

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris 200 mg/10 mg филмирани таблетки
Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris 200 mg/25 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

200 mg/10 mg филмирани таблетки

Всяка таблетка съдържа 200 mg емтрицитабин (emtricitabine) и тенофовир алафенамид монофумарат, съответстващ на 10 mg тенофовир алафенамид (tenofovir alafenamide).

200 mg/25 mg филмирани таблетки

Всяка таблетка съдържа 200 mg емтрицитабин (emtricitabine) и тенофовир алафенамид монофумарат, съответстващ на 25 mg тенофовир алафенамид (tenofovir alafenamide).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

200 mg/10 mg филмирани таблетки

Сива, филмирана, двойноизпъкнала таблетка със скосени ръбове, с правоъгълна форма (приблизително 15 mm × 7 mm), с вдлъбнато релефно изображение “ЕТ 1” от едната страна и “V” от другата страна.

200 mg/25 mg филмирани таблетки

Синя, филмирана, двойноизпъкнала таблетка със скосени ръбове с правоъгълна форма (приблизително 15 mm × 7 mm), с вдлъбнато релефно изображение “ЕТ 2” от едната страна и “V” от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris е показан в комбинация с други антиретровирусни средства за лечение на възрастни и юноши (на и над 12 години, с телесно тегло най-малко 35 kg), инфектирани с човешки имунодефицитен вирус тип 1 (HIV-1) (вж. точки 4.2 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Терапията трябва да се започне от лекар с опит в лечението на HIV инфекциите.

Дозировка

Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris трябва да се прилага, както е посочено в Таблица 1.

Таблица 1: Доза Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris съобразно третото средство в схемата на лечение на HIV

Доза Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris	Трето средство в схемата на лечение на HIV (вж. точка 4.5)
Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris 200 mg/10 mg един път дневно	Атазанавир с ритонавир или кобицистат Дарунавир с ритонавир или кобицистат ¹ Лопинавир с ритонавир
Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris 200 mg/25 mg един път дневно	Долутегравир, ефавиренц, маравирок, невирапин, рилпивирин, ралтегравир

¹ Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris 200 mg/10 mg в комбинация с дарунавир 800 mg и кобицистат 150 mg, прилагани като комбинация с фиксирани дози, е проучен при нелекувани пациенти, вижте точка 5.1.

Пропуснати дози

Ако пациентът пропусне една доза Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris в рамките на 18 часа от обичайното време за приемането ѝ, той трябва да приеме Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris възможно най-скоро и да продължи по обичайната схема на прилагане. Ако пациентът пропусне една доза Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris с повече от 18 часа, той не трябва да приема пропуснатата доза, а да продължи по обичайната схема на прилагане.

Ако пациентът повърне в рамките на 1 час след приема на Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris, трябва да се приеме друга таблетка.

Старческа възраст

Не се налага адаптиране на дозата на Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris при пациенти в старческа възраст (вж. точки 5.1 и 5.2).

Бъбречно увреждане

Не се налага адаптиране на дозата на Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris при възрастни или юноши (на възраст най-малко 12 години и с тегло най-малко 35 kg) с изчислен креатининов клирънс (CrCl) ≥ 30 ml/min. Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris трябва да се прекрати при пациенти с изчислен CrCl, който спада под 30 ml/min по време на лечение (вж. точка 5.2).

Не се налага адаптиране на дозата на Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris при възрастни с терминален стадий на бъбречна болест (изчислен CrCl < 15 ml/min) на хронична хемодиализа; Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris трябва по принцип да се избягва, но може да се използва при тези пациенти, ако се счита, че потенциалните ползи превишават потенциалните рискове (вж. точки 4.4 и 5.2). В дните на хемодиализа Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris трябва да се прилага след завършване на хемодиализното лечение.

Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris трябва да се избягва при пациенти с изчислен CrCl ≥ 15 ml/min и < 30 ml/min или < 15 ml/min, които не са на хронична хемодиализа, тъй като безопасността на Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris не е установена при тези популации.

Липсват данни, за да бъдат дадени препоръки за дозировката при деца под 18 години с терминален стадий на бъбречна болест.

Чернодробно увреждане

Не се налага адаптиране на дозата на Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris при пациенти с чернодробно увреждане.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Емтрицитабин/тенофовир алафенамид при деца на възраст под 12 години или с тегло < 35 kg, все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Перорално приложение

Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris трябва да се приема веднъж дневно, със или без храна (вж. точка 5.2). Препоръчва се филмираните таблетки да не се дъвчат или разтрошават поради горчивия вкус.

При пациенти, които не могат да поглъщат таблетката цяла, таблетката може да се раздели наполовина и двете половини да се приемат една след друга, като се гарантира, че цялата доза е приета незабавно.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Пациенти, коинфектирани с HIV и вируса на хепатит В или С

Пациентите с хронична инфекция с хепатит В или С, лекувани с антиретровирусна терапия, имат повишен риск за развитие на тежки и потенциално летални нежелани чернодробни реакции.

Безопасността и ефикасността на Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris при пациенти, коинфектирани с HIV-1 и вируса на хепатит С (HCV), не са установени.

Тенофовир алафенамид е активен срещу вируса на хепатит В (HBV). Прекратяването на лечението с Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris при пациенти, коинфектирани с HIV и HBV, може да е свързано с тежко обостряне на хепатита. При пациенти, коинфектирани с HIV и HBV, при които се прекратява лечението с Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris, трябва да се следят внимателно клиничните и лабораторни показатели в продължение на поне няколко месеца след спиране на лечението.

Чернодробно заболяване

Безопасността и ефикасността на Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris при пациенти с налични значими чернодробни нарушения не са установени (вж. точки 4.2 и 5.2).

При пациенти с предварително съществуваща чернодробна дисфункция, вкл. активен хроничен хепатит, има повишена честота на отклонения в чернодробната функция по време на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ) и състоянието им трябва да се следи в съответствие със стандартната практика. Ако при такива пациенти има доказателство за влошаване на чернодробното заболяване, трябва да се обмисли прекъсване или прекратяване на лечението.

