

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Odefsey 200 mg/25 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 200 mg emtricitabine, υδροχλωρική ριλπιβιρίνη που ισοδυναμεί με 25 mg ριλπιβιρίνης και tenofovir alafenamide fumarate που ισοδυναμεί με 25 mg tenofovir alafenamide.

Έκδοχα με γνωστή δράση

Κάθε δισκίο περιέχει 180,3 mg λακτόζη (ως μονοϋδρική).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, γκρι χρώματος και σχήματος καψακίου, διαστάσεων 15 mm x 7 mm που φέρει χαραγμένη την ένδειξη «GSI» στη μία πλευρά του δισκίου και την ένδειξη «255» στην άλλη πλευρά του δισκίου.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Odefsey ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων και εφήβων (ηλικίας 12 ετών και άνω με σωματικό βάρος τουλάχιστον 35 kg) οι οποίοι έχουν προσβληθεί από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας 1 (HIV-1) χωρίς οποιεσδήποτε γνωστές μεταλλάξεις που σχετίζονται με αντοχή σε παράγοντες που ανήκουν στην κατηγορία των μη-νουκλεοσιδικών αναστολέων της ανάστροφης μεταγραφάσης (NNRTI), στο tenofovir ή την emtricitabine και έχουν υικό φορτίο ≤ 100.000 HIV-1 RNA αντίγραφα/ml (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Την έναρξη της θεραπείας πρέπει να αναλαμβάνει γιατρός με εμπειρία στο χειρισμό λοιμώξεων από τον ιό HIV.

Δοσολογία

Ένα δισκίο λαμβανόμενο μία φορά την ημέρα μαζί με τροφή (βλ. παράγραφο 5.2).

Εάν ο ασθενής παραλείψει κάποια δόση του Odefsey εντός 12 ωρών από την κανονική ώρα λήψης της δόσης, ο ασθενής πρέπει να πάρει το Odefsey μαζί με τροφή όσο το δυνατό γρηγορότερα και να συνεχίσει το κανονικό δοσολογικό πρόγραμμα. Εάν ένας ασθενής παραλείψει κάποια δόση του Odefsey για περισσότερο από 12 ώρες, ο ασθενής δεν πρέπει να πάρει τη δόση που παρέλειψε, αλλά απλά να συνεχίσει το κανονικό δοσολογικό πρόγραμμα.

Εάν ο ασθενής κάνει εμετό εντός 4 ωρών από τη λήψη του Odefsey, πρέπει να πάρει ένα άλλο δισκίο μαζί με τροφή. Εάν ο ασθενής κάνει εμετό σε διάστημα μεγαλύτερο από 4 ώρες από τη λήψη του Odefsey, δεν χρειάζεται να πάρει άλλη δόση Odefsey έως την επόμενη προγραμματισμένη δόση.

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Odefsey σε ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Odefsey σε ενήλικες και εφήβους (ηλικίας τουλάχιστον 12 ετών και σωματικού βάρους τουλάχιστον 35 kg) με εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης (CrCl) ≥ 30 ml/min. Το Odefsey θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς με CrCl που μειώνεται κάτω από τα 30 ml/min κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παράγραφο 5.2).

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Odefsey σε ενήλικες με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (εκτιμώμενη CrCl < 15 ml/min) σε χρόνια αιμοδιύλιση. Ωστόσο, το Odefsey θα πρέπει, γενικά, να αποφεύγεται, αλλά μπορεί να χρησιμοποιηθεί με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς εάν θεωρηθεί ότι τα πιθανά οφέλη υπερτερούν των πιθανών κινδύνων (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2). Κατά τις ημέρες της αιμοδιύλισης, το Odefsey θα πρέπει να χορηγείται μετά από την ολοκλήρωση της θεραπείας αιμοδιύλισης.

Το Odefsey θα πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με εκτιμώμενη CrCl ≥ 15 ml/min και < 30 ml/min ή < 15 ml/min, οι οποίοι δεν υποβάλλονται σε χρόνια αιμοδιύλιση, καθώς η ασφάλεια του Odefsey δεν έχει τεκμηριωθεί σε αυτούς τους πληθυσμούς.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη διατύπωση συστάσεων σχετικά με τη δοσολογία σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών με νεφρική νόσο τελικού σταδίου.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Odefsey σε ασθενείς με ήπια (Child Pugh Κατηγορία A) ή μέτρια (Child Pugh Κατηγορία B) ηπατική δυσλειτουργία. Το Odefsey πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Το Odefsey δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh Κατηγορία C) συνεπώς, το Odefsey δε συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Odefsey σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών ή βάρους < 35 kg, δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Από του στόματος χρήση.

Το Odefsey πρέπει να λαμβάνεται από του στόματος, μία φορά ημερησίως μαζί με τροφή (βλ. παράγραφο 5.2). Συνιστάται το επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο να μην μασάται, θρυμματίζεται ή διαχωρίζεται λόγω της πικρής γεύσης.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Το Odefsey δεν πρέπει να συγχωρηγείται με φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία οδηγούν σε σημαντικές μειώσεις στις συγκεντρώσεις της ριλπιβιρίνης στο πλάσμα (λόγω της ενζυμικής επαγωγής του κυτοχρώματος P450 [CYP]3A ή της αύξησης του γαστρικού pH), οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε απώλεια του θεραπευτικού αποτελέσματος του Odefsey (βλ. παράγραφο 4.5), μεταξύ αυτών:

- καρβαμαζεπίνη, οξκαρβαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη και φαινυτοΐνη
- ριφαμπουτίνη, ριφαμπικίνη, ριφαπεντίνη
- ομεπραζόλη, εσομεπραζόλη, δεξλανσοπραζόλη, λανσοπραζόλη, παντοπραζόλη, ραμπεπραζόλη

- δεξαμεθαζόνη (από του στόματος και παρεντερικές δόσεις), εκτός από τις περιπτώσεις που χορηγείται ως θεραπεία εφάπαξ δόσης
- St. John's wort (*Hypericum perforatum*/υπερικό το διάτρητο/βαλσαμόχορτο)

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αν και η αποτελεσματική ιολογική καταστολή με αντιρετροϊκή θεραπεία έχει αποδειχθεί ότι μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο μετάδοσης του ιού με τη σεξουαλική επαφή, δε μπορεί να αποκλειστεί υπολειπόμενος κίνδυνος. Θα πρέπει να λαμβάνονται προφυλάξεις σύμφωνα με τις εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Ιολογική αποτυχία και ανάπτυξη αντοχής

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για να δικαιολογηθεί η χρήση σε ασθενείς με προηγούμενη αποτυχημένη χρήση NNRTI. Η χρήση του Odefsey πρέπει να καθοδηγείται από εξέταση της αντοχής ή/και τα ιστορικά δεδομένα αντοχής (βλ. παράγραφο 5.1).

Στη συγκεντρωτική ανάλυση της αποτελεσματικότητας δύο κλινικών μελετών Φάσης 3 σε ενήλικες (C209 [ECHO] και C215 [THRIVE]) διάρκειας 96 εβδομάδων, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate + ριλπιβιρίνη με ιικό φορτίο κατά την έναρξη της μελέτης > 100.000 HIV-1 RNA αντίγραφα/ml διέτρεχαν μεγαλύτερο κίνδυνο ιολογικής αποτυχίας (17,6% με ριλπιβιρίνη έναντι 7,6% με efavirenz) σε σύγκριση με τους ασθενείς οι οποίοι κατά την έναρξη της μελέτης είχαν ιικό φορτίο ≤ 100,000 HIV-1 RNA αντίγραφα/ml (5,9% με ριλπιβιρίνη έναντι 2,4% με efavirenz). Το ποσοστό ιολογικής αποτυχίας σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate + ριλπιβιρίνη την Εβδομάδα 48 και την Εβδομάδα 96 ήταν 9,5% και 11,5% αντίστοιχα, και 4,2% και 5,1% στο σκέλος emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate + efavirenz. Η διαφορά στο ποσοστό νέων ιολογικών αποτυχιών από την ανάλυση της Εβδομάδας 48 έως την Εβδομάδα 96 μεταξύ των σκελών ριλπιβιρίνης και του efavirenz δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Οι ασθενείς με ιικό φορτίο κατά την έναρξη της μελέτης > 100.000 HIV-1 RNA αντίγραφα/ml οι οποίοι εμφάνισαν ιολογική αποτυχία, εκδήλωσαν υψηλότερο ποσοστό εμφανιζόμενης κατά τη θεραπεία αντοχής σε παράγοντες της κατηγορίας NNRTI. Περισσότεροι ασθενείς με ιολογική αποτυχία υπό θεραπεία με ριλπιβιρίνη από ό,τι εκείνοι με ιολογική αποτυχία υπό θεραπεία με efavirenz ανέπτυξαν αντοχή σχετιζόμενη με λαμβουδίνη/emtricitabine (βλ. παράγραφο 5.1).

Τα ευρήματα σε εφήβους (ηλικίας 12 έως κάτω των 18 ετών) στη Μελέτη C213 συνάδουν σε γενικές γραμμές με αυτά τα δεδομένα (για λεπτομέρειες, βλ. παράγραφο 5.1).

Μόνο έφηβοι που θεωρείται ότι είναι πιθανό να έχουν καλή συμμόρφωση σε αντιρετροϊκή θεραπεία θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με ριλπιβιρίνη, καθώς η μη βέλτιστη συμμόρφωση μπορεί να οδηγήσει σε ανάπτυξη αντοχής και απώλεια μελλοντικών θεραπευτικών επιλογών.

Καρδιαγγειακή νόσος

Σε δόσεις μεγαλύτερες από τις θεραπευτικές (75 mg μία φορά την ημέρα και 300 mg μία φορά την ημέρα), η ριλπιβιρίνη έχει συσχετιστεί με επιμήκυνση του διαστήματος QTc στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) (βλ. παραγράφους 4.5 και 4.9). Η ριλπιβιρίνη στη συνιστώμενη δόση των 25 mg μία φορά ημερησίως δε συσχετίζεται με κλινικά σημαντική επίδραση στο διάστημα QTc. Το Odefsey πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή όταν συγχωρηγείται με φαρμακευτικά προϊόντα με γνωστό κίνδυνο εμφάνισης ριτιδοειδούς ταχυκαρδίας.

Ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό HIV και τον ιό της ηπατίτιδας Β ή C

Ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β ή C οι οποίοι λαμβάνουν αντιρετροϊκή αγωγή έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών και δυνητικά θανατηφόρων ηπατικών ανεπιθύμητων ενεργειών.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Odefsey σε ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό HIV-1 και τον ιό της ηπατίτιδας C (HCV) δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Το tenofovir alafenamide είναι δραστικό κατά του ιού της ηπατίτιδας B (HBV). Η διακοπή της αγωγής με Odefsey σε ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό HIV και HBV μπορεί να συσχετισθεί με σοβαρές, οξείες εξάρσεις ηπατίτιδας. Ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό HIV και τον ιό HBV που διακόπτουν το Odefsey, πρέπει να παρακολουθούνται στενά με κλινικό και εργαστηριακό έλεγχο για τουλάχιστον αρκετούς μήνες μετά τη διακοπή της αγωγής.

Ηπατική νόσος

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Odefsey σε ασθενείς με σημαντικές υποκείμενες ηπατικές διαταραχές δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Κατά τη διάρκεια συνδυασμένης αντιρετροϊκής αγωγής (CART) σε ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική δυσλειτουργία συμπεριλαμβανομένης της χρόνιας ενεργού ηπατίτιδας έχουν αυξημένη συχνότητα εμφάνισης διαταραχών της ηπατικής λειτουργίας και πρέπει να παρακολουθούνται σύμφωνα με την καθιερωμένη πρακτική. Σε περίπτωση επιδείνωσης της ηπατικής νόσου στην κατηγορία αυτή των ασθενών, πρέπει να εξετάζεται η διακοπή ή η οριστική παύση της αγωγής.

Σωματικό βάρος και μεταβολικές παράμετροι

Κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας ενδέχεται να παρουσιαστεί αύξηση του σωματικού βάρους, καθώς και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Οι αλλαγές αυτές μπορεί, εν μέρει, να συνδέονται με τον έλεγχο της νόσου και τον τρόπο ζωής. Αναφορικά με τα λιπίδια, σε ορισμένες περιπτώσεις υπάρχουν ενδείξεις για επίδραση της θεραπείας, ενώ όσον αφορά στην αύξηση του σωματικού βάρους δεν υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις που να τη συσχετίζουν με οποιαδήποτε συγκεκριμένη θεραπεία. Η παρακολούθηση των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα πρέπει να βασίζεται στις καθιερωμένες κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας του HIV. Οι διαταραχές των λιπιδίων θα πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως ενδείκνυται κλινικά.

Μιτοχονδριακή δυσλειτουργία μετά από έκθεση *in utero*

Τα νουκλεοσ(τ)ιδικά ανάλογα μπορεί να επηρεάσουν τη μιτοχονδριακή λειτουργία σε ποικίλο βαθμό, η οποία επίδραση είναι εντονότερη με τη σταβουδίνη, τη διδανοσίνη και τη ζιδοβουδίνη. Έχει αναφερθεί μιτοχονδριακή δυσλειτουργία σε HIV αρνητικά βρέφη τα οποία είχαν εκτεθεί *in utero* ή/και μετά τη γέννηση σε νουκλεοσιδικά ανάλογα. Αυτές οι περιπτώσεις αφορούσαν κυρίως θεραπεία με αγωγές που περιείχαν ζιδοβουδίνη. Οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες αναφέρθηκαν, είναι αιματολογικές διαταραχές (αναιμία, ουδετεροπενία) και μεταβολικές διαταραχές (υπεργαλακταμία, υπερλιπασαιμία). Αυτά τα συμβάντα συχνά ήταν παροδικά. Σπάνια έχουν αναφερθεί νευρολογικές διαταραχές όψιμης έναρξης (υπερτονία, σπασμοί, μη φυσιολογική συμπεριφορά). Δεν είναι επί του παρόντος γνωστό, εάν οι εν λόγω νευρολογικές διαταραχές είναι παροδικές ή μόνιμες. Αυτά τα ευρήματα πρέπει να συνυπολογιστούν για κάθε παιδί που εκτίθεται *in utero* σε νουκλεοσ(τ)ιδικά ανάλογα, το οποίο παρουσιάζει σοβαρά κλινικά ευρήματα αγνώστου αιτιολογίας, ιδίως νευρολογικά ευρήματα. Τα ευρήματα αυτά δεν επηρεάζουν τις παρούσες εθνικές συστάσεις για τη χρήση αντιρετροϊκής αγωγής σε έγκυες γυναίκες, προκειμένου να προληφθεί η κάθετη μετάδοση του ιού HIV.

Σύνδρομο Επανενεργοποίησης του Ανοσοποιητικού Συστήματος

Σε HIV οροθετικούς ασθενείς με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια ενδέχεται να εμφανιστεί, κατά την έναρξη της CART, μία φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή υπολειμματικά ευκαιριακά παθογόνα και να προκληθούν σοβαρές κλινικές καταστάσεις ή επιδείνωση των συμπτωμάτων. Τέτοιες αντιδράσεις έχουν τυπικά παρατηρηθεί εντός των πρώτων εβδομάδων ή μηνών από την έναρξη της CART. Σχετικά παραδείγματα περιλαμβάνουν αμφιβληστροειδίτιδα από κυτταρομεγαλοϊό, γενικευμένες ή/και εστιακές λοιμώξεις από μυκοβακτηρίδια και πνευμονία οφειλόμενη σε *Pneumocystis jirovecii*. Θα πρέπει να εκτιμώνται οποιαδήποτε φλεγμονώδη συμπτώματα και να ορίζεται θεραπεία, όταν απαιτείται.

Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος του Graves και η αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχει επίσης αναφερθεί ότι εμφανίστηκαν στα πλαίσια της επανενεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος μέχρι την εμφάνιση είναι περισσότερο μεταβλητός και αυτά τα συμβάντα μπορεί να συμβούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας.

Ευκαιριακές λοιμώξεις

Ασθενείς οι οποίοι ελάμβαναν Odefsey μπορεί να εξακολουθήσουν να αναπτύσσουν ευκαιριακές λοιμώξεις και άλλες επιπλοκές της HIV λοίμωξης και συνεπώς, πρέπει να παραμένουν υπό στενή ιατρική παρακολούθηση από γιατρούς με εμπειρία στη θεραπεία ασθενών με νόσους σχετιζόμενες με τον ιό HIV.

Οστεονέκρωση

Αναφέρθηκαν περιπτώσεις οστεονέκρωσης κυρίως σε ασθενείς με προχωρημένη λοίμωξη HIV ή/και μακράς διάρκειας έκθεση σε CART αν και η αιτιολογία θεωρείται πολυπαραγοντική (συμπεριλαμβάνονται η χρήση κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση αλκοόλ, η σοβαρή ανοσοκαταστολή, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος). Οι ασθενείς θα πρέπει να ζητούν ιατρική συμβουλή εάν παρουσιάζουν ενοχλήσεις και άλγος στις αρθρώσεις, δυσκαμψία αρθρώσεων ή δυσκολία στην κίνηση.

Νεφροτοξικότητα

Δεν μπορεί να αποκλεισθεί δυνητικός κίνδυνος νεφροτοξικότητας που προκύπτει από χρόνια έκθεση σε χαμηλά επίπεδα tenofovir λόγω της δοσολογίας με tenofovir alafenamide (βλ. παράγραφο 5.3).

Ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου σε χρόνια αιμοδιύλιση

Το Odefsey θα πρέπει γενικά να αποφεύγεται, αλλά μπορεί να χρησιμοποιηθεί με προσοχή σε ενήλικες με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (εκτιμώμενη CrCl < 15 ml/min) σε χρόνια αιμοδιύλιση εάν τα πιθανά οφέλη υπερτερούν των πιθανών κινδύνων (βλ. παράγραφο 4.2). Σε μια μελέτη με emtricitabine + tenofovir alafenamide σε συνδυασμό με elvitegravir + cobicistat ως δισκίο συνδυασμού σταθερής δόσης (E/C/F/TAF) σε ενήλικες με HIV-1 λοίμωξη και νεφρική νόσο τελικού σταδίου (εκτιμώμενη CrCl < 15 ml/min) σε χρόνια αιμοδιύλιση, η αποτελεσματικότητα διατηρήθηκε έως τις 48 εβδομάδες, αλλά η έκθεση στο emtricitabine ήταν σημαντικά υψηλότερη σε σχέση με τους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Παρότι δεν εντοπίστηκαν νέα ζητήματα ασφάλειας, οι επιπτώσεις της αυξημένης έκθεσης στο emtricitabine παραμένουν αβέβαιες (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.2).

Κύηση

Χαμηλότερες εκθέσεις της ριλπιβιρίνης παρατηρήθηκαν όταν η ριλπιβιρίνη 25 mg μία φορά ημερησίως ελήφθη κατά τη διάρκεια της κύησης. Στις μελέτες Φάσης 3 (C209 και C215), η χαμηλότερη έκθεση της ριλπιβιρίνης, παρόμοια με εκείνη που παρατηρήθηκε κατά τη διάρκεια της κύησης, συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο ιολογικής αποτυχίας, συνεπώς θα πρέπει να

παρακολουθείται στενά το υικό φορτίο (βλ. παραγράφους 4.6, 5.1 και 5.2). Εναλλακτικά, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο της αλλαγής σε άλλη αντιρετροϊκή αγωγή.

Συγχορήγηση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Ορισμένα φαρμακευτικά προϊόντα δεν πρέπει να συγχορηγούνται με Odefsey (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.5).

Το Odefsey δεν πρέπει να συγχορηγείται με άλλα αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα (βλ. παράγραφο 4.5).

Το Odefsey δεν πρέπει να συγχορηγείται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν tenofovir alafenamide, λαμβουδίνη, tenofovir disoproxil ή adefovir dipiroxil (βλ. παράγραφο 4.5).

Έκδοχα

Το Odefsey περιέχει μονοϋδρική λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολική ανεπάρκεια λακτάσης ή δυσσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Το Odefsey ενδείκνυται για χρήση ως πλήρης αγωγή για τη θεραπεία λοίμωξης από HIV-1 και δεν πρέπει να συγχορηγείται με άλλα αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα. Κατά συνέπεια, δεν παρέχονται πληροφορίες σχετικά με αλληλεπιδράσεις με άλλα αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα. Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Emtricitabine

In vitro και κλινικές φαρμακοκινητικές μελέτες αλληλεπιδράσεων μεταξύ φαρμάκων έχουν καταδείξει ότι το δυναμικό για διαμεσολαβούμενες από το CYP αλληλεπιδράσεις που περιλαμβάνουν τη χρήση της emtricitabine με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, είναι χαμηλό. Η συγχορήγηση της emtricitabine με φαρμακευτικά προϊόντα που αποβάλλονται μέσω ενεργής σωληναριακής απέκκρισης μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της emtricitabine ή/και του συγχορηγούμενου φαρμακευτικού προϊόντος. Τα φαρμακευτικά προϊόντα που μειώνουν τη νεφρική λειτουργία μπορεί να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις της emtricitabine.

