și alăptarea

- Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.
- **Utilizați o metodă contraceptivă eficientă** în timpul tratamentului cu Odefsey.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament atunci când sunteți gravidă.

Dacă ați luat Odefsey în timpul sarcinii, medicul vă poate solicita efectuarea regulată de analize de sânge și alte teste diagnostice pentru monitorizarea dezvoltării copilului dumneavoastră. La copiii ale căror mame au luat medicamente din grupul inhibitorilor nucleozidici ai reverstranscriptazei (INRT) în timpul sarcinii, beneficiul protecției care rezultă din reducerea riscului de infecție cu HIV este mai mare decât riscul de a suferi reacții adverse.

Nu alăptați în timpul tratamentului cu Odefsey. Aceasta deoarece una dintre substanțele active din acest medicament trece în laptele matern.

Alăptarea nu este recomandată la femeile care sunt în evidență cu HIV deoarece infecția cu HIV se poate transmite la sugar prin laptele matern.

Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, trebuie să **discutați cu medicul dumneavoastră cât mai curând posibil.**

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu trebuie să conduceți vehicule și să folosiți utilaje dacă sunteți obosit, somnolent sau amețit după ce ați luat acest medicament.

Odefsey conține lactoză și sodiu

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol (23 mg) de sodiu per comprimat, ceea ce înseamnă că practic „nu conține sodiu”.

→ Dacă oricare dintre situațiile enumerate mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră, **adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a lua Odefsey.**

3. Cum să luați Odefsey

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată este:

Adulți: un comprimat în fiecare zi, cu alimente

Adolescenții cu vârsta de 12 ani și peste, cu greutatea de cel puțin 35 kg: un comprimat în fiecare zi, cu alimente

Este important să luați Odefsey cu alimente, pentru ca în organismul dumneavoastră să ajungă concentrația adecvată de medicament. O băutură nutritivă nu înlocuiește alimentele.

Nu se recomandă mestecarea, zdrobirea sau divizarea comprimatului, din cauza gustului amar.

Dacă luați un antiacid cum este hidroxidul de aluminiu/magneziu sau carbonatul de calciu, luați-l cu cel puțin 2 ore înainte sau cu cel puțin 4 ore după Odefsey.

Dacă luați un antagonist H₂ cum sunt famotidina, cimetidina, nizatidina sau ranitidina, luați-l cu cel puțin 12 ore înainte sau cu cel puțin 4 ore după Odefsey. Antagoniștii H₂ pot fi luați doar o dată pe zi dacă luați Odefsey. Antagoniștii H₂ nu trebuie luați de două ori pe zi. Discutați cu medicul dumneavoastră despre o schemă alternativă de tratament.

Dacă efectuați ședințe de dializă, luați doza zilnică de Odefsey după finalizarea dializei.

Dacă luați mai mult Odefsey decât trebuie

Dacă luați din greșeală mai mult decât doza recomandată de Odefsey, puteți prezenta un risc crescut de apariție a reacțiilor adverse asociate cu acest medicament (vezi pct. 4 *Reacții adverse posibile*).

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau celei mai apropiate unități de primiri urgențe a unui spital pentru recomandări. Păstrați la îndemână sau luați flaconul cu comprimate pentru a descrie cu ușurință ce medicament ați luat.

Dacă uitați să luați Odefsey

Este important să nu omiteți nicio doză de Odefsey.

Dacă totuși omiteți o doză:

- **dacă observați acest lucru în decurs de mai puțin de 12 ore** de la momentul la care trebuia să luați în mod obișnuit Odefsey, trebuie să luați comprimatul cât mai curând posibil. Luați întotdeauna comprimatul împreună cu alimente. Apoi luați următoarea doză ca de obicei.
- **Dacă observați acest lucru după mai mult de 12 ore** de la momentul la care trebuia să luați în mod obișnuit Odefsey, nu mai luați doza omisă. Așteptați și luați doza următoare, împreună cu alimente, la ora obișnuită.