Тегло и метаболитни параметри

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Такива промени до известна степен могат да бъдат свързани с контрола на заболяването и начина на живот. Относно липидите, в някои случаи има доказателства за ефект на лечението, докато относно увеличаването на теглото, няма твърди доказателства, които да свързват това с някакво конкретно лечение. За проследяване на липидите и глюкозата в кръвта се прави справка с установените насоки за лечение на HIV. Липидните нарушения трябва да се лекуват по клинично подходящ начин.

Митохондриална дисфункция след експозиция *in utero*

Нуклеоз(т)идните аналози могат да повлияят митохондриалната функция в различна степен, което е най-добре изразено при ставудин, диданозин и зидовудин. Има съобщения за митохондриална дисфункция при HIV отрицателни кърмачета, които *in utero* и/или след раждането са били изложени на нуклеозидни аналози; в повечето случаи те са се отнасяли за лечение със схеми, съдържащи зидовудин. Основните нежелани реакции, за които се съобщава, са хематологични нарушения (анемия, неутропения) и метаболитни нарушения (хиперлактатемия, хиперлипаземия). Тези събития често са били преходни. Има редки съобщения за неврологични нарушения с късна проява (хипертония, конвулсии, промени в поведението). Понастоящем не е известно дали подобни неврологични нарушения са преходни или постоянни. Тези находки трябва да се имат предвид при всяко дете, което *in utero* е било изложено на нуклеоз(т)идни аналози и при което са налице тежки клинични находки с неизвестна етиология, особено неврологични находки. Тези находки не променят актуалните за момента национални препоръки за прилагане на антиретровирусна терапия при бременни жени с цел предпазване от вертикално предаване на HIV.

Синдром на имунна реактивация

При инфектирани с HIV пациенти с тежка имунна недостатъчност при започване на КАРТ може да се развие възпалителна реакция от асимптоматични или резидуални опортюнистични патогени и тя да причини сериозни клинични състояния или влошаване на симптомите. Обикновено подобни реакции се наблюдават през първите седмици или месеци от започване на КАРТ. Подходящите примери включват цитомегаловирусен ретинит, генерализирани и/или фокални микобактериални инфекции, пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii*. Всички възпалителни симптоми трябва да се оценят и, когато е необходимо, да се приложи лечение.

Има съобщения и за поява на автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимунен хепатит) на фона на имунната реактивация; времето до началото им, обаче, варира значително и тези събития могат да настъпят много месеци след започване на лечението.

Пациенти с HIV-1 с мутации

Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris трябва да се избягва при пациенти с HIV-1 с K65R мутация, лекувани преди това с антиретровирусни средства (вж. точка 5.1).

Тройна нуклеозидна терапия

Имало е съобщения за висока честота на вирусологичен неуспех и възникване на резистентност на ранен етап, когато тенофовир дизопроксил е бил комбиниран с ламивудин и абакавир, както и с ламивудин и диданозин, като схема на прилагане с прием един път дневно. Поради това същите проблеми могат да се наблюдават, ако Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris се прилага с трети нуклеозиден аналог.

Опортюнистични инфекции

При пациенти, приемащи Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris или друга антиретровирусна терапия, може да продължат да се развиват опортюнистични инфекции и други усложнения на инфекцията с HIV и затова пациентите трябва да останат под внимателно клинично наблюдение от лекари с опит в лечението на пациенти със заболявания, свързани с HIV.

Остеонекроза

Въпреки че етиологията се приема за многофакторна (включваща приложение на кортикостероиди, консумация на алкохол, тежка имуносупресия, по-висок индекс на телесна

маса), има съобщения за случаи на остеонекроза, особено при пациенти с напреднало HIV заболяване и/или с продължителна експозиция на КАРТ. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят консултация с лекар, ако получат болки в ставите, скованост на ставите или затруднение в движенията.

Нефротоксичност

Получени са постмаркетингови съобщения за случаи на бъбречно увреждане, включително остра бъбречна недостатъчност и проксимална бъбречна тубулопатия, при употреба на съдържащи тенофовир алафенамид продукти. Не може да се изключи потенциален риск от нефротоксичност в резултат на хронична експозиция на ниски нива тенофовир поради приема на дози тенофовир алафенамид (вж. точка 5.3).

Препоръчва се бъбречната функция да се оценява при всички пациенти преди или при започване на лечение с Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris, както и да се проследява по време на лечението при всички пациенти съгласно клиничната практика. При пациенти, които показват клинично значимо намаление на бъбречната функция или данни за проксимална бъбречна тубулопатия, трябва да се обмисли прекратяване на Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris.

Пациенти с терминален стадий на бъбречна болест на хронична хемодиализа

По принцип Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris трябва да се избягва, но може да се използва при възрастни с терминален стадий на бъбречна болест (изчислен CrCl < 15 ml/min) на хронична хемодиализа, ако потенциалните ползи превишават потенциалните рискове (вж. точка 4.2). В проучване на емтрицитабин + тенофовир алафенамид в комбинация с елвитегравир + кобицистат като таблетка с фиксирани дози (Е/С/Ф/ТАФ) при възрастни, инфектирани с HIV-1, с терминален стадий на бъбречна болест (изчислен CrCl < 15 ml/min) на хронична хемодиализа ефикасността се поддържа в продължение на 48 седмици, но експозицията на емтрицитабин е значително по-висока, отколкото при пациентите с нормална бъбречна функция. Въпреки че няма идентифицирани нови проблеми, свързани с безопасността, значението на повишената експозиция на емтрицитабин остава неясно (вж. точки 4.8 и 5.2).

Едновременно приложение на други лекарствени продукти

Едновременното приложение на Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris не се препоръчва с определени антиконвулсанти (напр. карбамазепин, окскарбазепин, фенobarбитал и фенитоин), антимиkobактериални средства (напр. рифампицин, рифабутин, рифапентин), жълт кантарион и HIV-протеазни инхибитори (ПИ), различни от атазанавир, лопинавир и дарунавир (вж. точка 4.5).

Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris не трябва да се прилага едновременно с лекарствени продукти, съдържащи тенофовир алафенамид, тенофовир дизопроксил, емтрицитабин, ламивудин или адефовир дипивоксил.

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris не трябва да се прилага едновременно с лекарствени продукти, съдържащи тенофовир алафенамид, тенофовир дизопроксил, емтрицитабин, ламивудин или адефовир дипивоксил.