Ριλπιβιρίνη

Η ριλπιβιρίνη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP3A. Τα φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν ή αναστέλλουν το CYP3A μπορούν κατά συνέπεια να επηρεάσουν την κάθαρση της ριλπιβιρίνης (βλ. παράγραφο 5.2). Η ριλπιβιρίνη αναστέλλει την P-γλυκοπρωτεΐνη (P-gp) *in vitro* (50% ανασταλτική συγκέντρωση [IC₅₀] είναι 9,2 μM). Σε μια κλινική μελέτη, η ριλπιβιρίνη δεν επηρέασε σημαντικά τη φαρμακοκινητική της διγοξίνης. Επιπρόσθετα, σε μια κλινική μελέτη αλληλεπιδράσεων μεταξύ φαρμάκων με το tenofovir alafenamide, το οποίο είναι πιο ευαίσθητο σε αναστολή της εντερικής P-gp, η ριλπιβιρίνη δεν επηρέασε τις εκθέσεις στο tenofovir alafenamide όταν χορηγήθηκε ταυτόχρονα, γεγονός που καταδεικνύει ότι η ριλπιβιρίνη δεν είναι αναστολέας της P-gp *in vivo*.

Η ριλπιβιρίνη είναι ένας *in vitro* αναστολέας του μεταφορέα MATE-2K με IC₅₀ < 2,7 nM. Οι κλινικές επιπτώσεις αυτού του ευρήματος είναι επί του παρόντος άγνωστες.

Tenofovir alafenamide

Το tenofovir alafenamide μεταφέρεται από την P-gp και την πρωτεΐνη αντίστασης στον καρκίνο του μαστού (BCRP). Τα φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν σε μεγάλο βαθμό τη δραστηριότητα της P-gp και της BCRP μπορεί να οδηγήσουν σε αλλαγές στην απορρόφηση του tenofovir alafenamide (βλ. Πίνακα 1). Φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν τη δραστηριότητα της P-gp (π.χ., ριφαμπικίνη, ριφαμπουτίνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη) αναμένεται να μειώσουν την απορρόφηση του tenofovir alafenamide, με αποτέλεσμα μειωμένες συγκεντρώσεις πλάσματος του tenofovir alafenamide, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια της θεραπευτικής δράσης του Odefsey και ανάπτυξη αντοχής. Η συγχορήγηση του Odefsey μαζί με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν τη δραστηριότητα της P-gp και της BCRP (π.χ., κετοκοναζόλη, φλουκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, ποσακοναζόλη, βορικοναζόλη, κυκλοσπορίνη) αναμένεται να αυξήσει την απορρόφηση και τη συγκέντρωση πλάσματος του tenofovir alafenamide. Σύμφωνα με δεδομένα από μελέτη *in vitro*, η συγχορήγηση του tenofovir alafenamide και αναστολέων της οξειδάσης της ξανθίνης (π.χ. febuxostat) δεν αναμένεται να αυξήσει τη συστηματική έκθεση στο tenofovir *in vivo*.

Το tenofovir alafenamide δεν είναι αναστολέας των CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ή CYP2D6 *in vitro*. Το tenofovir alafenamide δεν είναι αναστολέας ή επαγωγέας του CYP3A *in vivo*. Το tenofovir alafenamide είναι ένα υπόστρωμα πολυπεπτιδίου μεταφοράς οργανικών ανιόντων (OATP) 1B1 και OATP1B3 *in vitro*. Η κατανομή του tenofovir alafenamide στο σώμα μπορεί να επηρεαστεί από τη δραστηριότητα των OATP1B1 και OATP1B3.

Η συγχορήγηση αντενδείκνυται

Η συγχορήγηση του Odefsey με φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν το CYP3A έχει παρατηρηθεί ότι μειώνει τις συγκεντρώσεις της ριλπιβιρίνης στο πλάσμα, γεγονός που θα μπορούσε δυνητικά να οδηγήσει σε απώλεια ιολογικής απόκρισης στο Odefsey (βλ. παράγραφο 4.3) και πιθανή αντοχή στη ριλπιβιρίνη και σε παράγοντες της κατηγορίας NNRTI.

Η συγχορήγηση του Odefsey με αναστολείς της αντλίας πρωτονίων έχει παρατηρηθεί ότι μειώνει τις συγκεντρώσεις της ριλπιβιρίνης στο πλάσμα (λόγω αύξησης του γαστρικού pH), γεγονός που θα μπορούσε δυνητικά να οδηγήσει σε απώλεια ιολογικής απόκρισης στο Odefsey (βλ. παράγραφο 4.3) και πιθανή αντοχή στη ριλπιβιρίνη και σε παράγοντες της κατηγορίας NNRTI.

Συνιστάται προσοχή κατά τη συγχορήγηση

Αναστολείς του ενζύμου CYP

Η συγχορήγηση του Odefsey με φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν τη δραστηριότητα του ενζύμου CYP3A έχει παρατηρηθεί ότι αυξάνει τις συγκεντρώσεις της ριλπιβιρίνης στο πλάσμα.

Φαρμακευτικά προϊόντα που επιμηκύνουν το διάστημα QT

Το Odefsey πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή όταν συγχορηγείται με φαρμακευτικό προϊόν με γνωστό κίνδυνο εμφάνισης ριτιδοειδούς ταχυκαρδίας (βλ. παράγραφο 4.4).

Άλλες αλληλεπιδράσεις

Το tenofovir alafenamide δεν είναι αναστολέας της ανθρώπινης διφωσφορικής ουριδίου γλυκουρονοσυλ-τρανσφεράσης (UGT) 1A1 *in vitro*. Δεν είναι γνωστό εάν η emtricitabine ή το tenofovir alafenamide είναι αναστολείς άλλων ενζύμων UGT. Η emtricitabine δεν ανέστειλε την αντίδραση γλυκουρονιδίωσης ενός μη ειδικού υποστρώματος της UGT *in vitro*.

Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ του Odefsey ή των μεμονωμένων συστατικών του και συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων παρατίθενται παρακάτω στον Πίνακα 1 (η αύξηση υποδεικνύεται ως «↑», η μείωση ως «↓» και καμία μεταβολή ως «↔»).

Πίνακας 1: Αλληλεπιδράσεις μεταξύ του Odefsey ή των μεμονωμένων συστατικών του και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα του φαρμακευτικού προϊόντος. Μέση ποσοστιαία μεταβολή στην AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Odefsey
ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΤΑ ΤΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ		
Αντιμυκητιασικά		
Κετοконаζόλη (400 mg μία φορά την ημέρα)/ριλιπιβιρίνη ¹	<p>Κετοконаζόλη: AUC: ↓ 24% C_{min}: ↓ 66% C_{max}: ↔</p> <p>Ριλιπιβιρίνη: AUC: ↑ 49% C_{min}: ↑ 76% C_{max}: ↑ 30% Αναστολή του CYP3A</p> <p><i>Αναμένεται:</i> Tenofovir alafenamide: AUC: ↑ C_{max}: ↑ Αναστολή της P-gp</p> <p>Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση με το tenofovir alafenamide. Η συγχορήγηση με κετοконаζόλη αναμένεται να προκαλέσει αύξηση στις συγκεντρώσεις του tenofovir alafenamide στο πλάσμα (αναστολή της P-gp).</p>	Η συγχορήγηση δεν συνιστάται.
Φλουконаζόλη Ιτρακοναζόλη Ποσακοναζόλη Βορικοναζόλη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση με κανένα από τα συστατικά του Odefsey. Η συγχορήγηση με αυτούς τους αντιμυκητιασικούς παράγοντες αναμένεται να προκαλέσει αύξηση στις συγκεντρώσεις της ριλιπιβιρίνης (αναστολή του CYP3A) και του tenofovir alafenamide (αναστολή της P-gp) στο πλάσμα.	Η συγχορήγηση δεν συνιστάται.

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα του φαρμακευτικού προϊόντος. Μέση ποσοστιαία μεταβολή στην AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Odefsey
Αντιμυκοβακτηριακά		
Ριφαμπικίνη/ριλιπιβρίνη	<p>Ριφαμπικίνη: AUC: ↔ C_{min}: Δ/εφαρμ. C_{max}: ↔</p> <p>25-δεσακετυλ-ριφαμπικίνη: AUC: ↓ 9% C_{min}: Δ/εφαρμ. C_{max}: ↔</p> <p>Ριλιπιβρίνη: AUC: ↓ 80% C_{min}: ↓ 89% C_{max}: ↓ 69% Επαγωγή του CYP3A</p> <p><i>Αναμένεται:</i> Tenofovir alafenamide: AUC: ↓ C_{max}: ↓ Επαγωγή της P-gp</p> <p>Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση με το tenofovir alafenamide. Η συγχορήγηση είναι πιθανό να προκαλέσει σημαντικές μειώσεις στις συγκεντρώσεις του tenofovir alafenamide στο πλάσμα (επαγωγή της P-gp).</p>	Η συγχορήγηση αντενδείκνυται.
Ριφαπεντίνη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση με κανένα από τα συστατικά του Odefsey. Η συγχορήγηση είναι πιθανό να προκαλέσει σημαντικές μειώσεις στις συγκεντρώσεις της ριλιπιβρίνης στο πλάσμα (επαγωγή του CYP3A) και του tenofovir alafenamide στο πλάσμα (επαγωγή της P-gp).	Η συγχορήγηση αντενδείκνυται.

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα του φαρμακευτικού προϊόντος. Μέση ποσοστιαία μεταβολή στην AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Odefsey
<p>Ριφαμπουτίνη (300 mg μία φορά την ημέρα)/ριλιπιβιρίνη¹</p> <p>Ριφαμπουτίνη (300 mg μία φορά την ημέρα)/ριλιπιβιρίνη</p>	<p>Ριφαμπουτίνη: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>25-O-δεσακετυλο-ριφαμπουτίνη: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Ριλιπιβιρίνη: AUC: ↓ 42% C_{min}: ↓ 48% C_{max}: ↓ 31% Επαγωγή του CYP3A</p> <p><i>Αναμένεται:</i> Tenofovir alafenamide: AUC: ↓ C_{max}: ↓ Επαγωγή της P-gp</p> <p>Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση με το tenofovir alafenamide. Η συγχορήγηση είναι πιθανό να προκαλέσει σημαντικές μειώσεις στις συγκεντρώσεις του tenofovir alafenamide στο πλάσμα (επαγωγή της P-gp).</p>	<p>Η συγχορήγηση αντενδείκνυται.</p>
Μακρολιδικά αντιβιοτικά		
<p>Κλαριθρομυκίνη</p> <p>Ερυθρομυκίνη</p>	<p>Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση με κανένα από τα συστατικά του Odefsey. Ο συνδυασμός του Odefsey με αυτά τα μακρολιδικά αντιβιοτικά αναμένεται να προκαλέσει αύξηση στις συγκεντρώσεις της ριλιπιβιρίνης (αναστολή του CYP3A) και του tenofovir alafenamide (αναστολή της P-gp) στο πλάσμα.</p>	<p>Η συγχορήγηση δεν συνιστάται.</p>
Αντικοί παράγοντες		
<p>Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg μία φορά την ημέρα)/ριλιπιβιρίνη</p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↑ 2% C_{min}: ↑ 2% C_{max}: ↑ 1%</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↑ 5% C_{max}: ↓ 4%</p> <p>Μεταβολίτης του sofosbuvir GS-331007: AUC: ↑ 8% C_{min}: ↑ 10% C_{max}: ↑ 8%</p> <p>Ριλιπιβιρίνη: AUC: ↓ 5% C_{min}: ↓ 7% C_{max}: ↓ 3%</p>	<p>Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.</p>

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα του φαρμακευτικού προϊόντος. Μέση ποσοστιαία μεταβολή στην AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Odefsey
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg μία φορά την ημέρα)/tenofovir alafenamide	Tenofovir alafenamide: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↑ 3%	
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg μία φορά ημερησίως)/ Rilpivirine ²	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Μεταβολίτης του sofosbuvir GS-331007: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Rilpivirine: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg + 100 mg μία φορά ημερησίως) ³ / Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide (200 mg/25 mg/25 mg μία φορά ημερησίως)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{min} : Δ/εφαρμ. C _{max} : ↔ Μεταβολίτης του sofosbuvir GS-331007: AUC: ↔ C _{min} : Δ/εφαρμ. C _{max} : ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Voxilaprevir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Rilpivirine: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir alafenamide: AUC: ↑ 52% C _{min} : Δ/εφαρμ. C _{max} : ↑ 32%	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα του φαρμακευτικού προϊόντος. Μέση ποσοστιαία μεταβολή στην AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Odefsey
Sofosbuvir (400 mg μία φορά την ημέρα)/ριλιπιβιρίνη (25 mg μία φορά την ημέρα)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 21% Μεταβολίτης του sofosbuvir GS-331007: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Ριλιπιβιρίνη: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.
ΑΝΤΙΕΠΙΛΗΠΤΙΚΑ		
Καρβαμαζεπίνη Οξκαρβαζεπίνη Φαινοβαρβιτάλη Φαινυτοΐνη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση με κανένα από τα συστατικά του Odefsey. Η συγχορήγηση μπορεί να προκαλέσει σημαντικές μειώσεις στις συγκεντρώσεις της ριλιπιβιρίνης (επαγωγή του CYP3A) και του tenofovir alafenamide (επαγωγή της P-gp) στο πλάσμα.	Η συγχορήγηση αντενδίδκνται.
ΓΛΥΚΟΚΟΡΤΙΚΟΕΙΔΗ		
Δεξαμεθαζόνη (συστημική, εκτός από τις περιπτώσεις που χορηγείται ως εφάπαξ δόση)	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση με κανένα από τα συστατικά του Odefsey. Αναμένονται σημαντικές δόσοεξαρτώμενες μειώσεις στις συγκεντρώσεις της ριλιπιβιρίνης στο πλάσμα (επαγωγή του CYP3A).	Η συγχορήγηση αντενδίδκνται.
ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ ΑΝΤΛΙΑΣ ΠΡΩΤΟΝΙΩΝ		
Ομεπραζόλη (20 mg μία φορά την ημέρα)/ριλιπιβιρίνη ¹	Ομεπραζόλη: AUC: ↓ 14% C _{min} : Δ/εφαρμ. C _{max} : ↓ 14% Ριλιπιβιρίνη: AUC: ↓ 40% C _{min} : ↓ 33% C _{max} : ↓ 40% Μειωμένη απορρόφηση, αύξηση του γαστρικού pH	Η συγχορήγηση αντενδίδκνται.
Λανσοπραζόλη Ραμπεπραζόλη Παντοπραζόλη Εσομεπραζόλη Δεξλανσοπραζόλη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση με κανένα από τα συστατικά του Odefsey. Αναμένονται σημαντικές μειώσεις στις συγκεντρώσεις της ριλιπιβιρίνης στο πλάσμα (μειωμένη απορρόφηση, αύξηση του γαστρικού pH).	Η συγχορήγηση αντενδίδκνται.
ΦΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ		
St. John's wort (<i>Hypericum perforatum</i> /υπερικό το διάτρητο/βαλσαμόχορτο)	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση με κανένα από τα συστατικά του Odefsey. Η συγχορήγηση μπορεί να προκαλέσει σημαντικές μειώσεις στις συγκεντρώσεις της ριλιπιβιρίνης (επαγωγή του CYP3A) και του tenofovir alafenamide (επαγωγή της P-gp) στο πλάσμα.	Η συγχορήγηση αντενδίδκνται.

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα του φαρμακευτικού προϊόντος. Μέση ποσοστιαία μεταβολή στην AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Odefsey
ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΤΩΝ Η₂-ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ		
Φαμοτιδίνη (εφάπαξ δόση 40 mg λαμβανόμενη 12 ώρες πριν από τη ριλπιβιρίνη)/ριλπιβιρίνη ¹	Ριλπιβιρίνη: AUC: ↓ 9% C _{min} : Δ/εφαρμ. C _{max} : ↔	Πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο ανταγωνιστές των Η ₂ -υποδοχέων που μπορούν να χορηγηθούν μία φορά την ημέρα. Θα πρέπει να χρησιμοποιείται αυστηρό δοσολογικό σχήμα με πρόσληψη των ανταγωνιστών των Η ₂ -υποδοχέων τουλάχιστον 12 ώρες πριν από ή τουλάχιστον 4 ώρες μετά τη λήψη του Odefsey.
Φαμοτιδίνη (εφάπαξ δόση 40 mg λαμβανόμενη 2 ώρες πριν από τη ριλπιβιρίνη)/ριλπιβιρίνη ¹	Ριλπιβιρίνη: AUC: ↓ 76% C _{min} : Δ/εφαρμ. C _{max} : ↓ 85% Μειωμένη απορρόφηση, αύξηση του γαστρικού pH	
Φαμοτιδίνη (εφάπαξ δόση 40 mg λαμβανόμενη 4 ώρες μετά τη ριλπιβιρίνη)/ριλπιβιρίνη ¹	Ριλπιβιρίνη: AUC: ↑ 13% C _{min} : Δ/εφαρμ. C _{max} : ↑ 21%	
Σιμετιδίνη Νιζατιδίνη Ρανιτιδίνη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση με κανένα από τα συστατικά του Odefsey. Η συγχορήγηση μπορεί να προκαλέσει σημαντικές μειώσεις στις συγκεντρώσεις της ριλπιβιρίνης στο πλάσμα (μειωμένη απορρόφηση, αύξηση του γαστρικού pH).	
ΑΝΤΙΟΞΙΝΑ		
Αντιόξινα (π.χ., υδροξείδιο του αργιλίου ή μαγνησίου, ανθρακικό ασβέστιο)	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση με κανένα από τα συστατικά του Odefsey. Η συγχορήγηση μπορεί να προκαλέσει σημαντικές μειώσεις στις συγκεντρώσεις της ριλπιβιρίνης στο πλάσμα (μειωμένη απορρόφηση, αύξηση του γαστρικού pH).	Τα αντιόξινα πρέπει να χορηγούνται μόνο τουλάχιστον 2 ώρες πριν από ή τουλάχιστον 4 ώρες μετά το Odefsey.
ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΠΤΙΚΑ		
Αιθινυλοιστραδιόλη (0,035 mg μία φορά την ημέρα)/ριλπιβιρίνη	Αιθινυλοιστραδιόλη: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↑ 17%	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.
Νορεθινδρόνη (1 mg μία φορά την ημέρα)/ριλπιβιρίνη	Νορεθινδρόνη: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
	Ριλπιβιρίνη: AUC: ↔* C _{min} : ↔* C _{max} : ↔* *με βάση ιστορικά δεδομένα από μάρτυρες	

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα του φαρμακευτικού προϊόντος. Μέση ποσοστιαία μεταβολή στην AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Odefsey
Νοργεστιμάτη (0,180/0,215/0,250 mg μία φορά την ημέρα)/ Αιθινυλοιστραδιόλη (0,025 mg μία φορά την ημέρα)/ Emtricitabine/Tenofovir alafenamide (200/25 mg μία φορά την ημέρα)	Norelgestromin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Νοργεστρέλη: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Αιθινυλοιστραδιόλη: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.
ΟΠΙΟΕΙΔΗ ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΑ		
Μεθαδόνη (60-100 mg μία φορά την ημέρα, εξατομικευμένη δόση)/ριλιπιβρίνη	R(-) μεθαδόνη: AUC: ↓ 16% C _{min} : ↓ 22% C _{max} : ↓ 14% S(+) μεθαδόνη: AUC: ↓ 16% C _{min} : ↓ 21% C _{max} : ↓ 13% Ριλιπιβρίνη: AUC: ↔* C _{min} : ↔* C _{max} : ↔* *με βάση ιστορικά δεδομένα από μάρτυρες	Δεν απαιτούνται αναπροσαρμογές της δόσης. Συνιστάται κλινική παρακολούθηση, καθώς σε ορισμένους ασθενείς ενδέχεται να χρειαστεί να προσαρμοστεί η θεραπεία συντήρησης με μεθαδόνη.
ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΑ		
Παρακεταμόλη (εφάπαξ δόση 500 mg)/ριλιπιβρίνη ¹	Παρακεταμόλη: AUC: ↔ C _{min} : Δ/εφαρμ. C _{max} : ↔ Ριλιπιβρίνη: AUC: ↔ C _{min} : ↑ 26% C _{max} : ↔	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.
ΑΝΤΙΑΡΡΥΘΜΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ		
Διγοξίνη/ριλιπιβρίνη	Διγοξίνη: AUC: ↔ C _{min} : Δ/εφαρμ. C _{max} : ↔	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.
ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ		
Dabigatran etexilate	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση με κανένα από τα συστατικά του Odefsey. Δε μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος για αυξήσεις στις συγκεντρώσεις της δαβιγατράνης στο πλάσμα (αναστολή της εντερικής P-gp).	Η συγχορήγηση πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή.