Dacă prezentați vărsături la mai puțin de 4 ore după ce ați luat Odefsey, luați un alt comprimat, împreună cu alimente. **Dacă prezentați vărsături după mai mult de 4 ore după ce ați luat Odefsey**, nu trebuie să luați alt comprimat până la următorul comprimat programat în mod obișnuit.

Nu încetați să luați Odefsey

Nu încetați să luați Odefsey fără a discuta cu medicul dumneavoastră. Încetarea tratamentului cu Odefsey poate afecta în mod grav răspunsul dumneavoastră la un viitor tratament. Dacă încetați să luați Odefsey din orice motiv, discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a reîncepe să luați comprimatele Odefsey.

Dacă rezerva dumneavoastră de Odefsey începe să se diminueze, reprovizionați-vă de la medicul dumneavoastră sau de la farmacist. Acest lucru este foarte important, deoarece cantitatea de virus poate începe să crească dacă administrarea medicamentului este întreruptă, chiar și pentru o perioadă foarte scurtă de timp. În acest caz, boala poate deveni mai dificil de tratat.

Dacă aveți infecție cu HIV și cu virusul hepatitic B, este deosebit de important să nu încetați tratamentul cu Odefsey fără să fi discutat mai întâi cu medicul dumneavoastră. Este posibil să fie nevoie să faceți analize de sânge timp de câteva luni după încetarea tratamentului. Nu se recomandă întreruperea tratamentului la unii pacienți cu boală hepatică avansată sau ciroză, deoarece aceasta poate duce la agravarea hepatitei, ceea ce vă poate pune viața în pericol.

→ **Spuneți imediat medicului dumneavoastră**, în cazul în care observați simptome noi sau neobișnuite după încetarea tratamentului, în particular simptome pe care le considerați în mod obișnuit a fi asociate hepatitei B.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave posibile: spuneți imediat unui medic

- **Orice semne de inflamație sau infecție.** La unii pacienți cu infecție cu HIV în stadiu avansat (SIDA) și care au avut în trecut infecții cu germeni oportuniști (infecții care apar la persoanele cu un sistem imunitar slăbit), pot apărea semne și simptome de inflamație ca urmare a infecțiilor anterioare, curând după începerea tratamentului împotriva infecției cu HIV. Se consideră că aceste simptome se datorează unei îmbunătățiri a răspunsului imunitar al organismului, care permite acestuia să lupte împotriva infecțiilor care ar fi putut fi prezente fără simptome evidente.
- Pot apărea, de asemenea, **boli autoimune**, când sistemul imunitar atacă țesuturi sănătoase din organism, după ce începeți să luați medicamente pentru infecția cu HIV. Bolile autoimune pot apărea la mai multe luni de la începerea tratamentului. Monitorizați orice simptome de infecție sau alte simptome cum sunt:

- slăbiciune musculară
- slăbiciune care începe la nivelul mâinilor și picioarelor și se deplasează spre trunchi
- palpitații, tremor sau hiperactivitate

→ Dacă observați aceste simptome sau orice simptome de inflamație sau infecție, să spuneți imediat medicului dumneavoastră.

Reacții adverse foarte frecvente

(pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- tulburări de somn (*insomnie*)
- dureri de cap
- amețeli
- senzație de rău (*greață*)

De asemenea, analizele pot indica:

- valori crescute de colesterol și/sau amilază pancreatică (o enzimă digestivă) în sânge
- valori crescute de enzime hepatice în sânge

Reacții adverse frecvente

(pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- scăderea apetitului pentru alimente
- depresie
- vise anormale
- tulburări de somn
- dispoziție depresivă
- senzație de somnolență
- oboseală
- disconfort sau durere de stomac
- stare de rău (*vărsături*)
- senzație de balonare
- uscăciune a gurii
- eliminare de gaze în exces (*flatulență*)
- diaree
- erupție trecătoare pe piele

De asemenea, analizele pot indica:

- scăderea numărului de globule albe (scăderea numărului de globule albe vă poate face vulnerabil la infecții)
- scăderea numărului de plachete sanguine (un tip de globule din sânge cu rol în coagularea sângelui)
- scăderea hemoglobinei din sânge
- valori crescute ale acizilor grași (*trigliceride*), bilirubinei sau lipazei din sânge

Reacții adverse mai puțin frecvente

(pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- semne sau simptome de inflamație sau infecție
- număr scăzut al globulelor roșii din sânge (*anemie*)
- reacții cutanate severe, inclusiv erupție cutanată, însoțită de febră, umflare și probleme hepatice
- probleme de digestie, determinând disconfort după masă
- umflare a feței, buzelor, limbii sau gâtului (*angioedem*)
- mâncărime (*prurit*)
- erupție cutanată însoțită de mâncărime (*urticarie*)
- durere la nivelul articulațiilor (*artralgie*)

→ Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă, spuneți medicului dumneavoastră.

Alte reacții care pot fi observate în timpul tratamentului pentru HIV

Frecvența următoarelor reacții adverse este necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile).

- **Probleme la nivelul oaselor.** La unii pacienți care utilizează medicamente antiretrovirale combinate, cum este Odefsey, poate apărea o afecțiune a oaselor numită *osteonecroză* (distrugerea țesutului osos determinată de absența fluxului de sânge către os). Administrarea acestui tip de medicament pentru o perioadă lungă de timp, administrarea de corticosteroizi, consumul de alcool etilic, un sistem imunitar foarte slăbit și greutatea corporală crescută pot fi unii dintre multiplii factori de risc pentru apariția acestei boli. Semnele de osteonecroză sunt:
 - rigiditatea articulațiilor
 - senzație de disconfort și durere la nivelul articulațiilor (în special la nivelul șoldului, genunchiului și umărului)
 - dificultăți la mișcare

→ Dacă observați vreunul dintre aceste simptome, spuneți medicului dumneavoastră.

În timpul terapiei pentru infecția cu HIV poate să apară o creștere a greutății corporale și a concentrației lipidelor plasmaticice și a glicemiei. Aceasta este parțial asociată cu îmbunătățirea stării de sănătate și cu stilul de viață, și, uneori, în cazul lipidelor plasmaticice, cu administrarea medicamentelor folosite în tratamentul infecției cu HIV. Medicul dumneavoastră vă va supune unei evaluări în cazul în care apar aceste modificări.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Odefsey

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și flacon după {EXP}. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate. A se ține flaconul bine închis.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Odefsey

Substanțele active sunt emtricitabină, rilpivirină și tenofovir alafenamidă. Fiecare comprimat Odefsey conține emtricitabină 200 mg, clorhidrat de rilpivirină echivalent cu rilpivirină 25 mg și fumarat de tenofovir alafenamidă echivalent cu tenofovir alafenamidă 25 mg.

Celelalte componente sunt

Nucleul comprimatului:

Croscarmeloză sodică, lactoză (sub formă de monohidrat), stearat de magneziu, celuloză microcristalină, polisorbat 20, povidonă.

Film:

Macrogol, alcool polivinilic, talc, dioxid de titan (E171), oxid negru de fier (E172).

Cum arată Odefsey și conținutul ambalajului

Odefsey este un comprimat filmat în formă de capsulă, de culoare gri, marcat cu „GSI” pe una din fețe și cu numărul „255” pe cealaltă față. Odefsey este furnizat în flacoane cu 30 de comprimate și în ambalaje care conțin 3 flacoane, fiecare conținând 30 de comprimate. Fiecare flacon conține un desicant din gel de siliciu care trebuie păstrat în flacon pentru protecția comprimatelor. Desicantul din gel de siliciu este inclus într-un plic sau recipient separat și nu trebuie înghițit.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

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

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

Franța

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

Hrvatska

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

Irlanda

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

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

Portugalia

Gilead Sciences, Lda.
Tel.: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Regatul Unit (Northern Ireland)

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

Acest prospect a fost revizuit în.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>