Емтрицитабин

In vitro и клинични фармакокинетични проучвания за взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“ са показали, че потенциалът за CYP-медиирани взаимодействия, включващи емтрицитабин, с други лекарствени продукти, е нисък. Едновременното приложение на емтрицитабин с лекарствени продукти, които се елиминират чрез активна тубулна секреция, може да повиши концентрациите на емтрицитабин и/или на прилагания едновременно с него лекарствен продукт. Лекарствени продукти, които понижават бъбречната функция, могат да повишат концентрациите на емтрицитабин.

Тенофовир алафенамид

Тенофовир алафенамид се транспортира от Р-гликопротеина (Р-рр) и протеина на резистентност на рак на гърдата (breast cancer resistance protein, BCRP). Лекарствените продукти, които силно влияят върху действието на Р-рр и BCRP, могат да доведат до промени в абсорбцията на тенофовир алафенамид. Лекарствените продукти, които индуцират действието на Р-рр (напр. рифампицин, рифабутин, карбамазепин, фенобарбитал), се очаква да понижат абсорбцията на тенофовир алафенамид, водейки до намалена плазмена концентрация на тенофовир алафенамид, което може да доведе до загуба на терапевтичния ефект на емтрицитабин/тенофовир алафенамид и развитие на резистентност. Едновременното прилагане на емтрицитабин/тенофовир алафенамид с други лекарствени продукти, които инхибират действието на Р-рр и BCRP (напр. кобицистат, ритонавир, циклоспорин) се очаква да повиши абсорбцията и плазмената концентрация на тенофовир алафенамид. Въз основа на данни от едно *in vitro* проучване, едновременното прилагане на тенофовир алафенамид и инхибитори на ксантин оксидазата (напр. фебуксостат) не би повишило системната експозиция на тенофовир *in vivo*.

Тенофовир алафенамид не е инхибитор на CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 или CYP2D6 *in vitro*. Той не е инхибитор или индуктор на CYP3A *in vivo*. Тенофовир алафенамид е субстрат на OATP1B1 и OATP1B3 *in vitro*. Разпределението на тенофовир алафенамид в организма може да бъде повлияно от действието на OATP1B1 и OATP1B3.

Други взаимодействия

Тенофовир алафенамид не е инхибитор на човешката уридин-дифосфат-глюкуронилтрансфераза (uridine diphosphate glucuronosyltransferase, UGT) 1A1 *in vitro*. Не е известно дали тенофовир алафенамид е инхибитор на други UGT ензими. Емтрицитабин не инхибира глюкуронирането на неспецифичен UGT субстрат *in vitro*.

Взаимодействия между съставките на емтрицитабин/тенофовир алафенамид с евентуално едновременно прилагани лекарствени продукти са изброени в Таблица 2 (повишаването е отбелязано с “↑”, понижаването с “↓”, липсата на промяна с “↔”). Описаните взаимодействия се базират на проучвания, проведени с емтрицитабин/тенофовир алафенамид или със съставките на емтрицитабин/тенофовир алафенамид като отделни лекарствени продукти и/или в комбинация, или са потенциални взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“, които може да възникнат с емтрицитабин/тенофовир алафенамид.

Таблица 2: Взаимодействия между отделните съставки на Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris и други лекарствени продукти

Лекарствени продукти по терапевтични области ¹	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средна процентна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} ²	Препоръки относно едновременното приложение с Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris
АНТИИНФЕКЦИОЗНИ СРЕДСТВА		
Антимикотични средства		
Кетоконазол Итраконазол	Взаимодействието не е проучвано с нито една от съставките на Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris. Едновременното приложение на кетоконазол или итраконазол, които са мощни Р-гр инхибитори, се очаква да повиши плазмените концентрации на тенофовир алафенамид.	Препоръчителната доза Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris е 200 mg/10 mg веднъж дневно.
Флуконазол Исавуконазол	Взаимодействието не е проучвано с нито една от съставките на Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris. Едновременното приложение на флуконазол или исавуконазол може да повиши плазмените концентрации на тенофовир алафенамид.	Дозирайте Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris според съпътстващите антиретровирусни средства (вж. точка 4.2).
Антимикобактериални средства		
Рифабутин Рифампицин Рифапентин	Взаимодействието не е проучвано с нито една от съставките на Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris. Едновременното приложение на рифампицин, рифабутин и рифапентин, всички от които са индуктори на Р-гр, може да понижи плазмените концентрации на тенофовир алафенамид, което може да доведе до загуба на терапевтичния ефект и развитие на резистентност.	Не се препоръчва едновременното приложение на Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris и рифабутин, рифампицин или рифапентин.

Лекарствени продукти по терапевтични области ¹	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средна процентна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} ²	Препоръки относно едновременното приложение с Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris
Антивирусни лекарствени продукти срещу хепатит С		
Ледипасвир (90 mg веднъж дневно)/ софосбувир (400 mg веднъж дневно), емтрицитабин (200 mg веднъж дневно)/ тенофовир алафенамид (10 mg веднъж дневно) ³	Ледипасвир: AUC: ↑ 79% C_{max}: ↑ 65% C_{min}: ↑ 93% Софосбувир: AUC: ↑ 47% C_{max}: ↑ 29% Метаболит на софосбувир GS-331007: AUC: ↑ 48% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 66% Емтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Тенофовир алафенамид: AUC: ↔ C_{max}: ↔	Не се налага адаптиране на дозата на ледипасвир или софосбувир. Дозирайте Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris според съпътстващите антиретровирусни средства (вж. точка 4.2).
Ледипасвир (90 mg веднъж дневно)/ софосбувир (400 mg веднъж дневно), емтрицитабин (200 mg веднъж дневно)/ тенофовир алафенамид (25 mg веднъж дневно) ⁴	Ледипасвир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Софосбувир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Метаболит на софосбувир GS-331007: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Емтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Тенофовир алафенамид: AUC: ↑ 32% C_{max}: ↔	Не се налага адаптиране на дозата на ледипасвир или софосбувир. Дозирайте Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris според съпътстващите антиретровирусни средства (вж. точка 4.2).