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα του φαρμακευτικού προϊόντος. Μέση ποσοστιαία μεταβολή στην AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Odefsey
ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΤΙΚΑ		
Κυκλοσπορίνη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση με κανένα από τα συστατικά του Odefsey. Η συγχορήγηση της κυκλοσπορίνης αναμένεται να προκαλέσει αύξηση στις συγκεντρώσεις της ριλιβιρίνης (αναστολή του CYP3A) και του tenofovir alafenamide (αναστολή της P-gp) στο πλάσμα.	Η συγχορήγηση δεν συνιστάται.
ΑΝΤΙΔΙΑΒΗΤΙΚΑ		
Μετφορμίνη (εφάπαξ δόση 850 mg)/ριλιβιρίνη	Μετφορμίνη: AUC: ↔ C _{min} : Δ/εφαρμ. C _{max} : ↔	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.
ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ HMG CO-A ΑΝΑΓΩΓΑΣΗΣ		
Ατορβαστατίνη (εφάπαξ δόση 40 mg)/ριλιβιρίνη ¹	Ατορβαστατίνη: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 15% C _{max} : ↑ 35% Ριλιβιρίνη: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↓ 9%	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.
ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ ΦΩΣΦΟΔΙΕΣΤΕΡΑΣΗΣ ΤΥΠΟΥ 5 (PDE-5)		
Σιλδεναφίλη (εφάπαξ δόση 50 mg)/ριλιβιρίνη ¹	Σιλδεναφίλη: AUC: ↔ C _{min} : Δ/εφαρμ. C _{max} : ↔ Ριλιβιρίνη: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.
Βαρδεναφίλη Ταδαλαφίλη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση με κανένα από τα συστατικά του Odefsey. Πρόκειται για φαρμακευτικά προϊόντα που ανήκουν σε μια κατηγορία στην οποία παρόμοιες αλληλεπιδράσεις μπορούν να προβλεφθούν.	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.
ΥΠΝΩΤΙΚΑ/ΗΡΕΜΙΣΤΙΚΑ		
Μιδαζολάμη (2,5 mg, από του στόματος, εφάπαξ δόση)/ tenofovir alafenamide	Μιδαζολάμη: AUC: ↑ 12% C _{min} : Δ/εφαρμ. C _{max} : ↑ 2%	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.
Μιδαζολάμη (1 mg, ενδοφλέβια χορήγηση, εφάπαξ δόση)/ tenofovir alafenamide	Μιδαζολάμη: AUC: ↑ 8% C _{min} : Δ/εφαρμ. C _{max} : ↓ 1%	

Δ/εφαρμ. = δεν εφαρμόζεται

¹ Η εν λόγω μελέτη αλληλεπιδράσεων πραγματοποιήθηκε με υψηλότερη από τη συνιστώμενη δόση για την υδροχλωρική ριλιβιρίνη, για την αξιολόγηση της μέγιστης επίδρασης στο συγχορηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν. Η δοσολογική σύσταση ισχύει για τη συνιστώμενη δόση της ριλιβιρίνης 25 mg μία φορά την ημέρα.

- 2 Η μελέτη διεξάχθηκε με δισκίο συνδυασμού σταθερής δόσης emtricitabine/rilpivirine/tenofovir disoproxil fumarate.
- 3 Μελέτη που διενεργήθηκε με επιπρόσθετη δόση voxilaprevir 100 mg ώστε να επιτευχθούν εκθέσεις του voxilaprevir που αναμένονται σε ασθενείς με λοίμωξη από HCV.

Μελέτες που διενεργήθηκαν με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Βάσει μελετών αλληλεπίδρασης μεταξύ φαρμάκων που διενεργήθηκαν με τα συστατικά του Odefsey δεν αναμένονται κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις όταν το Odefsey συνδυάζεται με τα ακόλουθα φαρμακευτικά προϊόντα: βουπρενορφίνη, ναλοξόνη και νορβουπρενορφίνη.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/αντισύλληψη σε άντρες και γυναίκες

Η χρήση του Odefsey θα πρέπει να συνοδεύεται από τη χρήση αποτελεσματικής αντισύλληψης.

Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκείς και καλά ελεγχόμενες μελέτες του Odefsey ή των συστατικών του σε έγκυες γυναίκες.

Είναι περιορισμένα τα δεδομένα (περιπτώσεις έκβασης κύησης λιγότερες από 300) από τη χρήση tenofovir alafenamide στις έγκυες γυναίκες. Ένας μέτριος όγκος δεδομένων από έγκυες γυναίκες (ανάμεσα σε 300-1.000 περιπτώσεις έκβασης κύησης) δεν υποδεικνύει παραμορφωτική ή εμβρυική/νεογνική τοξικότητα της ριλπιβιρίνης (βλ. παραγράφους 4.4, 5.1 και 5.2). Κατά τη διάρκεια της κύησης παρατηρήθηκαν χαμηλότερες εκθέσεις της ριλπιβιρίνης, συνεπώς θα πρέπει να παρακολουθείται στενά το ικό φορτίο. Ένας μεγάλος αριθμός δεδομένων σε έγκυες γυναίκες (περιπτώσεις έκβασης έκθεσης περισσότερες από 1.000) καταδεικνύουν τη μη ύπαρξη συγγενών διαμαρτιών ή τοξικότητας στο έμβryo/νεογνό σχετιζόμενων με την emtricitabine.

Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3) με τα συστατικά του Odefsey.

Το Odefsey θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης μόνο εάν το πιθανό όφελος αιτιολογεί τον πιθανό κίνδυνο για το έμβryo.

Θηλασμός

Η emtricitabine απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Δεν είναι γνωστό εάν η ριλπιβιρίνη ή το tenofovir alafenamide απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν ότι το tenofovir απεκκρίνεται στο γάλα. Η ριλπιβιρίνη απεκκρίνεται στο γάλα των αρουραίων.

Υπάρχουν ανεπαρκείς πληροφορίες σχετικά με την επίδραση όλων των συστατικών του Odefsey στα νεογνήνητα/βρέφη.

Εξαιτίας της πιθανότητας μετάδοσης του ιού HIV και εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών σε βρέφη που θηλάζουν, οι γυναίκες θα πρέπει να λαμβάνουν την οδηγία να μην θηλάζουν εάν λαμβάνουν το Odefsey.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα για τον άνθρωπο σχετικά με την επίδραση του Odefsey στη γονιμότητα. Μελέτες σε ζώα δεν καταδεικνύουν επιβλαβείς επιδράσεις της emtricitabine, της υδροχλωρικής ριλπιβιρίνης ή του tenofovir alafenamide στη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Odefsey μπορεί να έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι έχουν αναφερθεί κόπωση, ζάλη και υπνηλία κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τα συστατικά του Odefsey (βλ. παράγραφο 4.8). Αυτό θα πρέπει να συνυπολογίζεται όταν αξιολογείται η ικανότητα του ασθενούς να οδηγεί ή να χειρίζεται μηχανήματα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σε κλινικές μελέτες στις οποίες συμμετείχαν πρωτοθεραπευόμενοι ασθενείς που έλαβαν emtricitabine + tenofovir alafenamide σε συνδυασμό με elvitegravir + cobicistat ήταν ναυτία (11%), διάρροια (7%) και κεφαλαλγία (6%). Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σε κλινικές μελέτες στις οποίες συμμετείχαν πρωτοθεραπευόμενοι ασθενείς που έλαβαν υδροχλωρική ριλπιβιρίνη σε συνδυασμό με emtricitabine + tenofovir disoproxil fumarate ήταν ναυτία (9%), ζάλη (8%), μη φυσιολογικά όνειρα (8%), κεφαλαλγία (6%), διάρροια (5%) και αϋπνία (5%).

Συνοπτική περίληψη ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αξιολόγηση των ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζεται σε δεδομένα για την ασφάλεια από όλες τις μελέτες Φάσης 2 και 3 στις οποίες ασθενείς έλαβαν emtricitabine + tenofovir alafenamide μαζί με elvitegravir + cobicistat ως δισκίο συνδυασμού σταθερής δόσης, σε συγκεντρωτικά δεδομένα από ασθενείς που έλαβαν ριλπιβιρίνη 25 mg μία φορά την ημέρα σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα στις ελεγχόμενες μελέτες TMC278-C209 και TMC278-C215, ασθενείς που έλαβαν Odefsey στις Μελέτες GS-US-366-1216 και GS-US-366-1160, καθώς και στην εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες στον Πίνακα 2 παρατίθενται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης. Οι συχνότερες προσδιορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$) ή όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$).

Πίνακας 2: Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων ενεργειών

Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
<i>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</i>	
Συχνές:	μειωμένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων ¹ , μειωμένη αιμοσφαιρίνη ¹ , μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων ¹
Όχι συχνές:	αναιμία ²
<i>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</i>	
Όχι συχνές:	σύνδρομο επανενεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος ¹
<i>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</i>	
Πολύ συχνές:	αυξημένη ολική χοληστερόλη (νηστείας) ¹ , αυξημένη LDL χοληστερόλη (νηστείας) ¹
Συχνές:	μειωμένη όρεξη ¹ , αυξημένα τριγλυκερίδια (νηστείας) ¹
<i>Ψυχιατρικές διαταραχές</i>	
Πολύ συχνές:	αϋπνία ¹
Συχνές:	κατάθλιψη ¹ , μη φυσιολογικά όνειρα ^{1,3} , διαταραχές ύπνου ¹ , καταθλιπτική διάθεση ¹
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</i>	
Πολύ συχνές:	κεφαλαλγία ^{1,3} , ζάλη ^{1,3}
Συχνές:	υπνηλία ¹
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού</i>	
Πολύ συχνές:	ναυτία ^{1,3} , αυξημένη παγκρεατική αμυλάση ¹
Συχνές:	κοιλιακό άλγος ^{1,3} , έμετος ^{1,3} , αυξημένη λιπάση ¹ , κοιλιακή δυσφορία ¹ , ξηροστομία ¹ , μετεωρισμός ³ , διάρροια ³
Όχι συχνές:	δυσπενία ³
<i>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</i>	
Πολύ συχνές:	αυξημένες τρανσαμινάσες (AST ή/και ALT) ¹

Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Συχνές:	αυξημένη χολυρεθρίνη ¹
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</i>	
Συχνές:	εξάνθημα ^{1,3}
Όχι συχνές:	σοβαρές δερματικές αντιδράσεις με συστηματικά συμπτώματα ⁴ , αγγειοοίδημα ^{5,6} , κνησμός ³ , κνίδωση ⁶
<i>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</i>	
Όχι συχνές:	αρθραλγία ³
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</i>	
Συχνές:	κόπωση ^{1,3}

- 1 Ανεπιθύμητες ενέργειες που εντοπίστηκαν από κλινικές μελέτες για τη ριλπιβιρίνη.
- 2 Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια δεν παρατηρήθηκε σε μελέτες Φάσης 3 για τη λήψη emtricitabine + tenofovir alafenamide σε συνδυασμό με elvitegravir + cobicistat ή σε μελέτες Φάσης 3 με το Odefsey, αλλά εντοπίστηκε από κλινικές μελέτες ή από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία της emtricitabine στην αγορά, όταν χρησιμοποιήθηκε με άλλα αντιρετροϊκά.
- 3 Ανεπιθύμητες ενέργειες που εντοπίστηκαν από κλινικές μελέτες προϊόντων που περιέχουν emtricitabine + tenofovir alafenamide.
- 4 Ανεπιθύμητη ενέργεια που εντοπίστηκε από παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία της θεραπείας με emtricitabine/ριλπιβιρίνη/tenofovir disoproxil fumarate στην αγορά.
- 5 Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια εντοπίστηκε από την παρακολούθηση των προϊόντων που περιέχουν emtricitabine μετά την κυκλοφορία στην αγορά.
- 6 Ανεπιθύμητη ενέργεια που εντοπίστηκε από την παρακολούθηση των προϊόντων που περιέχουν tenofovir alafenamide μετά την κυκλοφορία στην αγορά.

Μη φυσιολογικά εργαστηριακά ευρήματα

Αλλαγές στην κρεατινίνη ορού για αγωγές που περιέχουν ριλπιβιρίνη

Τα συγκεντρωτικά δεδομένα από τις μελέτες Φάσης 3 TMC278-C209 και TMC278-C215, στις οποίες συμμετείχαν πρωτοθεραπευόμενοι ασθενείς, καταδεικνύουν επίσης αυξημένη κρεατινίνη ορού και μείωση του εκτιμώμενου ρυθμού σπειραματικής διήθησης (eGFR) στο διάστημα των 96 εβδομάδων της θεραπείας με ριλπιβιρίνη. Το μεγαλύτερο μέρος της αύξησης στην κρεατινίνη και της μείωσης στον eGFR προέκυψε εντός των πρώτων τεσσάρων εβδομάδων θεραπείας. Στο διάστημα των 96 εβδομάδων της θεραπείας με ριλπιβιρίνη, παρατηρήθηκαν μέσες μεταβολές της τάξεως του 0,1 mg/dL (εύρος: -0,3 mg/dL έως 0,6 mg/dL) για την κρεατινίνη και της τάξεως του -13,3 ml/min/1,73 m² (εύρος: -63,7 ml/min/1,73 m² έως 40,1 ml/min/1,73 m²) για τον eGFR. Σε ασθενείς που εντάχθηκαν σε μελέτες με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, η παρατηρούμενη αύξηση στην κρεατινίνη ορού ήταν παρόμοια με εκείνη που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Αυτές οι αυξήσεις δεν αντανάκλουν μεταβολή στον πραγματικό ρυθμό σπειραματικής διήθησης (GFR).

Μεταβολές στις εργαστηριακές εξετάσεις λιπιδίων

Σε μελέτες σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς που έλαβαν emtricitabine + tenofovir alafenamide (FTC + TAF) ή emtricitabine + tenofovir disoproxil fumarate (FTC + TDF) και τα δύο με elvitegravir + cobicistat σε δισκίο συνδυασμού σταθερής δόσης, παρατηρήθηκαν αυξήσεις κατά την Εβδομάδα 144 σε σχέση με την έναρξη της μελέτης και στις δύο ομάδες θεραπείας για τις παραμέτρους των λιπιδίων σε κατάσταση νηστείας ολική χοληστερόλη, άμεση λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας (LDL-χοληστερόλη), λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας (HDL-χοληστερόλη) και τριγλυκερίδια. Η διάμεση αύξηση σε σχέση με την έναρξη της μελέτης για αυτές τις παραμέτρους ήταν μεγαλύτερη σε ασθενείς που ελάμβαναν FTC + TAF σε σύγκριση με τους ασθενείς που ελάμβαναν FTC + TDF (p < 0,001 για τη διαφορά μεταξύ των ομάδων θεραπείας για ολική χοληστερόλη, άμεση LDL- και HDL-χοληστερόλη και τριγλυκερίδια σε κατάσταση νηστείας). Η διάμεση (Q1, Q3) μεταβολή σε σχέση με την έναρξη της μελέτης την Εβδομάδα 144 στο λόγο ολικής χοληστερόλης προς HDL-χοληστερόλη ήταν 0,2 (-0,3, 0,7) σε ασθενείς που ελάμβαναν FTC + TAF και 0,1 (-0,4, 0,6) σε ασθενείς που ελάμβαναν FTC + TDF (p = 0,006 για τη διαφορά μεταξύ των ομάδων θεραπείας).

Η αλλαγή από σχήμα με βάση το TDF σε Odefsey μπορεί να οδηγήσει σε μικρές αυξήσεις στις παραμέτρους λιπιδίων. Σε μία μελέτη με ιολογικά κατεσταλμένους ασθενείς που αλλάζουν από FTC/RPV/TDF σε Odefsey (Μελέτη GS-US-366-1216) παρατηρήθηκαν αυξήσεις από την αρχική τιμή στις τιμές σε νηστεία της ολικής χοληστερόλης της άμεσης LDL-χοληστερόλης, της HDL-χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων στο σκέλος με Odefsey και δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σχετικές μεταβολές από την αρχική τιμή στις μέσες τιμές σε νηστεία για την αναλογία ολικής χοληστερόλης προς HDL-χοληστερόλη σε κανένα από τα θεραπευτικά σκέλη κατά την Εβδομάδα 96. Σε μία μελέτη με ιολογικά κατεσταλμένους ασθενείς που άλλαξαν από EFV/FTC/TDF σε Odefsey (Μελέτη GS-US-366-1160), παρατηρήθηκαν μειώσεις από την αρχική τιμή στις τιμές σε νηστεία της ολικής χοληστερόλης και της HDL-χοληστερόλης στο σκέλος με Odefsey. Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές μεταβολές από την αρχική τιμή στις μέσες τιμές σε νηστεία για την αναλογία ολικής χοληστερόλης προς HDL-χοληστερόλη, την άμεση LDL-χοληστερόλη ή τα τριγλυκερίδια σε κανένα από τα θεραπευτικά σκέλη κατά την Εβδομάδα 96.

Κορτιζόλη

Στις συγκεντρωτικές μελέτες Φάσης 3 TMC278-C209 και TMC278-C215 πρωτοθεραπευόμενων ασθενών, την Εβδομάδα 96 σημειώθηκε συνολική μέση μεταβολή από την έναρξη της μελέτης στη βασική κορτιζόλη $-19,1$ ($-30,85$ · $-7,37$) nmol/L στο σκέλος της ριλπιβιρίνης και $-0,6$ ($-13,29$ · $12,17$) nmol/L στο σκέλος του efavirenz. Την Εβδομάδα 96, η μέση μεταβολή από την έναρξη της μελέτης στα ενεργοποιούμενα από την ACTH επίπεδα κορτιζόλης ήταν χαμηλότερη στο σκέλος της ριλπιβιρίνης ($+18,4 \pm 8,36$ nmol/L) από ό,τι στο σκέλος του efavirenz ($+54,1 \pm 7,24$ nmol/L). Οι μέσες τιμές για το σκέλος της ριλπιβιρίνης τόσο για τη βασική όσο και για την ενεργοποιούμενη από ACTH κορτιζόλη την Εβδομάδα 96 ήταν εντός του φυσιολογικού εύρους. Αυτές οι μεταβολές στις παραμέτρους ασφάλειας των επινεφριδίων δεν ήταν κλινικά σημαντικές. Δεν υπήρξαν κλινικά σημεία ή συμπτώματα που να υποδηλώνουν επινεφριδιακή ή γοναδική δυσλειτουργία σε ενήλικες.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Μεταβολικές παράμετροι

Το σωματικό βάρος και τα επίπεδα των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα ενδέχεται να αυξηθούν κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.4).

Σύνδρομο Επανενεργοποίησης του Ανοσοποιητικού Συστήματος

Σε HIV οροθετικούς ασθενείς με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια ενδέχεται να εμφανιστεί, κατά την έναρξη της CART, μία φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή υπολειμματικά ευκαιριακά παθογόνα. Έχουν επίσης αναφερθεί αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος του Graves και η αυτοάνοση ηπατίτιδα). Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος μέχρι την εμφάνιση είναι περισσότερο μεταβλητός και αυτά τα συμβάντα μπορεί να συμβούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Οστεονέκρωση

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οστεονέκρωσης κυρίως σε ασθενείς με γνωστούς γενικά παράγοντες κινδύνου, προχωρημένη λοίμωξη HIV ή μακράς διάρκειας έκθεση σε CART. Η συχνότητα αυτών είναι άγνωστη (βλ. παράγραφο 4.4).

Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις

Έχουν αναφερθεί σοβαρές δερματικές αντιδράσεις με συστηματικά συμπτώματα από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία της θεραπείας emtricitabine/ριλπιβιρίνης/tenofovir disoproxil fumarate στην αγορά, στις οποίες περιλαμβάνονται εξανθήματα συνοδευόμενα από πυρετό, φουσαλίδες, επιπεφυκίτιδα, αγγειοοίδημα, αυξημένες τιμές στις εξετάσεις της ηπατικής λειτουργίας ή/και ηωσινοφιλία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια των emtricitabine + tenofovir alafenamide αξιολογήθηκε μέχρι 48 εβδομάδες σε μια κλινική μελέτη ανοικτής επισήμανσης (GS-US-292-0106) στην οποία 50 πρωτοθεραπευόμενοι παιδιατρικοί ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη ηλικίας 12 έως < 18 ετών έλαβαν emtricitabine + tenofovir alafenamide σε συνδυασμό με elvitegravir + cobicistat ως δισκίο συνδυασμού σταθερής δόσης. Στη

μελέτη αυτή, το προφίλ ασφάλειας στους εφήβους ασθενείς ήταν παρόμοιο με εκείνο των ενηλίκων (βλ. παράγραφο 5.1).

Η αξιολόγηση της ασφάλειας της ριλπιβιρίνης βασίζεται σε δεδομένα από την Εβδομάδα 48 μιας μελέτης ανοιχτής επισήμανσης ενός σκέλους (TMC278-C213) στην οποία συμμετείχαν 36 παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας 12 έως < 18 ετών, οι οποίοι ζύγιζαν τουλάχιστον 32 kg. Κανένας ασθενής δεν διέκοψε τη ριλπιβιρίνη λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών. Δεν αναγνωρίστηκε καμία ανεπιθύμητη ενέργεια σε σύγκριση με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες. Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν Βαθμού 1 ή 2. Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (κάθε βαθμού) ήταν η κεφαλαλγία, η κατάθλιψη, η υπνηλία και η ναυτία. Δεν αναφέρθηκαν μη φυσιολογικά εργαστηριακά αποτελέσματα βαθμού 3-4 για τις AST/ALT ή ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3-4 λόγω αυξήσεων στις τρανσαμινάσες (βλ. παράγραφο 5.1).

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Η ασφάλεια των emtricitabine + tenofovir alafenamide αξιολογήθηκε μέχρι 144 εβδομάδες σε μια κλινική μελέτη ανοιχτής επισήμανσης (GS-US-292-0112) στην οποία 248 ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη οι οποίοι ήταν είτε πρωτοθεραπευόμενοι (n = 6) είτε ιολογικά κατεσταλμένοι (n = 242) με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης με τη μέθοδο Cockcroft-Gault [eGFR_{CG}]: 30-69 ml/min) έλαβαν emtricitabine + tenofovir alafenamide σε συνδυασμό με elvitegravir + cobicistat ως δισκίο συνδυασμού σταθερής δόσης. Το προφίλ ασφάλειας σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια ήταν παρόμοιο με εκείνο σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (βλ. παράγραφο 5.1).

Η ασφάλεια του emtricitabine + tenofovir alafenamide αξιολογήθηκε έως τις 48 εβδομάδες σε κλινική μελέτη ανοιχτής επισήμανσης μονού σκέλους (GS-US-292-1825), στην οποία 55 ιολογικά κατεσταλμένοι ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη και νεφρική νόσο τελικού σταδίου (eGFR_{CG} < 15 ml/min) σε χρόνια αιμοδιύλιση έλαβαν emtricitabine + tenofovir alafenamide σε συνδυασμό με elvitegravir + cobicistat ως δισκίο συνδυασμού σταθερής δόσης. Δεν εντοπίστηκαν νέα ζητήματα ασφάλειας σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου σε χρόνια αιμοδιύλιση που έλαβαν emtricitabine + tenofovir alafenamide, χορηγούμενο με elvitegravir + cobicistat ως δισκίο συνδυασμού σταθερής δόσης (βλ. παράγραφο 5.2).

Ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό HIV και τον ιό HBV

Η ασφάλεια των emtricitabine + tenofovir alafenamide σε συνδυασμό με elvitegravir και cobicistat ως δισκίο συνδυασμού σταθερής δόσης (elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide [E/C/F/TAF]) αξιολογήθηκε σε 72 ασθενείς με συνυπάρχουσα HIV/HBV λοίμωξη οι οποίοι ελάμβαναν θεραπεία για HIV σε μια κλινική μελέτη ανοιχτής επισήμανσης (GS-US-292-1249), έως την Εβδομάδα 48, στην οποία οι ασθενείς άλλαξαν από άλλο αντιρετροϊκό σχήμα (το οποίο περιείχε TDF σε 69 από τους 72 ασθενείς) σε E/C/F/TAF. Με βάση αυτά τα περιορισμένα δεδομένα, το προφίλ ασφάλειας του emtricitabine + tenofovir alafenamide σε συνδυασμό με elvitegravir και cobicistat ως δισκίο συνδυασμού σταθερής δόσης, σε ασθενείς με συνυπάρχουσα HIV/HBV λοίμωξη, ήταν παρόμοιο με εκείνο σε ασθενείς με λοίμωξη μόνο από τον ιό HIV-1.

Σε ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β ή C που έλαβαν ριλπιβιρίνη, η συχνότητα εμφάνισης αύξησης των ηπατικών ενζύμων ήταν υψηλότερη από ό,τι σε ασθενείς που έλαβαν ριλπιβιρίνη, οι οποίοι δεν εμφάνιζαν συνυπάρχουσα λοίμωξη. Η φαρμακοκινητική έκθεση της ριλπιβιρίνης σε ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη ήταν συγκρίσιμη με εκείνη ασθενών χωρίς συνυπάρχουσα λοίμωξη.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να

αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται για ενδείξεις τοξικότητας (βλ. παράγραφο 4.8) και να εφαρμόζεται η καθιερωμένη υποστηρικτική θεραπεία εφόσον είναι απαραίτητη, συμπεριλαμβανομένης της παρατήρησης της κλινικής κατάστασης του ασθενή και της παρακολούθησης των ζωτικών σημείων και του ΗΚΓ (διάστημα QT).

Δεν υπάρχει συγκεκριμένο αντίδοτο για υπερδοσολογία με το Odefsey. Με αιμοδιύλιση μπορεί να απομακρυνθεί έως το 30% της δόσης της emtricitabine. Το tenofovir απομακρύνεται αποτελεσματικά μέσω αιμοδιύλισης με συντελεστή εκχύλισης περίπου 54%. Δεν είναι γνωστό εάν η emtricitabine ή το tenofovir μπορούν να απομακρυνθούν με περιτοναϊκή κάθαρση. Δεδομένου ότι η ριλπιβιρίνη συνδέεται σε υψηλό βαθμό με τις πρωτεΐνες, η κάθαρση δεν είναι πιθανό να οδηγήσει σε σημαντική απομάκρυνση της δραστικής ουσίας. Η περαιτέρω αντιμετώπιση θα πρέπει να είναι όπως ενδείκνυται κλινικά ή όπως συνιστάται από τα εθνικά κέντρα δηλητηριάσεων, όπου αυτά είναι διαθέσιμα.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιικό για συστηματική χρήση, αντιικά για τη θεραπεία των HIV λοιμώξεων, συνδυασμοί, κωδικός ATC: J05AR19

Μηχανισμός δράσης και φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η emtricitabine είναι ένας νουκλεοσιδικός αναστολέας της ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTI) και νουκλεοσιδικό ανάλογο της 2'-δεοξυκυτιδίνης. Η emtricitabine φωσφορυλιώνεται από τα κυτταρικά ένζυμα και σχηματίζει την τριφωσφορική emtricitabine. Η τριφωσφορική emtricitabine αναστέλλει ανταγωνιστικά την ανάστροφη μεταγραφάση (RT) του HIV-1, οδηγώντας στον τερματισμό της αλυσού του δεοξυριβονουκλεϊκού οξέος (DNA). Η emtricitabine εμφανίζει δραστηριότητα κατά των ιών HIV-1, HIV-2 και HBV.

Η ριλπιβιρίνη είναι μια διαρυλ-πυριμιδίνη NNRTI του HIV-1. Η δραστηριότητα της ριλπιβιρίνης μεσολαβείται από τη μη ανταγωνιστική αναστολή της RT του HIV-1. Η ριλπιβιρίνη δεν αναστέλλει τις ανθρώπινες κυτταρικές DNA πολυμεράσες α , β και τη μιτοχονδριακή DNA πολυμεράση γ .

Το tenofovir alafenamide είναι ένας νουκλεοτιδικός αναστολέας της ανάστροφης μεταγραφάσης (NtRTI) και φωσφοροαμιδικό προφάρμακο του tenofovir (ανάλογο της μονοφωσφορικής 2'-δεοξυαδενοσίνης). Το tenofovir alafenamide διαπερνά τα κύτταρα και λόγω της αυξημένης σταθερότητας στο πλάσμα και της ενδοκυτταρικής ενεργοποίησης μέσω υδρόλυσης από την καθεψίνη A, το tenofovir alafenamide είναι πιο αποτελεσματικό από το tenofovir disoproxil fumarate όσον αφορά στη συγκέντρωση του tenofovir στα μονοπύρρηνα κύτταρα του περιφερικού αίματος (PBMCs) (συμπεριλαμβανομένων των λεμφοκυττάρων και άλλων κυττάρων-στόχων του HIV) και μακροφάγα. Το ενδοκυτταρικό tenofovir στη συνέχεια φωσφορυλιώνεται στον ενεργό μεταβολίτη διφωσφορικό tenofovir. Το διφωσφορικό tenofovir αναστέλλει την HIV RT, οδηγώντας στον τερματισμό της αλυσού του DNA. Το tenofovir εμφανίζει δραστηριότητα κατά του ιού HIV-1, HIV-2 και του HBV.

Αντιική δράση *in vitro*

Οι συνδυασμοί emtricitabine, ριλπιβιρίνης και tenofovir alafenamide δεν ήταν ανταγωνιστικοί και κατέδειξαν συνεργικές επιδράσεις μεταξύ τους σε συνδυαστικές δοκιμασίες αντιικής δράσης σε κυτταρική καλλιέργεια.

Η αντϊκή δράση της emtricitabine έναντι εργαστηριακών και κλινικά απομονωθέντων στελεχών του HIV-1 αξιολογήθηκε σε λεμφοβλαστοειδείς κυτταρικές σειρές, στην κυτταρική σειρά MAGI CCR5 και σε PBMC. Οι τιμές 50% αποτελεσματικής συγκέντρωσης (EC₅₀) για την emtricitabine κυμαίνονταν από 0,0013 έως 0,64 μΜ. Η emtricitabine επέδειξε αντϊκή δράση σε κυτταρική καλλιέργεια κατά των HIV-1 υποτύπων A, B, C, D, E, F και G (οι τιμές EC₅₀ κυμαίνονταν από 0,007 έως 0,075 μΜ) και κατέδειξε δραστικότητα έναντι του HIV-2 (οι τιμές EC₅₀ κυμαίνονταν από 0,007 έως 1,5 μΜ).

Η ριλβιρινή εκδήλωσε δραστικότητα κατά εργαστηριακών στελεχών HIV-1 άγριου τύπου σε σειρές κυττάρων T με οξεία λοίμωξη, με διάμεση τιμή EC₅₀ για HIV-1/ΠIB 0,73 nM (0,27 ng/ml). Η ριλβιρινή κατέδειξε επίσης αντϊκή δράση κατά ευρέος φάσματος πρωτογενών απομονωθέντων στελεχών HIV-1 ομάδας M (υποτύπος A, B, C, D, F, G, H) με τιμές EC₅₀ κυμαινόμενες από 0,07 έως 1,01 nM (0,03 έως 0,37 ng/ml), καθώς και πρωτογενών απομονωθέντων στελεχών ομάδας O με τιμές EC₅₀ κυμαινόμενες από 2,88 έως 8,45 nM (1,06 έως 3,10 ng/ml) και κατέδειξε περιορισμένη *in vitro* δράση κατά του HIV-2 με τιμές EC₅₀ κυμαινόμενες από 2.510 έως 10.830 nM (920 έως 3.970 ng/ml).

Η αντϊκή δράση του tenofovir alafenamide έναντι εργαστηριακών και κλινικά απομονωθέντων στελεχών HIV-1 υπότυπου B αξιολογήθηκε σε λεμφοβλαστοειδείς κυτταρικές σειρές, PBMC, πρωτογενή μονοκύτταρα/μακροφάγα κύτταρα και CD4+ T-λεμφοκύτταρα. Οι τιμές EC₅₀ για το tenofovir alafenamide κυμαίνονταν από 2,0 έως 14,7 nM. Το tenofovir alafenamide επέδειξε αντϊκή δράση στην κυτταρική καλλιέργεια έναντι όλων των HIV-1 ομάδων (M, N και O), συμπεριλαμβανομένων των υποτύπων A, B, C, D, E, F και G (οι τιμές EC₅₀ κυμαίνονταν από 0,10 έως 12,0 nM) και εμφάνισε δραστικότητα έναντι του HIV-2 (οι τιμές EC₅₀ κυμαίνονταν από 0,91 έως 2,63 nM).

Αντοχή

Λαμβάνοντας υπόψη όλα τα διαθέσιμα *in vitro* δεδομένα και τα δεδομένα που παράχθηκαν από πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς, οι ακόλουθες σχετιζόμενες με την αντοχή μεταλλάξεις στην RT του HIV-1, μπορούν να επηρεάσουν τη δράση του Odefsey όταν είναι παρούσες στην έναρξη της μελέτης: K65R, K70E, K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138Q, E138R, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, M184I, M184V, Y188L, H221Y, F227C, M230I, M230L και συνδυασμός L100I και K103N.

Δεν μπορεί να αποκλειστεί μια αρνητική επίδραση από μεταλλάξεις των NNRTI εκτός αυτών που αναφέρονται παραπάνω (π.χ., μεταλλάξεις K103N ή L100I ως μονές μεταλλάξεις), καθώς κάτι τέτοιο δεν μελετήθηκε *in vivo* σε επαρκή αριθμό ασθενών.

Όπως με άλλα αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα, η χρήση του Odefsey πρέπει να καθοδηγείται από εξέταση της αντοχής ή/και τα ιστορικά δεδομένα αντοχής (βλ. παράγραφο 4.4).

In vitro

Η μειωμένη ευαισθησία στην emtricitabine συσχετίζεται με τις μεταλλάξεις M184V/I στην RT του HIV-1.

Στην κυτταρική καλλιέργεια επιλέχθηκαν στελέχη ανθεκτικά στη ριλβιρινή ξεκινώντας από HIV-1 άγριου τύπου διαφορετικών προελεύσεων και υποτύπων, καθώς και από HIV-1 ανθεκτικό σε NNRTI. Οι πιο συχνά παρατηρούμενες υποκαταστάσεις αμινοξέων που παρουσιάστηκαν περιλάμβαναν τα εξής: L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C και M230I.

Τα απομονωθέντα στελέχη HIV-1 με μειωμένη ευαισθησία στο tenofovir alafenamide εξέφραζαν μια K65R μετάλλαξη στην RT του HIV-1· επιπρόσθετα, παρατηρήθηκε παροδικά μια K70E μετάλλαξη στην RT του HIV-1.

Σε πρωτοθεραπευόμενους ενήλικες ασθενείς

Στη συγκεντρωτική ανάλυση στην Εβδομάδα 144 των ασθενών που δεν είχαν λάβει προηγουμένως αντιρετροϊκά φάρμακα, οι οποίοι έλαβαν elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide (E/C/F/TAF) στις μελέτες Φάσης 3 GS-US-292-0104 και GS-US-292-0111, παρατηρήθηκε ανάπτυξη

μίας ή περισσότερων μεταλλάξεων σχετιζόμενων με πρωτογενή αντοχή σε απομονωθέντα στελέχη του HIV-1 σε 12 εκ των 866 (1,4%) ασθενών που έλαβαν θεραπεία με E/C/F/TAF. Ανάμεσα σε αυτά τα 12 απομονωθέντα στελέχη του HIV-1, οι μεταλλάξεις που εμφανίστηκαν ήταν οι M184V/I (n = 11) και K65R (n = 2) στην RT και οι T66T/A/I/V (n = 2), E92Q (n = 4), Q148Q/R (n = 1) και N155H (n = 2) στην ιντεγκράση.

Στη συγκεντρωτική ανάλυση την Εβδομάδα 96 για ασθενείς που ελάμβαναν emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (FTC/TDF) + υδροχλωρική ριλπιβιρίνη στις κλινικές μελέτες Φάσης 3 TMC278-C209 και TMC278-C215, τα απομονωθέντα στελέχη HIV-1 από 43 ασθενείς παρουσίασαν υποκατάσταση αμινοξέων με αντοχή σε NNRTI (n = 39) ή NRTI (n = 41). Οι μεταλλάξεις οι σχετιζόμενες με αντοχή σε NNRTI που αναπτύχθηκαν συχνότερα ήταν οι εξής: V90I, K101E, E138K/Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y και F227C. Η παρουσία των μεταλλάξεων V90I και V189I κατά την έναρξη της μελέτης δεν επηρέασε την ανταπόκριση. Πενήντα-δύο τοις εκατό των απομονωθέντων στελεχών του HIV-1 με εμφανιζόμενη αντοχή στο σκέλος της ριλπιβιρίνης ανέπτυξε ταυτόχρονες μεταλλάξεις NNRTI και NRTI, με συχνότερες τις E138K και M184V. Οι μεταλλάξεις που συσχετίστηκαν με αντοχή στην NRTI οι οποίες αναπτύχθηκαν σε 3 ή περισσότερα απομονωθέντα στελέχη ασθενών ήταν οι εξής: K65R, K70E, M184V/I και K219E.

Έως την Εβδομάδα 96, λιγότεροι ασθενείς στο σκέλος της ριλπιβιρίνης με ιικό φορτίο ≤ 100.000 αντίγραφα/ml κατά την έναρξη της μελέτης είχαν εμφανιζόμενες υποκαταστάσεις σχετιζόμενες με αντοχή ή/και φαινοτυπική αντοχή στη ριλπιβιρίνη (7/288) από ό,τι ασθενείς με ιικό φορτίο > 100.000 αντίγραφα/ml (30/262) κατά την έναρξη της μελέτης.

Σε ιολογικά κατεσταλμένους ασθενείς

Εντοπίστηκε ένας ασθενής που εμφάνισε αντοχή (M184M/I) σε μια κλινική μελέτη ιολογικά κατεσταλμένων ασθενών, οι οποίοι άλλαξαν από μια αγωγή που περιείχε emtricitabine + tenofovir disoproxil fumarate σε E/C/F/TAF χορηγούμενα σε δισκίο συνδυασμού σταθερής δόσης (FDC) (GS-US-292-0109, n = 959).

Έως την Εβδομάδα 96, δεν εντοπίστηκαν εμφανιζόμενες κατά τη θεραπεία μεταλλάξεις που σχετίζονται με ανθεκτικότητα σε ασθενείς που άλλαξαν σε Odefsey από emtricitabine/ριλπιβιρίνη/tenofovir disoproxil fumarate (FTC/RPV/TDF) ή efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (EFV/FTC/TDF) (Μελέτες GS-US-366-1216 και GS-US-366-1160, n = 754).

Σε ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό HIV και τον ιό HBV

Σε μία κλινική μελέτη ασθενών με ιολογικά κατεσταλμένο HIV και συνυπάρχουσα λοίμωξη με χρόνια ηπατίτιδα Β, οι οποίοι έλαβαν E/C/F/TAF για 48 εβδομάδες (GS-US-292-1249, n = 72), 2 ασθενείς πληρούσαν τις προϋποθέσεις για την ανάλυση αντοχής. Σε αυτούς τους 2 ασθενείς, δεν εντοπίστηκαν αντικαταστάσεις αμινοξέων που να σχετίζονται με αντοχή σε οποιοδήποτε από τα συστατικά του E/C/F/TAF στον HIV-1 ή HBV.

Διασταυρούμενη αντοχή

Ιοί ανθεκτικοί στην emtricitabine που έφεραν την υποκατάσταση M184V/I, εμφάνισαν διασταυρούμενη αντοχή στη λαμβουδίνη, αλλά διατήρησαν την ευαισθησία τους στη διδανοσίνη, τη σταβουδίνη, το tenofovir και τη ζιδοβουδίνη.

Σε μια ομάδα 67 ανασυνδυασμένων εργαστηριακών στελεχών του HIV-1 με μία σχετιζόμενη με αντοχή μετάλλαξη σε θέσεις της RT που σχετίζονται με αντοχή σε NNRTI, οι μονές μεταλλάξεις σχετιζόμενες με αντοχή που συσχετίστηκαν με απώλεια ευαισθησίας στη ριλπιβιρίνη ήταν οι K101P και Y181V/I. Η υποκατάσταση K103N από μόνη της δεν οδήγησε σε μειωμένη ευαισθησία στη ριλπιβιρίνη, ωστόσο ο συνδυασμός της K103N και L100I οδήγησε σε 7 φορές μειωμένη ευαισθησία στη ριλπιβιρίνη. Σε μια άλλη μελέτη, η υποκατάσταση Y188L οδήγησε σε 9πλάσια μειωμένη ευαισθησία στη ριλπιβιρίνη για κλινικά απομονωθέντα στελέχη και 6πλάσια για τοποκατευθυνόμενα μεταλλαγμένα γονίδια.

Σε ασθενείς που έλαβαν υδροχλωρική ριλπιβιρίνη σε συνδυασμό με FTC/TDF σε μελέτες Φάσης 3 (συγκεντρωτικά δεδομένα από τις μελέτες TMC278-C209 και TMC278-C215), τα περισσότερα απομονωθέντα στελέχη του HIV-1 που εμφάνισαν φαινοτυπική αντοχή στη ριλπιβιρίνη παρουσίασαν διασταυρούμενη αντοχή σε τουλάχιστον έναν άλλο NNRTI (28/31).

Τόσο η υποκατάσταση K65R όσο και η K70E έχουν ως αποτέλεσμα τη μειωμένη ευαισθησία στο abacavir, τη διδανοσίνη, τη λαμβουδίνη, την emtricitabine και το tenofovir, αλλά διατηρούν την ευαισθησία στη ζιδοβουδίνη.

Κλινικά δεδομένα

Η κλινική αποτελεσματικότητα του Odefsey καθιερώθηκε από μελέτες που πραγματοποιήθηκαν με emtricitabine + tenofovir alafenamide, όταν χορηγήθηκε μαζί με elvitegravir + cobicistat ως δισκίο συνδυασμού σταθερής δόσης των E/C/F/TAF, καθώς και από μελέτες που διενεργήθηκαν με ριλπιβιρίνη, όταν χορηγήθηκε με FTC/TDF ως μεμονωμένα συστατικά ή ως δισκίο συνδυασμού σταθερής δόσης των FTC/RPV/TDF και από μελέτες που διενεργήθηκαν με το Odefsey.

Αγωγές που περιέχουν emtricitabine + tenofovir alafenamide

Πρωτοθεραπευόμενοι και ιολογικά κατεσταλμένοι ενήλικες ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη

Στη Μελέτη GS-US-292-0104 και τη Μελέτη GS-US-292-0111, οι ασθενείς έλαβαν E/C/F/TAF (n = 866) ή elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (E/C/F/TDF) (n = 867) μία φορά την ημέρα, και τα δύο χορηγούμενα ως δισκία συνδυασμού σταθερής δόσης (FDC).

Η μέση ηλικία ήταν 36 έτη (εύρος 18-76), 85% ήταν άνδρες, 57% ήταν λευκοί, 25% ήταν μαύροι και 10% ήταν Ασιάτες. Η μέση τιμή HIV-1 RNA στο πλάσμα κατά την έναρξη της μελέτης ήταν 4,5 log₁₀ αντίγραφα/ml (εύρος 1,3-7,0) και 23% των ασθενών είχαν ικά φορτία κατά την έναρξη της μελέτης > 100.000 αντίγραφα/ml. Ο μέσος αριθμός κυττάρων CD4+ κατά την έναρξη της μελέτης ήταν 427 κύτταρα/mm³ (εύρος 0-1.360) και 13% είχαν αριθμό κυττάρων CD4+ < 200 κύτταρα/mm³.