Лекарствени продукти по терапевтични области ¹	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средна процентна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} ²	Препоръки относно едновременното приложение с Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris
Софосбувир (400 mg веднъж дневно)/ велпатасвир (100 mg веднъж дневно), емтрицитабин (200 mg веднъж дневно)/ тенофовир алафенамид (10 mg веднъж дневно) ³	Софосбувир: AUC: ↑ 37% C_{max}: ↔ Метаболит на софосбувир GS-331007: AUC: ↑ 48% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 58% Велпатасвир: AUC: ↑ 50% C_{max}: ↑ 30% C_{min}: ↑ 60% Емтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Тенофовир алафенамид: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 20%	Не се налага адаптиране на дозата на софосбувир, велпатасвир или воксилапревир. Дозирайте Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris според съпътстващите антиретровирусни средства (вж. точка 4.2).
Софосбувир/велпатасвир/ воксилапревир (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg веднъж дневно) ^{7/} емтрицитабин (200 mg веднъж дневно)/ тенофовир алафенамид (10 mg веднъж дневно) ³	Софосбувир: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 27% Метаболит на софосбувир GS-331007: AUC: ↑ 43% C_{max}: ↔ Велпатасвир: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 46% C_{max}: ↔ Воксилапревир: AUC: ↑ 171% C_{min}: ↑ 350% C_{max}: ↑ 92% Емтрицитабин: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Тенофовир алафенамид: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 21%	

Лекарствени продукти по терапевтични области ¹	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средна процентна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} ²	Препоръки относно едновременното приложение с Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris
Софосбувир/велпатасвир/ воксилапревир (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg веднъж дневно) ⁷ / емтрицитабин (200 mg веднъж дневно)/ тенофовир алафенамид (25 mg веднъж дневно) ⁴	Софосбувир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Метаболит на софосбувир GS-331007: AUC: ↔ C_{min}: ↔ Велпатасвир: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Воксилапревир: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Емтрицитабин: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Тенофовир алафенамид: AUC: ↑ 52% C_{max}: ↑ 32%	Не се налага адаптиране на дозата на софосбувир, велпатасвир или воксилапревир. Дозирайте Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris според съпътстващите антиретровирусни средства (вж. точка 4.2).
АНТИРЕТРОВИРУСНИ СРЕДСТВА		
HIV-протеазни инхибитори		
Атазанавир/кобицистат (300 mg/150 mg веднъж дневно), тенофовир алафенамид (10 mg)	Тенофовир алафенамид: AUC: ↑ 75% C_{max}: ↑ 80% Атазанавир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Препоръчителната доза Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris е 200 mg/10 mg веднъж дневно.
Атазанавир/ритонавир (300/100 mg веднъж дневно), тенофовир алафенамид (10 mg)	Тенофовир алафенамид: AUC: ↑ 91% C_{max}: ↑ 77% Атазанавир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Препоръчителната доза Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris е 200 mg/10 mg веднъж дневно.

Лекарствени продукти по терапевтични области ¹	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средна процентна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} ²	Препоръки относно едновременното приложение с Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris
Дарунавир/кобицистат (800/150 mg веднъж дневно), тенофовир алафенамид (25 mg веднъж дневно) ⁵	Тенофовир алафенамид: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Тенофовир: AUC: ↑ 224% C _{max} : ↑ 216% C _{min} : ↑ 221% Дарунавир: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Препоръчителната доза Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris е 200 mg/10 mg веднъж дневно.
Дарунавир/ритонавир (800/100 mg веднъж дневно), тенофовир алафенамид (10 mg веднъж дневно)	Тенофовир алафенамид: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Тенофовир: AUC: ↑ 105% C _{max} : ↑ 142% Дарунавир: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Препоръчителната доза Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris е 200 mg/10 mg веднъж дневно.
Лопинавир/ритонавир (800/200 mg веднъж дневно), тенофовир алафенамид (10 mg веднъж дневно)	Тенофовир алафенамид: AUC: ↑ 47% C _{max} : ↑ 119% Лопинавир: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Препоръчителната доза Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris е 200 mg/10 mg веднъж дневно.
Типранавир/ритонавир	Взаимодействието не е проучвано с нито една от съставките на емтрицитабин/тенофовир алафенамид. Типранавир/ритонавир води до индукция на P-gp. Експозицията на тенофовир алафенамид се очаква да се понижи, когато типранавир/ритонавир се използва в комбинация с емтрицитабин/тенофовир алафенамид.	Едновременно приложение с Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris не се препоръчва.
Други протеазни инхибитори	Ефектът не е известен.	Няма налични данни, за да се дадат препоръки относно дозирането за едновременното приложение с други протеазни инхибитори.

Лекарствени продукти по терапевтични области ¹	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средна процентна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} ²	Препоръки относно едновременното приложение с Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris
Други антиретровирусни средства за лечение на HIV		
Долутегравир (50 mg веднъж дневно), тенофовир алафенамид (10 mg веднъж дневно) ³	Тенофовир алафенамид: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Долутегравир: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Препоръчителната доза Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris е 200 mg/25 mg веднъж дневно.
Рилпивирин (25 mg веднъж дневно), тенофовир алафенамид (25 mg веднъж дневно)	Тенофовир алафенамид: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Рилпивирин: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Препоръчителната доза Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris е 200 mg/25 mg веднъж дневно.
Ефавиренц (600 mg веднъж дневно), тенофовир алафенамид (40 mg веднъж дневно) ⁴	Тенофовир алафенамид: AUC: ↓ 14% C _{max} : ↓ 22%	Препоръчителната доза Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris е 200 mg/25 mg веднъж дневно.
Маравирок Невирапин Ралтегравир	Взаимодействието не е проучвано с нито една от съставките на емтрицитабин/тенофовир алафенамид Не се очаква експозицията на тенофовир алафенамид да бъде повлияна от маравирок, невирапин или ралтегравир, нито пък той се екскретира, за да окаже влияние върху пътищата на метаболизиране и екскреция на маравирок, невирапин или ралтегравир.	Препоръчителната доза Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris е 200 mg/25 mg веднъж дневно.
АНТИКОНВУЛСАНТИ		
Окскарбазепин Фенобарбитал Фенитоин	Взаимодействието не е проучвано с нито една от съставките на емтрицитабин/тенофовир алафенамид. Едновременното приложение на окскарбазепин, фенобарбитал или фенитоин, всички от които са индуктори на P-гр, може да намали плазмените концентрации на тенофовир алафенамид, което може да доведе до загуба на терапевтичния ефект и развитие на резистентност.	Не се препоръчва едновременното приложение на Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris и окскарбазепин, фенобарбитал или фенитоин

Лекарствени продукти по терапевтични области ¹	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средна процентна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} ²	Препоръки относно едновременното приложение с Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris
Карбамазепин (с титриране на дозата от 100 mg до 300 mg два пъти дневно), емтрицитабин/тенофовир алафенамид (200 mg/25 mg веднъж дневно) ^{5,6}	Тенофовир алафенамид: AUC: ↓ 55% C _{max} : ↓ 57% Едновременното приложение на карбамазепин, който е индуктор на Р-гр, понижава плазмените концентрации на тенофовир алафенамид, което може да доведе до загуба на терапевтичния ефект и развитие на резистентност.	Не се препоръчва едновременното приложение на Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris и карбамазепин.
АНТИДЕПРЕСАНТИ		
Сертралин (50 mg веднъж дневно), тенофовир алафенамид (10 mg веднъж дневно) ³	Тенофовир алафенамид: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Сертралин: AUC: ↑ 9% C _{max} : ↑ 14%	Не се налага адаптиране на дозата на сертралин. Дозирайте Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris според съпътстващите антиретровирусни средства (вж. точка 4.2).
РАСТИТЕЛНИ ПРОДУКТИ		
Жълт кантарион (<i>Hypericum perforatum</i>)	Взаимодействието не е проучвано с нито една от съставките на Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris. Едновременното приложение на жълт кантарион, индуктор на Р-гр, може да намали плазмените концентрации на тенофовир алафенамид, което може да доведе до загуба на терапевтичния ефект и развитие на резистентност.	Едновременното приложение на Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris с жълт кантарион не се препоръчва.
ИМУНОСУПРЕСОРИ		
Циклоспорин	Взаимодействието не е проучвано с нито една от съставките на Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris. Едновременното приложение на циклоспорин, мощен Р-гр инхибитор, се очаква да повиши плазмените концентрации на тенофовир алафенамид.	Препоръчителната доза Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris е 200 mg/10 mg веднъж дневно.

Лекарствени продукти по терапевтични области ¹	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средна процентна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} ²	Препоръки относно едновременното приложение с Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris
ПЕРОРАЛНИ КОНТРАЦЕПТИВИ		
Норгестимат (0,180/0,215/0,250 mg веднъж дневно), етиниелестрадиол (0,025 mg веднъж дневно), емтрицитабин/тенофовир алафенамид (200 mg/25 mg веднъж дневно) ⁵	Норелгестромин: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Норгестрел: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Етиниелестрадиол: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Не се налага адаптиране на дозата на норгестимат/етинилестрадиол. Дозирайте Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris според съпътстващите антиретровирусни средства (вж. точка 4.2).
СЕДАТИВНИ СРЕДСТВА/ХИПНОТИЦИ		
Приложен перорално мидазолам (2.5 mg единична доза), тенофовир алафенамид (25 mg веднъж дневно)	Мидазолам: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Не се налага адаптиране на дозата на мидазолам. Дозирайте Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris според съпътстващите антиретровирусни средства (вж. точка 4.2).
Приложен интравенозно мидазолам (1 mg единична доза), тенофовир алафенамид (25 mg веднъж дневно)	Мидазолам: AUC: ↔ C _{max} : ↔	

¹ Когато са дадени дози, това са дозите, използвани в клиничните проучвания за взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“.

² При налични данни от проучвания за взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“.

³ Проучването е проведено с използване на таблетка с комбинация с фиксирани дози елвитегравир/кобицистат/емтрицитабин/тенофовир алафенамид.

⁴ Проучването е проведено с използване на таблетка с комбинация с фиксирани дози емтрицитабин/рилпивирин/тенофовир алафенамид.

⁵ Проучването е проведено с емтрицитабин/тенофовир алафенамид.

⁶ В това проучване емтрицитабин/тенофовир алафенамид е приеман с храна

⁷ Проучване, проведено с допълнителен воксилапревир 100 mg до постигане на експозициите на воксилапревир, очаквани при инфектирани с HCV пациенти.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват достатъчно и подходящо контролирани клинични проучвания на емтрицитабин/тенофовир алафенамид или на неговите съставки при бременни жени. Липсват или има ограничени данни (за изхода на по-малко от 300 случая на бременност) от употребата на тенофовир алафенамид при бременни жени. Обаче голям обем данни при бременни жени (за изхода на повече от 1 000 случая на бременност) не показват, че емтрицитабин причинява малформации или фетална/неонатална токсичност.

Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти на емтрицитабин, свързани с параметрите на фертилитета, бременността, феталното развитие, раждането или постнаталното развитие. Проучванията на тенофовир алафенамид при животни не показват вредни ефекти върху параметрите на фертилитета, бременността или феталното развитие (вж. точка 5.3).

Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris трябва да се използва по време на бременност, само ако потенциалната полза оправдава потенциалния риск за плода.

Кърмене

Не е известно дали тенофовир алафенамид се екскретира в кърмата. Емтрицитабин се екскретира в кърмата. Проучванията при животни показват, че тенофовир се екскретира в млякото.

Има недостатъчна информация за ефектите на емтрицитабин и тенофовир при новородени/кърмачета. Затова Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris не трябва да се използва в периода на кърмене.

За да се избегне предаване на HIV на кърмачето, се препоръчва жени, инфектирани с HIV, да не кърмят.