Στις Μελέτες GS-US-292-0104 και GS-US-292-0111, το E/C/F/TAF επέδειξε στατιστική ανωτερότητα στην επίτευξη HIV-1 RNA < 50 αντιγράφων/ml όταν συγκρίθηκε με το E/C/F/TDF την Εβδομάδα 144. Η διαφορά στο ποσοστό ήταν 4,2% (95% CI: 0,6% έως 7,8%). Οι συγκεντρωτικές εκβάσεις της θεραπείας στις 48 και 144 εβδομάδες παρουσιάζονται στον Πίνακα 3.

Στη Μελέτη GS-US-292-0109, αξιολογήθηκαν η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της αλλαγής είτε από EFV/FTC/TDF, FTC/TDF συν atazanavir (ενισχυμένο με cobicistat ή ritonavir) ή από E/C/F/TDF σε E/C/F/TAF ως δισκίο συνδυασμού σταθερής δόσης στο πλαίσιο μιας τυχαιοποιημένης, ανοικτής επισήμανσης μελέτης ιολογικά κατεσταλμένων (HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml) ενηλίκων με HIV-1 λοίμωξη (n = 959 άλλαξαν σε E/C/F/TAF, n = 477 παρέμειναν στην αγωγή που ελάμβαναν κατά την έναρξη της μελέτης [SBR]). Οι ασθενείς είχαν μέση ηλικία 41 έτη (εύρος 21-77), 89% ήταν άνδρες, 67% ήταν λευκοί και 19% ήταν μαύροι. Ο μέσος αριθμός κυττάρων CD4+ κατά την έναρξη ήταν 697 κύτταρα/mm³ (εύρος 79-1.951).

Στη Μελέτη GS-US-292-0109, η αλλαγή από μια θεραπεία με βάση το tenofovir disoproxil fumarate σε E/C/F/TAF ήταν ανώτερη όσον αφορά στη διατήρηση του HIV-1 RNA σε επίπεδα < 50 αντίγραφα/ml σε σύγκριση με την παραμονή στην αγωγή που λαμβανόταν κατά την έναρξη της μελέτης. Οι συγκεντρωτικές εκβάσεις της θεραπείας στις 48 εβδομάδες παρουσιάζονται στον Πίνακα 3.

Πίνακας 3: Ιολογικές εκβάσεις των Μελετών GS-US-292-0104, GS-US-292-0111 την Εβδομάδα 48 και την Εβδομάδα 144 ^α, καθώς και της μελέτης GS-US-292-0109 την Εβδομάδα 48^α

	Πρωτοθεραπευόμενοι ενήλικες στις Μελέτες GS-US-292-0104 και GS-US-292-0111 ^β				Ιολογικά κατεσταλμένοι ενήλικες στη Μελέτη GS-US-292-0109	
	Εβδομάδα 48		Εβδομάδα 144		Εβδομάδα 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)	Αγωγή κατά την έναρξη (n = 477)
HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml	92%	90%	84%	80%	97%	93%
Διαφορά θεραπείας	2,0% (95% CI: -0,7% έως 4,7%)		4,2% (95% CI: 0,6% έως 7,8%)		4,1% (95% CI: 1,6% έως 6,7%, p < 0,001 ^γ)	
HIV-1 RNA ≥ 50 αντίγραφα/ml^δ	4%	4%	5%	4%	1%	1%
Χωρίς ιολογικά δεδομένα στο παράθυρο της Εβδομάδας 48 ή 144	4%	6%	11%	16%	2%	6%
Διέκοψαν το φάρμακο της μελέτης λόγω ΑΕ ή θανάτου ^ε	1%	2%	1%	3%	1%	1%
Διέκοψαν το φάρμακο της μελέτης για άλλους λόγους και τελευταία διαθέσιμη τιμή HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml ^{στ}	2%	4%	9%	11%	1%	4%
Ελλιπή δεδομένα κατά τη διάρκεια του παραθύρου αλλά συνεχίζουν στο φάρμακο της μελέτης	1%	< 1%	1%	1%	0%	<1%
HIV-1 RNA < 20 αντίγραφα/ml	84%	84%	81%	76%		
Διαφορά θεραπείας	0,4% (95% CI: -3,0% έως 3,8%)		5,4% (95% CI: 1,5% έως 9,2%)			
Αναλογία (%) ασθενών με HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml κατά την προηγούμενη θεραπευτική αγωγή^δ						
EFV/FTC/TDF					96%	90%
FTC/TDF συν ενισχυμένο atazanavir					97%	92%
E/C/F/TDF					98%	97%

α Το παράθυρο Εβδομάδας 48 ήταν μεταξύ της Ημέρας 294 και 377 (συμπεριλαμβανομένης). Το παράθυρο της Εβδομάδας 144 ήταν μεταξύ της Ημέρας 966 και 1.049 (συμπεριλαμβανομένης).

β Και στις δύο μελέτες, οι ασθενείς στρωματοποιήθηκαν σύμφωνα με το HIV-1 RNA κατά την έναρξη (≤ 100.000 αντίγραφα/ml > 100.000 αντίγραφα/ml έως ≤ 400.000 αντίγραφα/ml ή > 400.000 αντίγραφα/ml), κατά αριθμό κυττάρων CD4+ (< 50 κύτταρα/μl, 50-199 κύτταρα/μl ή ≥ 200 κύτταρα/μl) και κατά περιοχή (Η.Π.Α. ή εκτός Η.Π.Α.).

γ Η τιμή P για τη δοκιμή ανωτερότητας που σύγκρινε τα ποσοστά ιολογικής επιτυχίας προσδιορίστηκε στη δοκιμή CMH (Cochran-Mantel-Haenszel), η οποία στρωματοποιήθηκε σύμφωνα με την προηγούμενη θεραπευτική αγωγή (EFV/FTC/TDF, FTC/TDF συν ενισχυμένο atazanavir ή E/C/F/TDF).

δ Συμπεριλαμβάνονται ασθενείς οι οποίοι είχαν ≥ 50 αντίγραφα/ml στο παράθυρο της Εβδομάδας 48 ή της Εβδομάδας 144, ασθενείς που διέκοψαν πρόωγα λόγω έλλειψης ή απώλειας αποτελεσματικότητας, ασθενείς που διέκοψαν για λόγους διαφορετικούς από ανεπιθύμητη ενέργεια (ΑΕ), θάνατο ή έλλειψη ή απώλεια αποτελεσματικότητας και κατά το χρόνο της διακοπής είχαν ική τιμή ≥ 50 αντίγραφα/ml.

- ε Συμπεριλαμβάνονται ασθενείς που διέκοψαν λόγω ΑΕ ή θανάτου σε οποιοδήποτε χρονικό σημείο από την Ημέρα 1 μέχρι το χρονικό παράθυρο, εάν αυτό οδήγησε σε απουσία ιολογικών δεδομένων σχετικά με τη θεραπεία κατά τη διάρκεια του καθορισμένου παραθύρου.
- στ Συμπεριλαμβάνονται ασθενείς που διέκοψαν για λόγους διαφορετικούς από ΑΕ, θάνατο ή έλλειψη ή απώλεια αποτελεσματικότητας, π.χ. απόσυρση συναίνεσης, απώλεια παρακολούθησης, κ.ο.κ.

Στις Μελέτες GS-US-292-0104 και GS-US-292-0111, το ποσοστό ιολογικής επιτυχίας ήταν παρόμοιο σε όλες τις υποομάδες ασθενών (ηλικία, φύλο, φυλή, HIV-1 RNA κατά την έναρξη της μελέτης ή αριθμός κυττάρων CD4+ κατά την έναρξη της μελέτης).

Η μέση αύξηση από την έναρξη της μελέτης στον αριθμό κυττάρων CD4+ ήταν 230 κύτταρα/mm³ σε ασθενείς που έλαβαν E/C/F/TAF και 211 κύτταρα/mm³ σε ασθενείς που έλαβαν E/C/F/TDF (p = 0,024) την Εβδομάδα 48 και 326 κύτταρα/mm³ σε ασθενείς που έλαβαν E/C/F/TAF και 305 κύτταρα/mm³ σε ασθενείς που έλαβαν E/C/F/TDF (p = 0,06) την Εβδομάδα 144.

Αγωγές που περιέχουν ριλπιβιρίνη

Πρωτοθεραπευόμενοι ενήλικες ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη

Η αποτελεσματικότητα της ριλπιβιρίνης βασίζεται σε αναλύσεις δεδομένων στις 96 εβδομάδες από δύο τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες μελέτες σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς (TMC278-C209 και υποσύνολο emtricitabine + tenofovir disoproxil fumarate της μελέτης TMC278-C215).

Στη συγκεντρωτική ανάλυση συνολικά 1.096 ασθενών που συμμετείχαν στις TMC278-C209 και TMC278-C215, οι οποίοι έλαβαν αγωγή υποβάθρου (BR) με FTC/TDF, τα δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά κατά την έναρξη της μελέτης ήταν ισορροπημένα μεταξύ των σκελών της ριλπιβιρίνης και του efavirenz (EFV). Η διάμεση ηλικία ήταν 36 έτη, το 78% ήταν άνδρες, το 62% λευκοί και το 24% ήταν μαύροι/αφρικανοαμερικανοί. Η διάμεση τιμή HIV-1 RNA πλάσματος ήταν 5,0 log₁₀ αντίγραφα/ml και ο διάμεσος αριθμός κυττάρων CD4+ ήταν 255 κύτταρα/mm³.

Η συνολική ανταπόκριση και μια ανάλυση των υποομάδων ιολογικής απόκρισης (< 50 HIV-1 RNA αντίγραφα/ml) τόσο στις 48 όσο και στις 96 εβδομάδες, καθώς και η ιολογική αποτυχία ανά ιικό φορτίο κατά την έναρξη της μελέτης (συγκεντρωτικά δεδομένα από δύο κλινικές μελέτες Φάσης 3, τις TMC278-C209 και TMC278-C215, για ασθενείς που έλαβαν FTC/TDF BR) παρουσιάζονται στον Πίνακα 4.

Πίνακας 4: Ιολογικές εκβάσεις τυχαιοποιημένης θεραπείας στο πλαίσιο των Μελετών TMC278-C209 και TMC278-C215 (συγκεντρωτικά δεδομένα για ασθενείς που έλαβαν υδροχλωρική ριλπιβιρίνη ή efavirenz σε συνδυασμό με FTC/TDF) την Εβδομάδα 48 (πρωτογενή δεδομένα) και την Εβδομάδα 96

	RPV + FTC/TDF (n = 550)	EFV + FTC/TDF (n = 546)	RPV + FTC/TDF (n = 550)	EFV + FTC/TDF (n = 546)
	Εβδομάδα 48		Εβδομάδα 96	
Συνολική ανταπόκριση (HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/mL (TLOVR ^α)) ^β	83,5% (459/550)	82,4% (450/546)	76,9% (423/550)	77,3% (422/546)
Ανά ικό φορτίο κατά την έναρξη της μελέτης (αντίγραφα/ml)				
≤ 100.000	89,6% (258/288)	84,8% (217/256)	83,7% (241/288)	80,8% (206/255)
> 100.000	76,7% (201/262)	80,3% (233/290)	69,5% (182/262)	74,2% (216/291)
Χωρίς ανταπόκριση				
Ιολογική αποτυχία (όλοι οι ασθενείς)	9,5% (52/550)	4,2% (23/546)	11,5% (63/550) ^γ	5,1% (28/546) ^δ
Ανά ικό φορτίο κατά την έναρξη της μελέτης (αντίγραφα/ml)				
≤ 100.000	4,2% (12/288)	2,3% (6/256)	5,9% (17/288)	2,4% (6/255)
> 100.000	15,3% (40/262)	5,9% (17/290)	17,6% (46/262)	7,6% (22/291)
Θάνατος	0	0,2% (1/546)	0	0,7% (4/546)
Διακόπηκε λόγω ανεπιθύμητης ενέργειας (ΑΕ)	2,2% (12/550)	7,1% (39/546)	3,6% (20/550)	8,1% (44/546)
Διακόπηκε για λόγο άσχετο με ΑΕ ^ε	4,9% (27/550)	6,0% (33/546)	8% (44/550)	8,8% (48/546)

EFV = efavirenz, RPV = ριλπιβιρίνη

α ΠΤ TLOVR = Χρόνος από την πρόθεση για θεραπεία έως την απώλεια ιολογικής απόκρισης.

β Η διαφορά στο ποσοστό ανταπόκρισης την Εβδομάδα 48 είναι 1% (95% διάστημα εμπιστοσύνης -3% έως 6%) με χρήση φυσιολογικής προσέγγισης.

γ Υπήρξαν 17 νέες ιολογικές αποτυχίες στο διάστημα μεταξύ της πρωτεύουσας ανάλυσης την Εβδομάδα 48 και την Εβδομάδα 96 (6 ασθενείς με ικό φορτίο κατά την έναρξη της μελέτης ≤ 100.000 αντίγραφα/ml και 11 ασθενείς με ικό φορτίο κατά την έναρξη της μελέτης > 100.000 αντίγραφα/ml). Υπήρξαν επίσης ανακατατάξεις στην πρωτεύουσα ανάλυση της Εβδομάδας 48 με την πιο συχνή ανακατάταξη να είναι από ιολογική αποτυχία έως διακοπή για λόγους άσχετους με ΑΕ.

δ Υπήρξαν 10 νέες ιολογικές αποτυχίες στο διάστημα μεταξύ της πρωτεύουσας ανάλυσης την Εβδομάδα 48 και την Εβδομάδα 96 (3 ασθενείς με ικό φορτίο κατά την έναρξη της μελέτης ≤ 100.000 αντίγραφα/ml και 7 ασθενείς με ικό φορτίο κατά την έναρξη της μελέτης > 100.000 αντίγραφα/ml). Υπήρξαν επίσης ανακατατάξεις στην πρωτεύουσα ανάλυση της Εβδομάδας 48 με την πιο συχνή ανακατάταξη να είναι από ιολογική αποτυχία έως διακοπή για λόγους άσχετους με ΑΕ.

ε π.χ., χάθηκε κατά την παρακολούθηση, μη συμμόρφωση, απέσυρε τη συγκατάθεση.

Η θεραπεία με FTC/TDF + υδροχλωρική ριλπιβιρίνη ήταν μη-κατώτερη όσον αφορά την επίτευξη HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml σε σύγκριση με τη θεραπεία FTC/TDF + efavirenz.

Σχήμα Odefsey

Ιολογικά κατεσταλμένοι ενήλικες ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη

Στη Μελέτη GS-US-366-1216, αξιολογήθηκαν η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της αλλαγής από FTC/RPV/TDF σε Odefsey σε μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη σε ιολογικά κατεσταλμένους ενήλικες ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 45 έτη (εύρος 23–72), 90% των οποίων ήταν άντρες, 75% λευκοί και 19% μαύροι. Η μέση αρχική τιμή των κυττάρων CD4+ ήταν 709 κύτταρα/mm³ (εύρος 104–2.527).

Στη Μελέτη GS-US-366-1160, αξιολογήθηκαν η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της αλλαγής από EFV/FTC/TDF σε Odefsey σε μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη σε ιολογικά κατεσταλμένους ενήλικες ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 48 έτη (εύρος 19–76), 87% των οποίων ήταν άντρες, 67% λευκοί και 27% μαύροι. Η μέση αρχική τιμή των κυττάρων CD4+ ήταν 700 κύτταρα/mm³ (εύρος 140–1.862).

Οι θεραπευτικές εκβάσεις των Μελετών GS-US-366-1216 και GS-US-366-1160 παρουσιάζονται στον Πίνακα 5.

Πίνακας 5: Ιολογικές εκβάσεις των Μελετών GS-US-366-1216 και GS-US-366-1160 τις Εβδομάδες 48^α και 96^β

	GS-US-366-1216				GS-US-366-1160			
	Εβδομάδα 48		Εβδομάδα 96		Εβδομάδα 48		Εβδομάδα 96	
	ODE (n = 316)	FTC/ RPV/ TDF (n = 313) ^γ	ODE (n = 316)	FTC/ RPV/ TDF (n = 313) ^γ	ODE (n = 438)	EFV/ FTC/ TDF (n = 437)	ODE (n = 438)	EFV/ FTC/ TDF (n = 437)
HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/mL	94%	94%	89%	88%	90%	92%	85%	85%
Διαφορά θεραπείας	-0,3% (95% CI: -4,2% έως 3,7%)		0,7% (95% CI: -4,3% έως 5,8%)		-2,0% (95% CI: -5,9% έως 1,8%)		0% (95% CI: -4,8% έως 4,8%)	
HIV-1 RNA ≥ 50 αντίγραφα/ mL^δ	1%	0%	1%	1%	1%	1%	1%	1%
Χωρίς ιολογικά δεδομένα στο παραθύρο της Εβδομάδας 48 ή 96	6%	6%	10%	11%	9%	7%	14%	14%
Διέκοψαν το φάρμακο της μελέτης λόγω ΑΕ ή θανάτου και τελευταία διαθέσιμη τιμή HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/mL	2%	1%	2%	3%	3%	1%	4%	3%
Διέκοψαν το φάρμακο της μελέτης για άλλους λόγους και τελευταία διαθέσιμη τιμή HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/mL ^ε	4%	4%	8%	8%	5%	5%	10%	11%
Ελλιπή δεδομένα κατά τη διάρκεια του παραθύρου αλλά συνεχίζουν στο φάρμακο της μελέτης	< 1%	1%	1%	0	1%	1%	< 1%	0

ODE = Odefsey

α Το παράθυρο Εβδομάδας 48 ήταν μεταξύ της Ημέρας 295 και 378 (συμπεριλαμβανομένης).

β Το παράθυρο Εβδομάδας 96 ήταν μεταξύ της Ημέρας 631 και 714 (συμπεριλαμβανομένης).

γ Ένας ασθενής που δεν ελάμβανε FTC/RPV/TDF πριν τη διαλογή αποκλείστηκε από την ανάλυση.

δ Συμπεριλήφθηκαν ασθενείς που είχαν ≥ 50 αντίγραφα/mL στο παράθυρο Εβδομάδας 48 ή 96, ασθενείς που διέκοψαν πρόωμα λόγω έλλειψης ή απώλειας αποτελεσματικότητας, ασθενείς που διέκοψαν για λόγους διαφορετικούς από έλλειψη ή απώλεια αποτελεσματικότητας και κατά το χρόνο της διακοπής είχαν ιική τιμή ≥ 50 αντίγραφα/mL.

ε Συμπεριλήφθηκαν ασθενείς που διέκοψαν για λόγους διαφορετικούς από ανεπιθύμητη ενέργεια (ΑΕ), θάνατο ή έλλειψη ή απώλεια αποτελεσματικότητας, π.χ. απόσυρση συναίνεσης, αδυναμία παρακολούθησης κ.λπ.

Κατά την Εβδομάδα 96, η αλλαγή σε Odefsey ήταν μη κατώτερη στη διατήρηση του HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/mL, σε σύγκριση με τους ασθενείς που παρέμειναν σε θεραπεία με FTC/RPV/TDF ή EFV/FTC/TDF σε ανάλογες μελέτες.

Στη Μελέτη GS-US-366-1216, η μέση μεταβολή από την αρχική τιμή σε κύτταρα CD4+ κατά την Εβδομάδα 96 ήταν 12 κύτταρα/mm³ σε ασθενείς που άλλαξαν σε Odefsey και 16 κύτταρα/mm³ σε όσους παρέμειναν στο FTC/RPV/TDF. Στη Μελέτη GS-US-366-1160, η μέση μεταβολή από την αρχική τιμή σε κύτταρα CD4+ κατά την Εβδομάδα 96 ήταν 12 κύτταρα/mm³ σε ασθενείς που άλλαξαν σε Odefsey και 6 κύτταρα/mm³ σε όσους παρέμειναν στο EFV/FTC/TDF.

Ενήλικες ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη και ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία

Στη Μελέτη GS-US-292-0112, αξιολογήθηκαν η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της θεραπείας του δισκίου συνδυασμού σταθερής δόσης E/C/F/TAF στο πλαίσιο μιας κλινικής μελέτης ανοικτής επισήμανσης στην οποία συμμετείχαν 242 ιολογικά κατεσταλμένοι ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη και ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (eGFR_{CG}: 30-69 ml/min).

Η μέση ηλικία ήταν τα 58 έτη (εύρος 24-82), με 63 ασθενείς (26%) να είναι ηλικίας ≥ 65 ετών. Εβδομήντα εννέα τοις εκατό ήταν άνδρες, 63% ήταν λευκοί, 18% ήταν μαύροι και 14% ήταν Ασιάτες. Τριάντα πέντε τοις εκατό των ασθενών ελάμβαναν θεραπευτική αγωγή, η οποία δεν περιείχε tenofovir disoproxil fumarate. Κατά την έναρξη της μελέτης, ο διάμεσος eGFR_{CG} ήταν 56 ml/min και 33% των ασθενών είχαν eGFR_{CG} από 30 έως 49 ml/min. Ο μέσος αριθμός κυττάρων CD4+ κατά την έναρξη της μελέτης ήταν 664 κύτταρα/mm³ (εύρος: 126-1.813).

Κατά την Εβδομάδα 144, 83,1% (197/237 ασθενείς) διατήρησαν HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml μετά την αλλαγή σε δισκίο συνδυασμού σταθερής δόσης E/C/F/TAF.

Στη Μελέτη GS-US-292-1825, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του E/C/F/TAF αξιολογήθηκαν σε κλινική μελέτη ανοικτής επισήμανσης μονού σκέλους σε 55 ενήλικες με HIV-1 λοίμωξη και νεφρική νόσο τελικού σταδίου (eGFR_{CG} < 15 ml/min) οι οποίοι υποβάλλονταν σε χρόνια αιμοδιύλιση για τουλάχιστον 6 μήνες πριν από την αλλαγή σε δισκίο E/C/F/TAF FDC. Οι ασθενείς ήταν ιολογικά κατεσταλμένοι (HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/mL) για τουλάχιστον 6 μήνες πριν από την αλλαγή.

Η μέση ηλικία ήταν τα 48 έτη (εύρος 23-64). Εβδομήντα έξι τοις εκατό ήταν άνδρες, 82% ήταν μαύροι και 18% ήταν λευκοί. Δεκαπέντε τοις εκατό των ασθενών προσδιορίζονταν ως ισπανόφωνοι/λατινόφωνοι. Ο μέσος αρχικός αριθμός CD4+ κυττάρων ήταν 545 κύτταρα/mm³ (εύρος 205-1473). Κατά την Εβδομάδα 48, το 81,8% (45/55 ασθενείς) διατήρησε HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/mL μετά την αλλαγή σε E/C/F/TAF. Δεν υπήρξαν κλινικά σημαντικές μεταβολές στις εργαστηριακές εξετάσεις λιπιδίων σε κατάσταση νηστείας στους ασθενείς που άλλαξαν θεραπεία.

Ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από HIV και HBV

Στην ανοικτής επισήμανσης Μελέτη GS-US-292-1249, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του E/C/F/TAF αξιολογήθηκαν σε ενήλικες ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό HIV-1 και χρόνια ηπατίτιδα Β. Εξήντα εννέα από τους 72 ασθενείς λάμβαναν προηγούμενη αντιρετροϊκή θεραπεία που περιείχε TDF. Κατά την έναρξη της θεραπείας με E/C/F/TAF, οι 72 ασθενείς είχαν κατεσταλμένο HIV (HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/mL) για τουλάχιστον 6 μήνες με ή χωρίς καταστολή του HBV DNA και είχαν αντιροπούμενη ηπατική λειτουργία. Η μέση ηλικία ήταν 50 έτη (εύρος 28-67), το 92% των ασθενών ήταν άνδρες, το 69% ήταν λευκοί, το 18% ήταν μαύροι και το 10% ήταν Ασιάτες. Ο μέσος αρχικός αριθμός CD4+ κυττάρων ήταν 636 κύτταρα/mm³ (εύρος 263-1.498). Ογδόντα έξι τοις εκατό των ασθενών (62/72) ήταν HBV κατεσταλμένοι (HBV DNA < 29 IU/mL) και το 42% (30/72) ήταν HBeAg-θετικοί κατά την έναρξη της θεραπείας.

Από τους ασθενείς που ήταν HBeAg-θετικοί κατά την έναρξη της θεραπείας, 1/30 (3,3%) πέτυχε ορομετατροπή σε αντι-HBe στην Εβδομάδα 48. Από τους ασθενείς που ήταν HBsAg-θετικοί στην έναρξη της θεραπείας, 3/70 (4,3%) πέτυχαν ορομετατροπή σε αντι-HBs στην Εβδομάδα 48.

Στην Εβδομάδα 48, το 92% των ασθενών (66/72) διατήρησε τα επίπεδα του HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/mL μετά την αλλαγή σε E/C/F/TAF. Η μέση μεταβολή από την έναρξη της θεραπείας στον αριθμό των CD4+ κυττάρων στην Εβδομάδα 48 ήταν -2 κύτταρα/mm³. Ενενήντα δύο τοις εκατό (66/72 ασθενείς) είχαν HBV DNA < 29 IU/mL χρησιμοποιώντας ανάλυση απώλειας=αποτυχίας στην Εβδομάδα 48. Από τους 62 ασθενείς με κατεσταλμένο HBV κατά την έναρξη της θεραπείας, οι 59 παρέμειναν κατεσταλμένοι και 3 είχαν ελλιπή δεδομένα. Από τους 10 ασθενείς που δεν ήταν HBV κατεσταλμένοι κατά την έναρξη της θεραπείας (HBV DNA ≥ 29 IU/mL), 7 εμφάνισαν καταστολή, 2 συνέχισαν να εμφανίζουν ανιχνεύσιμα επίπεδα και 1 είχε ελλιπή δεδομένα. Ομαλοποίηση της αλανινικής αμινοτρανσφεράσης (ALT) επιτεύχθηκε

από το 40% (4/10) των ατόμων με επίπεδα ALT πάνω από το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN) κατά την έναρξη της θεραπείας.

Υπάρχουν περιορισμένα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση του E/C/F/TAF σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό HIV/HBV.

Μεταβολές στις μετρήσεις οστικής πυκνότητας

Σε μελέτες που διεξήχθησαν σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς, η θεραπεία με E/C/F/TAF συσχετίστηκε με μικρότερες μειώσεις στην οστική πυκνότητα (ΟΠ) σε σύγκριση με E/C/F/TDF για 144 εβδομάδες θεραπείας όπως αυτή μετρήθηκε με ανάλυση απορροφησιομετρίας ακτίνων X διπλής ενέργειας (DXA) ισχίου (μέση μεταβολή: -0,8% σε σύγκριση με -3,4%, $p < 0,001$) και οσφυϊκής μοίρας (μέση μεταβολή: -0,9% σε σύγκριση με -3,0%, $p < 0,001$).

Παρατηρήθηκαν μικρές βελτιώσεις στην ΟΠ στις 48 εβδομάδες μετά την αλλαγή σε E/C/F/TAF σε σύγκριση με τη διατήρηση της αγωγής που περιέχει tenofovir disoproxil fumarate.

Με μελέτες για το Odefsey σε ιολογικά κατεσταλμένους ενήλικες ασθενείς, παρατηρήθηκαν αυξήσεις στην ΟΠ, 96 εβδομάδες μετά την αλλαγή σε Odefsey, σε σύγκριση με τις ελάχιστες αλλαγές κατά τη διατήρηση FTC/RPV/TDF ή EFV/FTC/TDF στον μηρό (μέση μεταβολή 1,6% για το Odefsey έναντι -0,6% για το FTC/RPV/TDF, $p < 0,001$, 1,8% για το Odefsey έναντι -0,6% για το EFV/FTC/TDF, $p < 0,001$) και τη σπονδυλική στήλη (μέση μεταβολή 2,0% για το Odefsey έναντι -0,3% για το FTC/RPV/TDF, $p < 0,001$, 1,7% για το Odefsey έναντι 0,1% για το EFV/FTC/TDF, $p < 0,001$).

Μεταβολές στις μετρήσεις της νεφρικής λειτουργίας

Σε μελέτες σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς, το E/C/F/TAF συσχετίστηκε με μικρότερη επίπτωση στις παραμέτρους νεφρικής ασφάλειας (όπως μετρήθηκαν μετά από 144 εβδομάδες θεραπείας μέσω του eGFR_{CG} και του λόγου πρωτεΐνης προς κρεατινίνη ούρων [UPCR] και μετά από 96 εβδομάδες θεραπείας μέσω του λόγου λευκωματίνης προς κρεατινίνη ούρων [UACR]) σε σύγκριση με το E/C/F/TDF. Για 144 εβδομάδες θεραπείας, κανένας ασθενής δεν διέκοψε το E/C/F/TAF λόγω νεφρικής ανεπιθύμητης ενέργειας εμφανιζόμενης λόγω της θεραπείας σε σύγκριση με τους 12 ασθενείς που διέκοψαν το E/C/F/TDF ($p < 0,001$). Σε μελέτες σε ιολογικά κατεσταλμένους ενήλικες ασθενείς, σε 96 εβδομάδες θεραπείας παρατηρήθηκαν ελάχιστες μεταβολές ή μειώσεις στην λευκωματουρία (UACR) σε ασθενείς που ελάμβαναν Odefsey σε σύγκριση με αυξήσεις από την αρχική τιμή σε ασθενείς που παρέμειναν σε FTC/RPV/TDF ή EFV/FTC/TDF. Βλ. επίσης παράγραφο 4.4.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Αγωγή με emtricitabine + tenofovir alafenamide

Στη Μελέτη GS-US-292-0106, αξιολογήθηκαν η αποτελεσματικότητα, η ασφάλεια και η φαρμακοκινητική της θεραπείας του δισκίου συνδυασμού σταθερής δόσης E/C/F/TAF στο πλαίσιο μιας μελέτης ανοικτής επισήμανσης 50 πρωτοθεραπευόμενων εφήβων με HIV-1 λοίμωξη. Οι ασθενείς είχαν μέση ηλικία 15 έτη (εύρος 12-17), 56% ήταν γυναίκες, 12% ήταν Ασιάτες και 88% μαύροι. Κατά την έναρξη της μελέτης, η διάμεση τιμή HIV-1 RNA πλάσματος ήταν 4,7 log₁₀ αντίγραφα/ml, ο διάμεσος αριθμός κυττάρων CD4+ ήταν 456 κύτταρα/mm³ (εύρος: 95 έως 1.110) και το διάμεσο CD4+% ήταν 23% (εύρος: 7-45). Συνολικά, 22% είχαν HIV-1 RNA πλάσματος > 100.000 αντίγραφα/ml κατά την έναρξη της μελέτης.

Στις 48 εβδομάδες, 92% (46/50) πέτυχαν HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml, παρόμοιο με τα ποσοστά ανταπόκρισης στις μελέτες των πρωτοθεραπευόμενων ενηλίκων με HIV-1 λοίμωξη. Δεν ανιχνεύθηκε εμφανιζόμενη ανοχή στο E/C/F/TAF μέχρι την Εβδομάδα 48.

Αγωγή που περιέχει ριλπιβιρίνη

Αξιολογήθηκαν η φαρμακοκινητική, η ασφάλεια, η ανεκτικότητα και η αποτελεσματικότητα της ριλπιβιρίνης 25 mg μία φορά την ημέρα, σε συνδυασμό με θεραπεία υποβάθρου (BR) που επιλέχθηκε από τον ερευνητή, η οποία περιείχε δύο NRTI, στο πλαίσιο της Μελέτης TMC278-C213, μιας μελέτης

Φάσης 2 ανοικτής επισήμανσης μονού σκέλους σε πρωτοθεραπευόμενους με αντιρετροϊκή αγωγή παιδιατρικούς ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη ηλικίας 12 έως < 18 ετών και βάρους τουλάχιστον 32 kg. Η διάμεση διάρκεια της έκθεσης για ασθενείς ήταν 63,5 εβδομάδες.

Οι τριάντα έξι ασθενείς είχαν διάμεση ηλικία 14,5 έτη, ενώ το 55,6% ήταν γυναίκες, το 88,9% ήταν μαύροι και το 11,1% Ασιάτες. Κατά την έναρξη της μελέτης, η διάμεση τιμή HIV-1 RNA πλάσματος ήταν 4,8 log₁₀ αντίγραφα/ml και ο διάμεσος αριθμός κυττάρων CD4+ ήταν 414 κύτταρα/mm³. Το ποσοστό των ασθενών με HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml την Εβδομάδα 48 (TLOVR) ήταν 72,2% (26/36). Ο συνδυασμός των NRTI που χρησιμοποιήθηκε συχνότερα με ριλπιβιρίνη ήταν το FTC/TDF (24 ασθενείς [66,7%]).

Το ποσοστό των ασθενών που ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία ήταν υψηλότερο σε ασθενείς με ιικό φορτίο κατά την έναρξη της μελέτης ≤ 100.000 αντίγραφα/ml (78,6%, 22/28) σε σύγκριση με εκείνους με ιικό φορτίο κατά την έναρξη της μελέτης > 100.000 αντίγραφα/ml (50,0%, 4/8). Το ποσοστό της ιολογικής αποτυχίας ήταν 22,2% (8/36).

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Odefsey σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία ατόμων με HIV-1 λοίμωξη (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Κύηση

Η ριλπιβιρίνη (ένα από τα συστατικά του Odefsey) σε συνδυασμό με μία αγωγή υποβάθρου αξιολογήθηκε στη Μελέτη TMC114HIV3015 σε 19 έγκυες γυναίκες κατά τη διάρκεια του 2^{ου} και του 3^{ου} τριμήνου, και μετά τον τοκετό. Τα φαρμακοκινητικά δεδομένα καταδεικνύουν ότι η συνολική έκθεση (AUC) στη ριλπιβιρίνη ως μέρος αντιρετροϊκής αγωγής ήταν περίπου 30% χαμηλότερη κατά τη διάρκεια της κύησης σε σύγκριση με το διάστημα μετά τον τοκετό (6-12 εβδομάδες). Η ιολογική ανταπόκριση διατηρήθηκε γενικά κατά τη διάρκεια της μελέτης: από τις 12 ασθενείς που ολοκλήρωσαν τη μελέτη, οι 10 ασθενείς ήταν κατεσταλμένες στο τέλος της μελέτης. Στις άλλες 2 ασθενείς παρατηρήθηκε μία αύξηση στο ιικό φορτίο μόνο μετά τον τοκετό, για τουλάχιστον 1 ασθενή λόγω υποψίας μειωμένης συμμόρφωσης. Δεν υπήρξε μεταφορά από μητέρα σε παιδί σε κανένα από τα 10 βρέφη που γεννήθηκαν από μητέρες που ολοκλήρωσαν τη μελέτη και για τις οποίες ήταν διαθέσιμη η κατάσταση του HIV. Η ριλπιβιρίνη ήταν καλά ανεκτή κατά τη διάρκεια της κύησης και μετά τον τοκετό. Δεν υπήρξαν νέα ευρήματα ασφάλειας σε σύγκριση με το γνωστό προφίλ ασφάλειας της ριλπιβιρίνης σε ενήλικες με λοίμωξη από τον ιό HIV-1 (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Odefsey: Οι εκθέσεις στην emtricitabine και στο tenofovir alafenamide ήταν βιοϊσοδύναμες κατά τη σύγκριση ενός επικαλυμμένου με λεπτό υμένιο δισκίου Odefsey 200/25/25 mg με δισκίο συνδυασμού σταθερής δόσης elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide (150/150/200/10 mg) έπειτα από χορήγηση εφάπαξ δόσης σε υγιείς ασθενείς (n = 82) υπό συνθήκες πρόσληψης τροφής. Οι εκθέσεις στη ριλπιβιρίνη ήταν βιοϊσοδύναμες κατά τη σύγκριση του Odefsey 200/25/25 mg με ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο ριλπιβιρίνης (ως υδροχλωρική) 25 mg έπειτα από χορήγηση εφάπαξ δόσης σε υγιείς ασθενείς (n = 95) υπό συνθήκες πρόσληψης τροφής.

Η emtricitabine απορροφάται ταχέως και εκτεταμένα μετά την από του στόματος χορήγηση με ανώτατες συγκεντρώσεις στο πλάσμα να παρατηρούνται 1 έως 2 ώρες μετά τη δόση. Μετά την από του στόματος χορήγηση πολλαπλών δόσεων emtricitabine σε 20 άτομα με HIV-1 λοίμωξη, η (μέση ± SD) περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης πλάσματος-χρόνου σε ένα δοσολογικό διάστημα 24 ωρών (AUC) ήταν 10,0 ± 3,1 μg•h/ml. Η μέση κατώτατη συγκέντρωση σταθερής κατάστασης στο πλάσμα 24 ώρες μετά τη δόση ήταν ίση με ή μεγαλύτερη από τη μέση τιμή IC₉₀ *in vitro* για τη δραστηριότητα κατά του HIV-1. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της emtricitabine από

σκληρά καψάκια 200 mg υπολογίστηκε ότι είναι 93%. Η συστηματική έκθεση στην emtricitabine δεν επηρεάστηκε όταν η emtricitabine χορηγήθηκε μαζί με τροφή.

Μετά την από του στόματος χορήγηση, η μέγιστη συγκέντρωση της ριλπιβιρίνης στο πλάσμα επιτεύχθηκε γενικά εντός διαστήματος 4 έως 5 ωρών. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της ριλπιβιρίνης είναι άγνωστη. Σε σχέση με την κατάσταση νηστείας, η χορήγηση του Odefsey σε υγιείς ενήλικες ασθενείς μαζί με τροφή οδήγησε σε αυξημένη έκθεση στη ριλπιβιρίνη (AUC) κατά 13-72%.

Το tenofovir alafenamide απορροφάται ταχέως μετά την από του στόματος χορήγηση με τις ανώτατες συγκεντρώσεις στο πλάσμα να παρατηρούνται 15 έως 45 λεπτά μετά τη δόση. Σε σχέση με την κατάσταση νηστείας, η χορήγηση του Odefsey σε υγιείς ενήλικες ασθενείς μαζί με τροφή οδήγησε σε αυξημένη έκθεση στο tenofovir alafenamide (AUC) κατά 45-53%.

Το Odefsey συνιστάται να λαμβάνεται μαζί με τροφή.

Κατανομή

Η *in vitro* δέσμευση της emtricitabine στις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος ήταν < 4% και ανεξάρτητη από τη συγκέντρωση στο εύρος 0,02-200 µg/ml.

Η *in vitro* δέσμευση της ριλπιβιρίνης στις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος είναι περίπου 99,7%, κυρίως με την αλβουμίνη.

Η *in vitro* δέσμευση του tenofovir στις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος είναι < 0,7% και είναι ανεξάρτητη από τη συγκέντρωση στο εύρος 0,01-25 µg/ml. Η *ex vivo* δέσμευση του tenofovir alafenamide με τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος σε δείγματα που συλλέχθηκαν κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών ήταν περίπου 80%.

Βιομετασχηματισμός

Ο βιομετασχηματισμός της emtricitabine περιλαμβάνει την οξείδωση του τμήματος της θειόλης και τον σχηματισμό των 3'-sulfoxide διαστερομερών (περίπου 9% της δόσης) και τη σύζευξη με γλυκουρονικό οξύ για να σχηματίσει το 2'-Ο-γλυκουρονίδιο (περίπου 4% της δόσης). Η emtricitabine δεν ανέστειλε το μεταβολισμό του φαρμάκου *in vitro* που μεσολαβείται από οποιαδήποτε από τις κύριες ανθρώπινες ισομορφές του CYP που περιλαμβάνονται στο βιομετασχηματισμό του φαρμάκου. Επίσης, η emtricitabine δεν ανέστειλε την 5'-διφωσφορική ουριδίνιο γλυκουρονοσυλ-τρανσφεράση (UGT), το ένζυμο που είναι υπεύθυνο για τη γλυκουρονιδίωση.

Τα πειράματα *in vitro* καταδεικνύουν ότι η υδροχλωρική ριλπιβιρίνη υπόκειται κυρίως σε οξειδωτικό μεταβολισμό μέσω του συστήματος CYP3A.

Ο μεταβολισμός είναι μια κύρια οδός αποβολής για το tenofovir alafenamide στους ανθρώπους, αντιπροσωπεύοντας > 80% της από του στόματος χορηγούμενης δόσης. *In vitro* μελέτες έχουν καταδείξει ότι το tenofovir alafenamide μεταβολίζεται σε tenofovir (κύριος μεταβολίτης) από την καθεψίνη Α στα PBMC (συμπεριλαμβανομένων των λεμφοκυττάρων και άλλων κυττάρων-στόχων του HIV) και στα μακροφάγα και από την καρβοξυλοεστεράση-1 στα ηπατοκύτταρα. *In vivo*, το tenofovir alafenamide υδρολύεται εντός των κυττάρων σχηματίζοντας tenofovir (κύριος μεταβολίτης), το οποίο φωσφορυλιώνεται στον ενεργό μεταβολίτη διφωσφορικό tenofovir. Στις κλινικές μελέτες σε ανθρώπους, μια από του στόματος δόση 10 mg tenofovir alafenamide χορηγούμενη με emtricitabine, cobicistat και elvitegravir είχε ως αποτέλεσμα να επιτευχθούν συγκεντρώσεις του διφωσφορικού tenofovir > 4 φορές υψηλότερες στα PBMC και > 90% χαμηλότερες συγκεντρώσεις του tenofovir στο πλάσμα σε σύγκριση με μια από του στόματος δόση 245 mg tenofovir disoproxil (ως fumarate) χορηγούμενη με emtricitabine, cobicistat και elvitegravir).

In vitro, το tenofovir alafenamide δε μεταβολίζεται από το CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ή CYP2D6. Το tenofovir alafenamide μεταβολίζεται ελάχιστα από το CYP3A4. Κατά τη συγχορήγηση με το efavirenz, το οποίο είναι ένας μέτριας ισχύος επαγωγέας του CYP3A, η έκθεση στο tenofovir

alafenamide δεν επηρεάστηκε σημαντικά. Μετά τη χορήγηση του tenofovir alafenamide, η [¹⁴C]-ραδιενέργεια πλάσματος επέδειξε ένα χρονοεξαρτώμενο προφίλ με το tenofovir alafenamide να είναι το πιο άφθονο μόριο στις πρώτες λίγες ώρες και το ουρικό οξύ την υπόλοιπη περίοδο.