Фертилитет

Липсват данни, свързани с фертилитета, от употребата на емтрицитабин/тенофовир алафенамид при хора. В проучванията при животни не е имало ефекти на емтрицитабин и тенофовир алафенамид върху чифтосването или параметрите на фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris може да повлияе в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да бъдат информирани, че има съобщения за замаяност по време на лечението с емтрицитабин/тенофовир алафенамид.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Оценката на нежеланите реакции се основава на данните за безопасност от всички проучвания фаза 2 и 3, в които инфектирани с HIV-1 пациенти са получавали лекарствени продукти, съдържащи емтрицитабин и тенофовир алафенамид, и от постмаркетинговия опит. В клинични проучвания при нелекувани възрастни пациенти, получаващи емтрицитабин и тенофовир алафенамид с елвитегравир и кобицистат, като таблетка с комбинация с фиксирани дози елвитегравир 150 mg/кобицистат 150 mg/емтрицитабин 200 mg/тенофовир алафенамид (като фумарат) 10 mg (E/C/F/TAF) в продължение на 144 седмици, най-често съобщаваните нежелани реакции са диария (7%), гадене (11%) и главоболие (6%).

Таблично обобщение на нежеланите реакции

Нежеланите реакции в Таблица 3 са изброени по системо-органен клас и честота. Честотата им се определя както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$) и нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$).

Таблица 3: Списък на нежеланите реакции в табличен вид¹

Честота	Нежелана реакция
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i>	
Нечести:	анемия ²
<i>Психични нарушения</i>	
Чести:	патологични сънища
<i>Нарушения на нервната система</i>	
Чести:	главоболие, замаяност

Честота	Нежелана реакция
<i>Стомашино-чревни нарушения</i>	
Много чести:	гадене
Чести:	диария, повръщане, абдоминална болка, флатуленция
Нечести:	диспепсия
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>	
Чести:	обрив
Нечести:	ангиоедем ^{3, 4} , пруритус, уртикария ⁴
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i>	
Нечести	артралгия
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>	
Чести:	умора

- ¹ С изключение на ангиоедем, анемия и уртикария (вж. бележки под линия 2, 3 и 4), всички нежелани реакции са установени от клинични проучвания с продукти, съдържащи F/TAF. Честотата е получена от клинични проучвания фаза 3 с E/C/F/TAF при 866 нелекувани възрастни пациенти в продължение на 144 седмици на лечение (GS-US-292-0104 и GS-US-292-0111).
- ² Тази нежелана реакция не е наблюдавана при клиничните проучвания на продукти, съдържащи F/TAF, а е установена при клинични проучвания или постмаркетинговият опит за емтрицитабин, когато се използва заедно с други антиретровирусни средства.
- ³ Тази нежелана реакция е установена в периода на постмаркетингово наблюдение на продукти, съдържащи емтрицитабин
- ⁴ Тази нежелана реакция е установена в периода на постмаркетингово наблюдение на продукти, съдържащи тенофовир алафенамид.

Описание на избрани нежелани реакции

Синдром на имунна реактивация

При инфектирани с HIV пациенти с тежка имунна недостатъчност при започване на КАРТ може да се развие възпалителна реакция от асимптоматични или резидуални опортюнистични инфекции. Има съобщения и за поява на автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимунен хепатит); времето до началото им, обаче, варира значително и тези събития могат да настъпят много месеци след започване на лечението (вж. точка 4.4).

Остеонекроза

Съобщавани са случаи на остеонекроза, особено при пациенти с общоизвестни рискови фактори, напреднало HIV заболяване или продължителна експозиция на КАРТ. Честотата им не е известна (вж. точка 4.4).

Промени в лабораторни изследвания на липидите

В проучвания при нелекувани досега пациенти са наблюдавани повишения спрямо изходното ниво, както в групата на лечение, съдържащо тенофовир алафенамид фумарат, така и в групата на лечение, съдържащо тенофовир дизопроксил фумарат, при показателите на липидите на гладно общ холестерол, директен холестерол в липопротеини с ниска плътност (LDL) и липопротеини с висока плътност (HDL), и триглицериди, през седмица 144. Медианата на повишението от изходно ниво за тези показатели е била по-голяма в групата на лечение с E/C/F/TAF в сравнение с групата на лечение с елвитегравир 150 mg/кобицистат 150 mg/емтрицитабин 200 mg/тенофовир дизопроксил (като фумарат) 245 mg (E/C/F/TDF) през седмица 144 ($p < 0,001$ за разликата между групите на лечение за общ холестерол, директен LDL- и HDL-холестерол и триглицериди на гладно). Медианата (Q1; Q3) на промяната спрямо изходно ниво на отношението общ холестерол към HDL-холестерол през седмица 144 е била 0,2 (-0,3; 0,7) в групата на лечение с E/C/F/TAF и 0,1 (-0,4; 0,6) в групата на лечение с E/C/F/TDF ($p = 0,006$ за разликата между групите на лечение).

В проучване при пациенти с вирусна супресия, преминаващи от емтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат към емтрицитабин/тенофовир алафенамид, като се запазва третото антиретровирусно средство (проучване GS-US-311-1089), е наблюдавано повишение спрямо изходното ниво на показателите на липидите на гладно - общ холестерол, директен

LDL-холестерол и триглицериди в рамата на емтрицитабин/тенофовир алафенамид в сравнение с малка промяна в рамата на емтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат ($p \leq 0,009$ за разликата между групите по отношение на промените спрямо изходното ниво). На седмица 96 и в двете рамена на лечение има малка промяна спрямо изходните нива в медианата на стойностите на гладно на HDL-холестерол и глюкоза или в съотношението между общия холестерол и HDL-холестерол на гладно. Някои от промените не се считат за клинично значими.

В проучване при възрастни пациенти с вирусна супресия, преминаващи от абакавир/ламивудин към емтрицитабин/тенофовир алафенамид, като се запазва третото антиретровирусно средство (проучване GS-US-311-1717), са наблюдавани минимални промени в липидните показатели.

Метаболитни параметри

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на телното и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Безопасността на емтрицитабин и тенофовир алафенамид е оценявана в продължение на 48 седмици в едно открито клинично проучване (GS-US-292-0106), в което инфектирани с HIV-1, нелекувани педиатрични пациенти на възраст от 12 до < 18 години са получавали емтрицитабин и тенофовир алафенамид в комбинация с елвитегравир и кобицистат, като таблетка с комбинация с фиксирани дози. Профилът на безопасност на емтрицитабин и тенофовир алафенамид, давани с елвитегравир и кобицистат при 50 пациенти в юношеска възраст, е бил подобен на този при възрастни (вж. точка 5.1).