Αποβολή

Η emtricitabine απεκκρίνεται πρωταρχικά μέσω των νεφρών με πλήρη ανάκτηση της δόσης από τα ούρα (περίπου το 86%) και στα κόπρανα (περίπου το 14%). Το δεκατρία τοις εκατό της δόσης της emtricitabine ανακτήθηκε στα ούρα με τη μορφή τριών μεταβολιτών. Ο μέσος όρος συστημικής κάθαρσης της emtricitabine ήταν 307 ml/min. Μετά την από του στόματος χορήγηση, ο χρόνος ημίσειας ζωής για την αποβολή της emtricitabine ήταν περίπου 10 ώρες.

Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής της ριλπιβιρίνης είναι περίπου 45 ώρες. Μετά την εφάπαξ από του στόματος χορήγηση [¹⁴C]-ριλπιβιρίνης, κατά μέσο όρο 85% και 6,1% της ραδιενέργειας ανακτήθηκε στα κόπρανα και στα ούρα, αντίστοιχα. Στα κόπρανα, η αμετάβλητη ριλπιβιρίνη αντιπροσώπευε κατά μέσο όρο το 25% της χορηγούμενης δόσης. Μόνο ίχνη αμετάβλητης ριλπιβιρίνης (< 1% της δόσης) ανιχνεύθηκαν στα ούρα.

Η νεφρική απέκκριση του αναλλοίωτου tenofovir alafenamide αποτελεί ένα μικρό μονοπάτι με < 1% της δόσης να αποβάλλεται στα ούρα. Το tenofovir alafenamide απεκκρίνεται κυρίως μετά το μεταβολισμό σε tenofovir. Το tenofovir αποβάλλεται νεφρικά μέσω σπειραματικής διήθησης και ενεργής σωληναριακής απέκκρισης.

Φαρμακοκινητική σε ειδικούς πληθυσμούς

Ηλικία, φύλο και εθνικότητα

Δεν έχει εντοπισθεί κλινικά σημαντική διαφοροποίηση στη φαρμακοκινητική όσον αφορά στην ηλικία, στο φύλο ή στην εθνικότητα για την emtricitabine, τη ριλπιβιρίνη ή το tenofovir alafenamide.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική της ριλπιβιρίνης σε πρωτοθεραπευόμενους με αντιρετροϊκή αγωγή παιδιατρικούς ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη ηλικίας 12 έως < 18 ετών που έλαβαν ριλπιβιρίνη 25 mg μία φορά την ημέρα ήταν συγκρίσιμη με εκείνη σε πρωτοθεραπευόμενους ενήλικες με HIV-1 λοίμωξη που έλαβαν ριλπιβιρίνη 25 mg μία φορά την ημέρα. Το σωματικό βάρος δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική της ριλπιβιρίνης σε παιδιατρικούς ασθενείς στη Μελέτη C213 (33 έως 93 kg), μια κατάσταση παρόμοια με αυτήν που παρατηρήθηκε σε ενήλικες. Η φαρμακοκινητική της ριλπιβιρίνης σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας < 12 ετών βρίσκεται υπό διερεύνηση.

Οι εκθέσεις στην emtricitabine και το tenofovir alafenamide που χορηγούνται μαζί με elvitegravir + cobicistat, οι οποίες επετεύχθησαν σε 24 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 12 έως < 18 ετών ήταν παρόμοιες με τις εκθέσεις που επετεύχθησαν σε πρωτοθεραπευόμενους ενήλικες (Πίνακας 6).

Πίνακας 6: Φαρμακοκινητική των emtricitabine και tenofovir alafenamide σε πρωτοθεραπευόμενους με αντιρετροϊκή αγωγή εφήβους και ενήλικες

	Έφηβοι			Ενήλικες		
	Emtricitabine + tenofovir alafenamide			Emtricitabine + tenofovir alafenamide		
	FTC ^α	TAF ^β	TFV ^β	FTC ^α	TAF ^γ	TFV ^γ
AUC _{tau} (ng•h/ml)	14.424,4 (23,9)	242,8 (57,8)	275,8 (18,4)	11.714,1 (16,6)	206,4 (71,8)	292,6 (27,4)
C _{max} (ng/ml)	2.265,0 (22,5)	121,7 (46,2)	14,6 (20,0)	2.056,3 (20,2)	162,2 (51,1)	15,2 (26,1)
C _{tau} (ng/ml)	102,4 (38,9) ^β	Δ/εφαρμ.	10,0 (19,6)	95,2 (46,7)	Δ/εφαρμ.	10,6 (28,5)

FTC = emtricitabine, TAF = tenofovir alafenamide, TFV = tenofovir, Δ/εφαρμ. = δεν εφαρμόζεται

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέσες τιμές (%CV).

α n = 24 έφηβοι (GS-US-292-0106), n = 19 ενήλικες (GS-US-292-0102).

β n = 23 έφηβοι (GS-US-292-0106, πληθυσμιακή ΦΚ ανάλυση).

γ n = 539 (TAF) ή 841 (TFV) ενήλικες (GS-US-292-0111 και GS-US-292-0104, πληθυσμιακή ΦΚ ανάλυση).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σχετικές διαφορές στη φαρμακοκινητική του tenofovir alafenamide ή του tenofovir ανάμεσα στα υγιή άτομα και τους ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (εκτιμώμενη CrCl ≥ 15 ml/min και < 30 ml/min) σε μελέτη Φάσης 1 του tenofovir alafenamide. Σε άλλη μελέτη Φάσης 1 της μονοθεραπείας με emtricitabine, η μέση συστηματική έκθεση στην emtricitabine ήταν υψηλότερη σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (εκτιμώμενη CrCl < 30 ml/min) ($33,7 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$) από ό,τι σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία ($11,8 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$). Η ασφάλεια του emtricitabine + tenofovir alafenamide δεν έχει τεκμηριωθεί σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (εκτιμώμενη CrCl ≥ 15 ml/min και < 30 ml/min).

Οι εκθέσεις του emtricitabine και του tenofovir σε 12 ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (εκτιμώμενη CrCl < 15 ml/min) σε χρόνια αιμοδιύλιση που έλαβαν emtricitabine + tenofovir alafenamide σε συνδυασμό με elvitegravir + cobicistat ως δισκίο συνδυασμού σταθερής δόσης (E/C/F/TAF) στη Μελέτη GS-US-292-1825 ήταν σημαντικά υψηλότερες σε σχέση με τους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σχετικές διαφορές στη φαρμακοκινητική του tenofovir alafenamide σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου σε χρόνια αιμοδιύλιση συγκριτικά με τους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Δεν εντοπίστηκαν νέα ζητήματα ασφάλειας στους ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου σε χρόνια αιμοδιύλιση που έλαβαν emtricitabine + tenofovir alafenamide, χορηγούμενο με elvitegravir + cobicistat ως δισκίο συνδυασμού σταθερής δόσης (βλ. παράγραφο 4.8).

Δεν υπάρχουν φαρμακοκινητικά δεδομένα για το emtricitabine ή το tenofovir alafenamide στους ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (εκτιμώμενη CrCl < 15 ml/min) που δεν υποβάλλονται σε χρόνια αιμοδιύλιση. Η ασφάλεια των emtricitabine και tenofovir alafenamide δεν έχει τεκμηριωθεί σε αυτούς τους ασθενείς.

Η φαρμακοκινητική της ριλπιβιρίνης δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Η νεφρική αποβολή της ριλπιβιρίνης είναι αμελητέα. Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή νεφρική νόσο τελικού σταδίου, οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα μπορεί να είναι αυξημένες λόγω μεταβολής στην απορρόφηση, την κατανομή ή/και το μεταβολισμό του φαρμάκου δευτεροπαθείς στη νεφρική δυσλειτουργία. Δεδομένου ότι η ριλπιβιρίνη συνδέεται σε υψηλό βαθμό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, θεωρείται απίθανο να μπορεί να απομακρυνθεί σημαντικά μέσω αιμοδιύλισης ή περιτοναϊκής κάθαρσης (βλ. παράγραφο 4.9).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική της emtricitabine δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με διαφορετικούς βαθμούς ηπατικής δυσλειτουργίας. Εντούτοις, η emtricitabine δεν μεταβολίζεται σημαντικά από τα ηπατικά ένζυμα, συνεπώς οι επιπτώσεις της ηπατικής δυσλειτουργίας θα πρέπει να είναι περιορισμένες.

Η υδροχλωρική ριλπιβιρίνη μεταβολίζεται κατά κύριο λόγο και απεκκρίνεται από το ήπαρ. Σε μια μελέτη που συνέκρινε 8 ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh Κατηγορία A) με 8 αντίστοιχα άτομα ελέγχου και 8 ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh Κατηγορία B) με 8 αντίστοιχα άτομα ελέγχου, η έκθεση σε πολλαπλές δόσεις ριλπιβιρίνης ήταν κατά 47% υψηλότερη σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία και κατά 5% υψηλότερη σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλειστεί ότι η έκθεση σε φαρμακολογικά ενεργή, αδέσμευτη ριλπιβιρίνη αυξάνεται σημαντικά σε μέτρια δυσλειτουργία. Η ριλπιβιρίνη δεν μελετήθηκε σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh Κατηγορία C) (βλ. παράγραφο 4.2).

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές μεταβολές στη φαρμακοκινητική του tenofovir alafenamide ή του μεταβολίτη του tenofovir σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, οι συνολικές συγκεντρώσεις του tenofovir alafenamide και του tenofovir στο πλάσμα είναι χαμηλότερες από εκείνες που παρατηρούνται σε άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Μετά από διόρθωση για την πρωτεϊνική δέσμευση, οι συγκεντρώσεις του μη δεσμευμένου (ελεύθερου) tenofovir alafenamide στο πλάσμα σε σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία και σε φυσιολογική ηπατική λειτουργία είναι παρόμοιες.

Συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β ή/και ηπατίτιδας C

Η φαρμακοκινητική της emtricitabine, της ριλπιβιρίνης και του tenofovir alafenamide δεν έχει αξιολογηθεί πλήρως σε ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β ή/και C.

Κύηση και διάστημα μετά τον τοκετό

Μετά τη λήψη ριλπιβιρίνης 25 mg μία φορά ημερησίως ως μέρος μίας αντιρετροϊκής αγωγής, η συνολική έκθεση στη ριλπιβιρίνη ήταν χαμηλότερη κατά τη διάρκεια της κύησης (παρόμοια για το 2^ο και το 3^ο τρίμηνο) σε σύγκριση με το διάστημα μετά τον τοκετό. Η μείωση στην έκθεση στο αδέσμευτο ελεύθερο κλάσμα της ριλπιβιρίνης (δηλ., το ενεργό) κατά τη διάρκεια της κύησης σε σύγκριση με το διάστημα μετά τον τοκετό ήταν λιγότερο εκσεσημασμένη σε σχέση με την συνολική έκθεση της ριλπιβιρίνης.

Σε γυναίκες που έλαβαν ριλπιβιρίνη 25 mg μία φορά ημερησίως κατά τη διάρκεια του 2^{ου} τριμήνου της κύησης, οι μέσες ενδο-ατομικές τιμές για τις συνολικές τιμές των C_{max} , AUC_{24h} και C_{min} της ριλπιβιρίνης ήταν 21%, 29% και 35% χαμηλότερες, αντίστοιχα, σε σύγκριση με το διάστημα μετά τον τοκετό. Κατά τη διάρκεια του 3^{ου} τριμήνου της κύησης, οι τιμές των C_{max} , AUC_{24h} και C_{min} ήταν 20%, 31% και 42% χαμηλότερες, αντίστοιχα, σε σύγκριση με το διάστημα μετά τον τοκετό.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα σχετικά με την emtricitabine δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης, τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και ανάπτυξη.

Τα μη κλινικά δεδομένα σχετικά με την υδροχλωρική ριλπιβιρίνη δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, κατανομής φαρμάκου, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης, τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και ανάπτυξη. Σε τρωκτικά παρατηρήθηκε ηπατική τοξικότητα σχετιζόμενη με επαγωγή ηπατικών ενζύμων. Σε σκύλους σημειώθηκαν επιδράσεις τύπου χολόστασης.

Μελέτες καρκινογένεσης με ριλπιβιρίνη σε ποντίκια και αρουραίους αποκάλυψαν δυναμικό καρκινογόνου δράσης ειδικό για αυτά τα είδη, το οποίο όμως θεωρήθηκε μη σχετιζόμενο για τους ανθρώπους.

Οι μη κλινικές μελέτες του tenofovir alafenamide σε αρουραίους και σκύλους αποκάλυψαν ότι τα οστά και οι νεφροί είναι τα κύρια όργανα-στόχοι της τοξικότητας. Η οστική τοξικότητα παρατηρήθηκε ως ελάττωση της οστικής πυκνότητας σε αρουραίους και σκύλους σε εκθέσεις στο tenofovir τουλάχιστον τέσσερις φορές μεγαλύτερες από εκείνες που αναμένονται μετά τη χορήγηση του Odefsey. Μια ελάχιστη διήθηση ιστιοκυττάρων ήταν παρούσα στον οφθαλμό σκύλων σε εκθέσεις στο tenofovir alafenamide και στο tenofovir περίπου 4 και 17 φορές μεγαλύτερες, αντίστοιχα, από εκείνες που αναμένονται μετά τη χορήγηση του Odefsey.

Το tenofovir alafenamide δεν ήταν μεταλλαξιγόνο ή μιτογόνο σε συμβατικές δοκιμασίες γονοτοξικότητας.

Λόγω του ότι υπάρχει χαμηλότερη έκθεση του tenofovir σε αρουραίους και ποντικούς μετά τη χορήγηση του tenofovir alafenamide σε σύγκριση με το tenofovir disoproxil fumarate, μελέτες καρκινογένεσης και μια περι- και μεταγεννητική μελέτη σε αρουραίους διενεργήθηκαν μόνο με το tenofovir disoproxil fumarate. Δεν αποκαλύφθηκε ιδιαίτερος κίνδυνος για τον άνθρωπο στις συμβατικές μελέτες ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης και τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και ανάπτυξη. Μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα σε αρουραίους και κουνέλια δεν κατέδειξαν καμία επίδραση στις παραμέτρους του ζευγαρώματος, της γονιμότητας, της κύησης ή στις εμβρυϊκές παραμέτρους. Ωστόσο, το tenofovir disoproxil fumarate μείωσε το δείκτη βιωσιμότητας και το βάρος των κουταβιών σε μια περι- και μεταγεννητική μελέτη τοξικότητας σε δόσεις τοξικές για τη μητέρα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη
Λακτόζη (ως μονοϋδρική)
Στεατικό μαγνήσιο
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Πολυσορβικό 20
Ποβιδόνη

Επικάλυψη με υμένιο

Μακρογόλη
Πολυβινυλική αλκοόλη
Τάλκης
Διοξειδίο του τιτανίου (E171)
Μαύρο οξειδίο σιδήρου (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία, για να προστατεύεται από την υγρασία. Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιάλη από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE), με ειδικό πάμα ασφαλείας για παιδιά συνεχούς σπειρώματος φτιαγμένο από πολυπροπυλένιο, επενδυμένο με αλουμινένιο φύλλο ενεργοποιημένο με επαγωγή, που περιέχει 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Κάθε φιάλη περιέχει αποξηραντική γέλη πυριτικού οξέος και πολυεστερικό σπείρωμα.

Οι παρακάτω συσκευασίες είναι διαθέσιμες: Κουτιά που περιέχουν 1 φιάλη με 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και κουτιά που περιέχουν 90 (3 φιάλες των 30) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ιρλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 21 Ιουνίου 2016
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

{MM/EEEE}

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΕΙΜΕΝΟ ΚΟΥΤΙΟΥ ΚΑΙ ΕΤΙΚΕΤΑΣ ΦΙΑΛΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Odefsey 200 mg/25 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
emtricitabine/ριλπιβιρίνη/tenofovir alafenamide

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 200 mg emtricitabine, υδροχλωρική ριλπιβιρίνη που ισοδυναμεί με 25 mg ριλπιβιρίνης και tenofovir alafenamide fumarate που ισοδυναμεί με 25 mg tenofovir alafenamide.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη (ως μονοϋδρική), βλέπε φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

90 (3 φιάλες των 30) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία, για να προστατεύεται από την υγρασία. Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/16/1112/001 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/16/1112/002 90 (3 φιάλες των 30) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Odefsey [Εξωτερική συσκευασία μόνο]

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό. [Εξωτερική συσκευασία μόνο]

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC {αριθμός}
SN {αριθμός}
NN {αριθμός}
[Εξωτερική συσκευασία μόνο]

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Odefsey 200 mg/25 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία emtricitabine/ριλιπιβιρίνη/tenofovir alafenamide

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Odefsey και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Odefsey
3. Πώς να πάρετε το Odefsey
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Odefsey
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Odefsey και ποια είναι η χρήση του

Το Odefsey είναι ένα αντικό φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της μόλυνσης από τον **ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV)**. Είναι ένα δισκίο που περιέχει συνδυασμό των παρακάτω τριών δραστικών ουσιών: **emtricitabine**, **ριλιπιβιρίνη** και **tenofovir alafenamide**. Καθεμία από αυτές τις δραστικές ουσίες δρα παρεμβαίνοντας με ένα ένζυμο που ονομάζεται «ανάστροφη μεταγραφάση», το οποίο είναι απαραίτητο για τον πολλαπλασιασμό του ιού του HIV-1.

Το Odefsey μειώνει την ποσότητα του HIV στο σώμα σας. Αυτό θα βελτιώσει το ανοσοποιητικό σας σύστημα και θα μειώσει τον κίνδυνο ανάπτυξης παθήσεων που συνδέονται με την HIV λοίμωξη.

Το Odefsey χρησιμοποιείται σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω, με βάρος τουλάχιστον 35 kg.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Odefsey

Μην πάρετε το Odefsey

- Σε περίπτωση αλλεργίας στην **emtricitabine**, τη **ριλιπιβιρίνη**, το **tenofovir alafenamide** ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- Σε περίπτωση που παίρνετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα:
 - **καρβαμαζεπίνη, οξκαρβαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη και φαινυτοΐνη** (χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της επιληψίας και την πρόληψη επιληπτικών κρίσεων)
 - **ριφαμπουτίνη, ριφαμπικίνη και ριφαπεντίνη** (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ορισμένων βακτηριακών λοιμώξεων, όπως της φυματίωσης)
 - **ομεπραζόλη, δεξλανσοπραζόλη, λανσοπραζόλη, ραμπεπραζόλη, παντοπραζόλη και εσομεπραζόλη** (χρησιμοποιούνται για την πρόληψη και τη θεραπεία ελκών του στομάχου, καούρας, γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης)

- **δεξαμεθαζόνη** (ένα κορτικοστεροειδές φάρμακο που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της φλεγμονής και καταστέλλει το ανοσοποιητικό σύστημα) όταν λαμβάνεται από το στόμα ή με ένεση (εκτός από τις περιπτώσεις που χορηγείται ως θεραπεία με εφάπαξ δόση)
- **προϊόντα που περιέχουν John's wort** (*Hypericum perforatum*/υπερικό το διάτρητο/βαλσαμόχορτο) (ένα βότανο που χρησιμοποιείται για την καταπολέμηση της κατάθλιψης και του άγχους)

→ Εάν αυτό ισχύει για την περίπτωσή σας, **μην πάρετε το Odefsey και ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.**

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Πρέπει να βρίσκεστε υπό τη φροντίδα του γιατρού σας για όσο χρονικό διάστημα παίρνετε το Odefsey.

Εξακολουθείτε να μπορείτε να μεταδίδετε τον ιό HIV ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο, παρόλο που ο κίνδυνος μειώνεται με την αποτελεσματική αντιρετροϊκή θεραπεία. Συζητήστε με το γιατρό σας τις προφυλάξεις που απαιτούνται για την αποφυγή της μετάδοσης του ιού σε άλλους ανθρώπους. Αυτό το φάρμακο δεν θεραπεύει την HIV λοίμωξη. Ενώ λαμβάνετε το Odefsey, μπορεί να αναπτύξετε ακόμη λοιμώξεις ή άλλες ασθένειες που σχετίζονται με την HIV λοίμωξη.

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε το Odefsey:

- **Αν έχετε πρόβλημα με το ήπαρ σας ή αν έχετε ιστορικό ηπατικής νόσου, συμπεριλαμβανομένης της ηπατίτιδας.** Ασθενείς με ηπατική νόσο συμπεριλαμβανομένης της χρόνιας ηπατίτιδας B ή C, οι οποίοι λαμβάνουν αντιρετροϊκή αγωγή, εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών και δυνητικά θανατηφόρων ηπατικών επιπλοκών. Αν έχετε λοίμωξη από ηπατίτιδα B, ο γιατρός σας θα κρίνει με προσοχή σχετικά με το ποιο είναι το καλύτερο θεραπευτικό σχήμα για σας.

Αν έχετε λοίμωξη από ηπατίτιδα B, τα ηπατικά προβλήματα μπορεί να επιδεινωθούν αφού σταματήσετε να παίρνετε το Odefsey. Είναι σημαντικό να μη σταματήσετε να παίρνετε το Odefsey χωρίς να μιλήσετε στον γιατρό σας: βλ. παράγραφο 3, *Μην σταματήσετε να παίρνετε το Odefsey.*

- Αν λαμβάνετε οποιοδήποτε φάρμακο που μπορεί να προκαλέσει απειλητικό για τη ζωή ακανόνιστο καρδιακό παλμό (*Ριτιδοειδής Ταχυκαρδία*).