Други специални популации

Пациенти с бъбречно увреждане

Безопасността на емтрицитабин и тенофовир алафенамид е оценявана в продължение на 144 седмици в едно открито клинично проучване (GS-US-292-0112), в което 248 пациенти, инфектирани с HIV-1, които не са били лекувани ($n = 6$) или са били с вирусна супресия ($n = 242$), с лека до умерена степен на бъбречно увреждане (изчислена скорост на гломерулна филтрация по метода на Cockcroft-Gault [$eGFR_{CG}$]: 30-69 ml/min), са получавали емтрицитабин и тенофовир алафенамид в комбинация с елвитегравир и кобицистат, като таблетка с комбинация с фиксирани дози. Профилът на безопасност при пациенти с лека до умерена степен на бъбречно увреждане е бил подобен на този при пациенти с нормална бъбречна функция (вж. точка 5.1).

Безопасността на емтрицитабин и тенофовир алафенамид е оценена до 48 седмици в еднораменно, открито клинично проучване (GS-US-292-1825), при което 55 пациенти с вирусна супресия, инфектирани с HIV-1, с терминален стадий на бъбречна болест ($eGFR_{CG} < 15$ ml/min) на хронична хемодиализа получават емтрицитабин и тенофовир алафенамид в комбинация с елвитегравир и кобицистат като таблетка с комбинация с фиксирани дози. Няма идентифицирани нови проблеми, свързани с безопасността, при пациенти с терминален стадий на бъбречна болест на хронична хемодиализа, получаващи емтрицитабин и тенофовир алафенамид в комбинация с елвитегравир + кобицистат като таблетка с комбинация с фиксирани дози (вж. точка 5.2).

Пациенти, коинфектирани с HIV и HBV

Безопасността на емтрицитабин и тенофовир алафенамид в комбинация с елвитегравир и кобицистат, като таблетка с комбинация с фиксирани дози (елвитегравир/кобицистат/емтрицитабин/тенофовир алафенамид [E/C/F/TAF]), е оценена при 72 пациенти, коинфектирани с HIV/HBV, получаващи лечение за HIV в едно открито клинично проучване (GS-US-292-1249), до седмица 48, когато пациентите са преминали от друга антиретровирусна схема (включваща тенофовир дизопроксил фумарат [DTF] при 69 от 72 пациенти) към E/C/F/TAF. На базата на тези ограничени данни профилът на безопасност на

емтрицитабин и тенофовир алафенамид в комбинация с елвитегравир и кобицистат, като таблетка с комбинация с фиксирани дози при пациенти, коинфектирани с HIV/HBV, е подобен на този при пациенти с моноинфекция с HIV-1 (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

В случаи на предозиране състоянието на пациентите трябва да се следи за данни за интоксикация (вж. точка 4.8). Лечението на предозиране на Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris включва общи поддържащи мерки, включително мониториране на жизнените показатели, както и наблюдение на клиничното състояние на пациента.

Емтрицитабин може да се отстрани чрез хемодиализа, която отстранява приблизително 30% от дозата на емтрицитабин за 3-часов диализен период, започващ в рамките на 1,5 часа от приема на дозата емтрицитабин. Тенофовир се отстранява ефективно чрез хемодиализа с коефициент на екстракция приблизително 54%. Не е известно дали емтрицитабин или тенофовир може да се отстранят чрез перитонеална диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антивирусни средства за системно приложение; антивирусни средства за лечение на HIV инфекции, комбинации. АТС код: J05AR17.

Механизъм на действие

Емтрицитабин е нуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза (НИОТ) и нуклеозиден аналог на 2'-дезокситидин. Емтрицитабин се фосфорилира от клетъчните ензими до емтрицитабин трифосфат. Емтрицитабин трифосфат инхибира репликацията на HIV, чрез включване във вирусната дезоксирибонуклеинова киселина (ДНК), чрез обратна транскриптаза (ОТ) на HIV, което води до прекъсване на ДНК-веригата. Емтрицитабин има действие срещу HIV-1, HIV-2 и HBV.

Тенофовир алафенамид е нуклеотиден инхибитор на обратната транскриптаза (НТИОТ) и предлекарство – фосфонамид на тенофовир (аналог на 2'-дезоксиаденозин монофосфат). Тенофовир алафенамид може да влезе в клетките и вследствие на повишената плазмена стабилност и интрацелуларното активиране чрез хидролиза от катеписин А, тенофовир алафенамид е по-ефективен от тенофовир дизопроксил фумарат за концентриране на тенофовир в мононуклеарни клетки от периферна кръв (РВМС) или HIV таргетни клетки, включително лимфоцити и макрофаги. Интрацелуларният тенофовир впоследствие се фосфорилира до фармакологично активния метаболит тенофовир дифосфат. Тенофовир дифосфат инхибира репликацията на HIV чрез включване във вирусната ДНК чрез ОТ на HIV, което води до прекъсване на ДНК-веригата. Тенофовир има действие срещу HIV-1, HIV-2 и HBV.

Антивирусно действие *in vitro*

Емтрицитабин и тенофовир алафенамид показват синергично антивирусно действие в клетъчна култура. Не е наблюдаван антагонизъм при комбиниране на емтрицитабин или тенофовир алафенамид с други антиретровирусни средства.

Антивирусното действие на емтрицитабин срещу лабораторни и клинични изолати на HIV-1 е оценена в лимфобластoidни клетъчни линии, клетъчната линия MAGI CCR5 и PBMC. Стойностите на 50% ефективна концентрация (EC_{50}) на емтрицитабин са в интервала от 0,0013 до 0,64 μ M. Емтрицитабин показва антивирусно действие в клетъчна култура срещу HIV-1 субтипове A, B, C, D, E, F и G (стойностите на EC_{50} варират от 0,007 до 0,075 μ M) и щамово-специфично действие срещу HIV-2 (стойностите за EC_{50} варират от 0,007 до 1,5 μ M).