Ενώ παίρνετε το Odefsey

Αφού ξεκινήσετε να παίρνετε το Odefsey, να είστε προσεκτικοί για:

- **Σημεία φλεγμονής ή λοίμωξης**
- **Πόνο των αρθρώσεων, δυσκαμψία ή προβλήματα στα οστά**

→ **Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από αυτά τα συμπτώματα, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.** Για περισσότερες πληροφορίες, βλ. παράγραφο 4, *Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες.*

Είναι πιθανό στο μέλλον άτομα που παίρνουν Odefsey για μεγάλο χρονικό διάστημα να εμφανίσουν νεφρικά προβλήματα.

Παιδιά και έφηβοι

Μη δώσετε αυτό το φάρμακο σε παιδιά ηλικίας 11 ετών ή κάτω ή βάρους μικρότερου από 35 kg. Η χρήση του Odefsey σε παιδιά ηλικίας 11 ετών ή κάτω με βάρος κάτω των 35 kg δεν έχει μελετηθεί ακόμα.

Άλλα φάρμακα και Odefsey

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Το Odefsey μπορεί να αλληλεπιδράσει με άλλα φάρμακα. Ως αποτέλεσμα, οι ποσότητες του Odefsey ή άλλων φαρμάκων στο αίμα σας μπορεί να επηρεαστούν. Αυτό μπορεί να κάνει τα φάρμακα να σταματήσουν να λειτουργούν σωστά ή μπορεί να επιδεινώσει οποιεσδήποτε ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε ορισμένες περιπτώσεις, ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να αναπροσαρμόσει τη δόση σας ή να ελέγξει τα επίπεδα στο αίμα σας.

Φάρμακα που δεν πρέπει ποτέ να λαμβάνονται μαζί με το Odefsey:

- **καρβαμαζεπίνη, οξκαρβαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη και φαινυτοΐνη** (χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της επιληψίας και την πρόληψη επιληπτικών κρίσεων)
- **ριφαμπουτίνη, ριφαμπικίνη και ριφαπεντίνη** (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ορισμένων βακτηριακών λοιμώξεων, όπως της φυματίωσης)
- **ομεπραζόλη, δεξλανσοπραζόλη, λανσοπραζόλη, ραμπεπραζόλη, παντοπραζόλη και εσομεπραζόλη** (χρησιμοποιούνται για την πρόληψη και τη θεραπεία ελκών του στομάχου, καούρας, γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης)
- **δεξαμεθαζόνη** (ένα κορτικοστεροειδές φάρμακο που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της φλεγμονής και καταστέλλει το ανοσοποιητικό σύστημα) όταν λαμβάνεται από το στόμα ή με ένεση (εκτός από τις περιπτώσεις που χορηγείται ως θεραπεία με εφάπαξ δόση)
- **προϊόντα που περιέχουν John's wort (*Hypericum perforatum*/υπερικό το διάτρητο/βαλσαμόχορτο)** (ένα βότανο που χρησιμοποιείται για την καταπολέμηση της κατάθλιψης και του άγχους)

→ Εάν παίρνετε οποιοδήποτε από αυτά τα φάρμακα, **μην πάρετε το Odefsey και ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.**

Άλλοι τύποι φαρμάκων:

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε:

- **Οποιοδήποτε φάρμακο χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση του HIV**
- **Οποιοδήποτε φάρμακο που περιέχει:**
 - tenofovir alafenamide
 - tenofovir disoproxil
 - λαμβουδίνη
 - adefovir dipivoxil
- **Αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων, τα οποία περιέχουν:**
 - κλαριθρομυκίνη
 - ερυθρομυκίνηΑυτά τα φάρμακα μπορούν να αυξήσουν την ποσότητα ριλπιβιρίνης και tenofovir alafenamide (συστατικών του Odefsey) στο αίμα σας. Ο γιατρός σας θα σας δώσει διαφορετικό φάρμακο.

- **Αντιμυκητιασικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων:**

- κετοконаζόλη
- φλουκοναζόλη
- ιτρακοναζόλη
- ποσακοναζόλη
- βορικοναζόλη

Αυτά τα φάρμακα μπορούν να αυξήσουν την ποσότητα ριλπιβιρίνης και tenofovir alafenamide (συστατικά του Odefsey) στο αίμα σας. Ο γιατρός σας θα σας δώσει διαφορετικό φάρμακο.

- **Φάρμακα για έλκη στομάχου, καούρες ή γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, όπως:**

- **αντιόξινα** (υδροξείδιο του αλουμινίου/μαγνησίου ή ανθρακικό ασβέστιο)
- **H₂ ανταγωνιστές** (φαμοτιδίνη, σιμετιδίνη, νιζατιδίνη ή ρανιτιδίνη)

Αυτά τα φάρμακα μπορούν να μειώσουν την ποσότητα ριλπιβιρίνης (ενός συστατικού του Odefsey) στο αίμα σας. Εάν λαμβάνετε ένα από αυτά τα φάρμακα, ο γιατρός σας είτε θα σας δώσει διαφορετικό φάρμακο ή θα σας δώσει συστάσεις για το πώς και πότε να λαμβάνετε το συγκεκριμένο φάρμακο:

- **Εάν παίρνετε ένα αντιόξινο**, πάρτε το τουλάχιστον 2 ώρες πριν ή τουλάχιστον 4 ώρες μετά το Odefsey.
- **Εάν παίρνετε κάποιον H₂-ανταγωνιστή**, πάρτε το τουλάχιστον 12 ώρες πριν ή τουλάχιστον 4 ώρες μετά το Odefsey. Οι H₂ ανταγωνιστές μπορούν να ληφθούν μόνο μία φορά την ημέρα αν λαμβάνετε Odefsey. Οι H₂ ανταγωνιστές δεν πρέπει να λαμβάνονται σε αγωγή που χορηγείται δύο φορές την ημέρα. Μιλήστε με τον γιατρό σας σχετικά με κάποια εναλλακτική θεραπεία (βλ. *Πώς να πάρετε το Odefsey*).

- **Κυκλοσπορίνη**, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη μείωση της ισχύος του ανοσοποιητικού συστήματος του σώματος:

Αυτό το φάρμακο μπορεί να αυξήσει την ποσότητα της ριλπιβιρίνης και του tenofovir alafenamide (συστατικά του Odefsey) στο αίμα σας. Ο γιατρός σας θα σας δώσει διαφορετικό φάρμακο.

- **Μεθαδόνη**, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του εθισμού στα οπιοειδή, καθώς ο γιατρός σας ενδέχεται να χρειαστεί να αλλάξει τη δόση της μεθαδόνης που παίρνετε.

- **Dabigatran etexilate**, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία καρδιοπαθειών, καθώς ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να παρακολουθεί τα επίπεδα αυτού του φαρμάκου στο αίμα σας.

➔ **Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από αυτά τα φάρμακα.** Μην σταματήσετε τη θεραπεία σας χωρίς να επικοινωνήσετε με τον γιατρό σας.

Κύηση και θηλασμός

- Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.
- **Χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη** ενόσω παίρνετε το Odefsey.

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο εάν είστε έγκυος.

Εάν έχετε πάρει Odefsey κατά τη διάρκεια της κύησης, ο γιατρός ενδέχεται να ζητήσει τακτικές αιματολογικές εξετάσεις και λοιπές διαγνωστικές εξετάσεις για την παρακολούθηση της ανάπτυξης του παιδιού σας. Σε παιδιά οι μητέρες των οποίων έλαβαν νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTI) κατά τη διάρκεια της κύησης, το όφελος από την προστασία κατά του HIV υπερίσχυε του κινδύνου εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών.

Μη θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Odefsey. Αυτό απαιτείται διότι ορισμένες από τις δραστικές ουσίες του φαρμάκου αυτού απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα. Ο θηλασμός δε συνιστάται έτσι ώστε να αποφευχθεί η μετάδοση του HIV στο νεογνό μέσω του γάλακτος.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Μην οδηγείτε ή χειρίζεστε μηχανήματα εάν νιώθετε κούραση, υπνηλία ή ζάλη αφού πάρετε το φάρμακο.

Το Odefsey περιέχει λακτόζη και νάτριο

Αν σας έχει πει ο γιατρός σας ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν λάβετε το φάρμακο αυτό.

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

→ Εάν οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει για την περίπτωσή σας, **απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε το Odefsey.**

3. Πώς να πάρετε το Odefsey

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Η συνιστώμενη δόση είναι:

Ενήλικες: ένα δισκίο την ημέρα μαζί με φαγητό

Έφηβοι ηλικίας 12 ετών και άνω, με βάρος τουλάχιστον 35 kg: ένα δισκίο την ημέρα μαζί με φαγητό

Είναι σημαντικό να παίρνετε το Odefsey μαζί με τροφή για να επιτύχετε τα σωστά επίπεδα της δραστικής ουσίας στον οργανισμό σας. Ένα διατροφικό ποτό από μόνο του δεν υποκαθιστά την τροφή.

Συνιστάται να μην μασάτε, σπάζετε ή χωρίζετε το δισκίο λόγω της πικρής γεύσης.

Εάν παίρνετε κάποιο αντιόξινο, όπως υδροξείδιο του αλουμινίου/μαγνησίου ή ανθρακικό ασβέστιο, πάρτε το τουλάχιστον 2 ώρες πριν ή τουλάχιστον 4 ώρες μετά το Odefsey.

Εάν παίρνετε κάποιον Η₂-ανταγωνιστή, όπως φαμοτιδίνη, σιμετιδίνη, νιζατιδίνη ή ρανιτιδίνη, πάρτε το τουλάχιστον 12 ώρες πριν ή τουλάχιστον 4 ώρες μετά το Odefsey. Οι Η₂-ανταγωνιστές μπορούν να ληφθούν μόνο μία φορά την ημέρα αν λαμβάνετε Odefsey. Οι Η₂-ανταγωνιστές δεν πρέπει να λαμβάνονται δύο φορές την ημέρα. Μιλήστε με τον γιατρό σας σχετικά με μια εναλλακτική θεραπεία.

Εάν υποβάλλεστε σε αιμοκάθαρση, θα πρέπει να παίρνετε την καθημερινή δόση του Odefsey μετά την ολοκλήρωση της αιμοκάθαρσης.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Odefsey από την κανονική

Εάν πάρετε κατά λάθος μεγαλύτερη δόση Odefsey από τη συνιστώμενη, μπορεί να διατρέχετε αυξημένο κίνδυνο να παρουσιάσετε πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες με αυτό το φάρμακο (βλ. παράγραφο 4, Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες).

Συμβουλευτείτε αμέσως τον γιατρό σας ή το πλησιέστερο τμήμα επειγόντων περιστατικών. Να κρατάτε ή να έχετε τη φιάλη με τα δισκία μαζί σας, έτσι ώστε να μπορείτε εύκολα να περιγράψετε τι έχετε πάρει.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Odefsey

Είναι σημαντικό να μην παραλείψετε καμία δόση Odefsey.

Εάν παραλείψετε κάποια δόση:

- **Εάν το παρατηρήσετε εντός 12 ωρών** από την ώρα που συνήθως παίρνετε το Odefsey, πρέπει να πάρετε το δισκίο όσο το δυνατό γρηγορότερα. Να παίρνετε πάντοτε το δισκίο μαζί με φαγητό. Στη συνέχεια πάρτε την επόμενη προγραμματισμένη δόση όπως συνήθως.
- **Εάν το παρατηρήσετε μετά από 12 ώρες ή περισσότερο** από την ώρα που συνήθως παίρνετε το Odefsey, τότε μην πάρετε τη δόση που παραλείψατε. Περιμένετε και πάρτε την επόμενη δόση, μαζί με φαγητό, στη συνηθισμένη της ώρα.

Αν κάνετε εμετό μέσα σε 4 ώρες από τη λήψη του Odefsey, πάρτε ένα άλλο δισκίο μαζί με φαγητό. **Αν κάνετε εμετό σε διάστημα μεγαλύτερο από 4 ώρες μετά τη λήψη του Odefsey**, δεν χρειάζεται να πάρετε άλλο δισκίο έως το επόμενο τακτικά προγραμματισμένο δισκίο.

Μην σταματάτε να παίρνετε το Odefsey

Μην σταματήσετε να παίρνετε το Odefsey χωρίς να ενημερώσετε τον γιατρό σας. Η διακοπή του Odefsey μπορεί να επηρεάσει σοβαρά την ανταπόκρισή σας σε μελλοντική θεραπεία. Εάν το Odefsey διακοπεί για οποιονδήποτε λόγο, μιλήστε με τον γιατρό σας πριν αρχίσετε να παίρνετε ξανά τα δισκία Odefsey.

Όταν το απόθεμά σας του Odefsey αρχίζει να εξαντλείται, προμηθευθείτε επιπλέον φάρμακο από τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό είναι πολύ σημαντικό διότι η ποσότητα του ιού μπορεί να αρχίσει να αυξάνεται εάν το φάρμακο διακοπεί ακόμα και για μικρό χρονικό διάστημα. Η νόσος μπορεί τότε να γίνει δυσκολότερο να αντιμετωπιστεί.

Αν έχετε HIV λοίμωξη μαζί με ηπατίτιδα Β, είναι πολύ σημαντικό να μη διακόψετε τη θεραπεία με το Odefsey χωρίς να ενημερώσετε πρώτα τον γιατρό σας. Πιθανόν να χρειαστεί να κάνετε εξετάσεις αίματος για αρκετούς μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Σε κάποιους ασθενείς με προχωρημένη ηπατική νόσο ή κίρρωση, δε συνιστάται η διακοπή της αγωγής, καθώς πιθανόν να έχει ως αποτέλεσμα την επιδείνωση της ηπατίτιδάς σας, η οποία μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή.

→ **Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας** αν παρατηρήσετε νέα ή ασυνήθιστα συμπτώματα μετά τη διακοπή της αγωγής, ιδίως συμπτώματα που πιστεύετε ότι σχετίζονται με τη λοίμωξη από ηπατίτιδα Β.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες: ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας

- **Οποιαδήποτε σημεία φλεγμονής ή λοίμωξης.** Σε ορισμένους ασθενείς με προχωρημένη HIV λοίμωξη (AIDS) και ιστορικό ευκαιριακών λοιμώξεων (λοιμώξεις που εμφανίζονται σε άτομα με αδύναμο ανοσοποιητικό σύστημα), σημεία και συμπτώματα φλεγμονής από προηγούμενες λοιμώξεις μπορεί να εμφανιστούν λίγο μετά την έναρξη της θεραπείας κατά του

HIV. Πιστεύεται ότι αυτά τα συμπτώματα οφείλονται σε μια βελτίωση στην ανοσολογική απάντηση του σώματος, η οποία επιτρέπει στο σώμα να καταπολεμήσει λοιμώξεις που μπορεί να ήταν παρούσες χωρίς έκδηλα συμπτώματα.

- **Αυτοάνοσες διαταραχές**, όταν το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται σε υγιή σωματικό ιστό, μπορεί επίσης να εμφανιστούν αφού αρχίσετε να παίρνετε φάρμακα για την HIV λοίμωξή σας. Αυτοάνοσες διαταραχές μπορεί να συμβούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Προσέχετε για οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης ή άλλα συμπτώματα όπως:
 - μυϊκή αδυναμία
 - αδυναμία που αρχίζει από τα χέρια και πόδια και προχωρεί προς τα πάνω στον κορμό του σώματος
 - αίσθημα παλμών, μυϊκό τρόμο ή υπερκινητικότητα
- Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από αυτά τα συμπτώματα ή άλλα συμπτώματα φλεγμονής ή λοίμωξης, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

(μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- δυσκολία στον ύπνο (αϋπνία)
- πονοκέφαλο
- ζάλη
- αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία)

Οι εξετάσεις μπορούν επίσης να δείξουν:

- αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης ή/και παγκρεατικής αμυλάσης (ως πεπτικού ενζύμου) στο αίμα
- αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων στο αίμα

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

(μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- μειωμένη όρεξη
- κατάθλιψη
- μη φυσιολογικά όνειρα
- διαταραχές ύπνου
- καταθλιπτική διάθεση
- υπνηλία
- κούραση
- πόνο ή δυσφορία στο στομάχι
- εμετό
- φούσκωμα
- ξηροστομία
- αέρια (μετεωρισμός)
- διάρροια
- εξάνθημα

Οι εξετάσεις μπορούν επίσης να δείξουν:

- χαμηλό αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων (ο μειωμένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων μπορεί να σας κάνει πιο επιρρεπείς σε λοιμώξεις)
- χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων (ένας τύπος αιμοσφαιρίων που εμπλέκεται στη δημιουργία θρόμβων στο αίμα)
- μείωση της αιμοσφαιρίνης στο αίμα σας
- αυξημένα λιπαρά οξέα (τριγλυκερίδια), χολυρεθρίνη ή λιπάση στο αίμα

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

(μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- σημεία ή συμπτώματα φλεγμονής ή λοίμωξης
- χαμηλά επίπεδα ερυθρών αιμοσφαιρίων στο αίμα (αναιμία)

- σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, οι οποίες περιλαμβάνουν εξάνθημα συνοδευόμενο από πυρετό, οίδημα και ηπατικά προβλήματα
- προβλήματα στην πέψη που έχουν ως αποτέλεσμα δυσφορία μετά από τα γεύματα
- πρήξιμο σε πρόσωπο, χείλη, γλώσσα ή λαιμό (*αγγειοοίδημα*)
- κνησμός
- κνίδωση
- πόνος των αρθρώσεων (*αρθραλγία*)

→ Εάν οποιαδήποτε από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες γίνει σοβαρή, ενημερώστε τον γιατρό σας.

Άλλες ενέργειες που είναι πιθανόν να παρατηρηθούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας κατά του HIV

Η συχνότητα των ακόλουθων ανεπιθύμητων ενεργειών δεν είναι γνωστή (η συχνότητα δε μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

- **Προβλήματα με τα οστά.** Ορισμένοι ασθενείς που παίρνουν συνδυασμό αντιρετροϊκών φαρμάκων όπως το Odefsey μπορεί να αναπτύξουν μια πάθηση των οστών που ονομάζεται *οστεονέκρωση* (νέκρωση του οστίτη ιστού που προκαλείται από έλλειψη αιμάτωσης του οστού). Η μακροχρόνια λήψη φαρμάκων αυτού του τύπου, η λήψη κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση αλκοόλ, η ύπαρξη πολύ αδύναμου ανοσοποιητικού συστήματος και η παχυσαρκία μπορεί να είναι ορισμένοι από τους πολλούς παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση αυτής της πάθησης. Τα σημεία της οστεονέκρωσης είναι:
 - δυσκαμψία αρθρώσεων
 - ενοχλήσεις και πόνους στις αρθρώσεις (ιδιαίτερα σε ισχίο, γόνατα και ώμους)
 - δυσκολία στην κίνηση

→ Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα, ενημερώστε τον γιατρό σας.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας κατά του HIV ενδέχεται να παρουσιαστεί αύξηση του σωματικού βάρους και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Αυτό συνδέεται εν μέρει με την αποκατάσταση της υγείας και του τρόπου ζωής, ενώ στην περίπτωση των λιπιδίων του αίματος, ορισμένες φορές οφείλεται σε αυτά καθαυτά τα φάρμακα κατά του HIV. Ο γιατρός σας θα πραγματοποιήσει εξετάσεις για τις μεταβολές αυτές.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Odefsey

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στη φιάλη μετά την {ΛΗΞΗ}. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία, για να προστατεύεται από την υγρασία. Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δε χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Odefsey

Οι δραστικές ουσίες είναι η emtricitabine, η ριλπιβιρίνη και το tenofovir alafenamide. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Odefsey περιέχει 200 mg emtricitabine, υδροχλωρική ριλπιβιρίνη που ισοδυναμεί με 25 mg ριλπιβιρίνης και tenofovir alafenamide fumarate που ισοδυναμεί με 25 mg tenofovir alafenamide.

Τα άλλα συστατικά είναι

Πυρήνας δισκίου:

Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη, λακτόζη (ως μονοϋδρική), στεατικό μαγνήσιο, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, πολυσορβικό 20, ποβιδόνη.

Επικάλυψη με υμένιο:

Μακρογόλη, πολυβινυλική αλκοόλη, τάλκης, διοξείδιο του τιτανίου (E171), μαύρο οξείδιο του σιδήρου (E172).

Εμφάνιση του Odefsey και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Odefsey είναι επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, γκρι χρώματος και σχήματος καψακίου, που φέρει χαραγμένη την ένδειξη «GSI» στη μία πλευρά και τον αριθμό «255» στην άλλη. Το Odefsey κυκλοφορεί σε φιάλες των 30 δισκίων και σε συσκευασίες αποτελούμενες από 3 φιάλες, καθεμία από τις οποίες περιέχει 30 δισκία. Κάθε φιάλη περιέχει μια αποξηραντική γέλη πυριτικού οξέος που πρέπει να παραμένει μέσα στη φιάλη για να βοηθήσει στην προστασία των δισκίων σας. Η αποξηραντική γέλη πυριτικού οξέος περιέχεται σε ξεχωριστό φακελλίσκο ή δοχείο και δεν πρέπει να καταπίνεται.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ιρλανδία

Παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 (0) 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Gilead Sciences Ltd.
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις .

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>