Антивирусното действие на тенофовир алафенамид срещу лабораторни и клинични изолати на HIV-1 субтип B е оценена в лимфобластoidни клетъчни линии, PBMC, първични моноцити/макрофаги и CD4⁺ Т лимфоцити. Стойностите за EC_{50} за тенофовир алафенамид са в интервала от 2,0 до 14,7 nM. Тенофовир алафенамид показва антивирусното действие в клетъчна култура срещу всички групи HIV-1 (M, N и O), включително субтипове A, B, C, D, E, F и G (стойностите на EC_{50} варират от 0,10 до 12,0 nM) и показват щамово-специфично действие срещу HIV-2 (стойностите на EC_{50} варират от 0,91 до 2,63 nM).

Резистентност

In vitro

Намалената чувствителност към емтрицитабин е свързана с мутации M184V/I в ОТ на HIV-1.

Изолати на HIV-1, с намалена чувствителност към тенофовир алафенамид, експресират K65R мутация в ОТ на HIV-1; в допълнение преходно е наблюдавана K70E мутация в ОТ на HIV-1.

При нелекувани пациенти

В един сборен анализ на пациенти, нелекувани с антиретровирусни средства, получаващи емтрицитабин и тенофовир алафенамид (10 mg), даван с елвитегравир и кобицистат, като таблетка с комбинация с фиксирани дози, в проучвания фаза 3, GS-US-292-0104 и GS-US-292-0111, е направено генотипизиране на плазмени изолати на HIV-1 от всички пациенти с HIV-1 РНК ≥ 400 копия/ml при потвърден вирусологичен неуспех в седмица 144 или към момента на ранно прекратяване на приема на проучваното лекарство. До седмица 144 е наблюдавано развитие на една или повече първични мутации, свързани с резистентност към емтрицитабин, тенофовир алафенамид или елвитегравир в изолати на HIV-1 от 12 от 22 пациенти с оценени генотипни данни от сдвоения анализ на изолати от изходно ниво и изолати при неуспешно лечение с E/C/F/TAF (12 от 866 пациенти [1,4%]) в сравнение с 12 от 20 изолати при неуспешно лечение от пациенти с оценени генотипни данни в групата на E/C/F/TDF (12 от 867 пациенти [1,4%]). В групата на E/C/F/TAF възникващите мутации са били M184V/I (n = 11) и K65R/N (n = 2) в ОТ и T66T/A/I/V (n = 2), E92Q (n = 4), Q148Q/R (n = 1) и N155H (n = 2) в интегразата. В изолатите на HIV-1 при 12 пациенти с развитие на резистентност в групата на E/C/F/TDF възникващите мутации са били M184V/I (n = 9), K65R/N (n = 4) и L210W (n = 1) в ОТ и E92Q/V (n = 4) и Q148R (n = 2), и N155H/S (n = 3) в интегразата. Повечето изолати на HIV-1 от пациенти в двете групи на лечение, които са развили мутации, свързани с резистентност към елвитегравир в интегразата, са развили и мутации, свързани с резистентност към емтрицитабин в ОТ.

При пациенти, коинфектирани с HIV-1 и HBV

В клинично проучване при пациенти с HIV и вирусна супресия, коинфектирани с хроничен хепатит B, които са приемали емтрицитабин и тенофовир алафенамид, прилаган с елвитегравир и кобицистат като таблетка с комбинация с фиксирани дози (E/C/F/TAF) в продължение на 48 седмици (GS-US-292-1249, n = 72), 2 пациенти са подходящи за анализ на резистентността. При тези 2 пациенти не са идентифицирани аминокиселинни замествания в HIV-1 или HBV, свързани с резистентност към който и да е от компонентите на E/C/F/TAF.

Кръстосана резистентност при пациенти, инфектирани с HIV-1, нелекувани или с вирусна супресия

Вирусите, резистентни към емтрицитабин, с M184V/I заместване, са имали кръстосана резистентност към ламивудин, но са запазили чувствителност към диданозин, ставудин, тенофовир и зидовудин.

Мутациите K65R и K70E водят до намалена чувствителност към абакавир, диданозин, ламивудин, емтрицитабин и тенофовир, но запазват чувствителност към зидовудин.

Мултинуклеозид-резистентният HIV-1 с T69S мутация с двойна инсерция или с Q151M мутационен комплекс, включващ K65R, е показал намалена чувствителност към тенофовир алафенамид.

Клинични данни

Не са провеждани проучвания за ефикасност и безопасност с емтрицитабин/тенофовир алафенамид при нелекувани пациенти.

Клиничната ефикасност на емтрицитабин/тенофовир алафенамид е установена от проучвания, проведени с емтрицитабин и тенофовир алафенамид, когато продуктът е даван с елвитегравир и кобицистат, като таблетка с комбинация с фиксирани дози E/C/F/TAF.

Инфектирани с HIV-1, нелекувани пациенти

В проучванията GS-US-292-0104 и GS-US-292-0111 пациентите са били рандомизирани в съотношение 1:1 да получават емтрицитабин 200 mg и тенофовир алафенамид 10 mg (n = 866) един път дневно или емтрицитабин 200 mg + тенофовир дизопроксил (като фумарат) 245 mg (n = 867) един път дневно, и двете давани с елвитегравир 150 mg + кобицистат 150 mg, като таблетка с комбинация с фиксирани дози. Средната възраст е била 36 години (интервал: 18-76), 85% са били от мъжки пол, 57% са били бели, 25% са били чернокожи и 10% са били азиатци. Деветнадесет процента от пациентите са били определени като латиноамериканци. Средната изходна плазмена HIV-1 РНК е била 4,5 log₁₀ копия/ml (интервал: 1,3-7,0) и 23% са имали изходен вирусен товар > 100 000 копия/ml. Средният изходен брой на CD4+ клетки е бил 427 клетки/mm³ (интервал: 0-1 360), а 13% са имали брой на CD4+ клетки < 200 клетки/mm³.

E/C/F/TAF демонстрира статистическо превъзходство по отношение на постигане на HIV-1 РНК < 50 копия/ml, когато се сравнява с E/C/F/TDF на седмица 144. Разликата в проценти е 4,2% (95% CI: 0,6% до 7,8%). Сборни резултати от лечението през седмици 48 и 144 са показани в Таблица 4.

Таблица 4: Сборни вирусологични резултати от лечението от проучвания GS-US-292-0104 и GS-US-292-0111 през седмици 48 и 144^{a,б}

	Седмица 48		Седмица 144	
	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF ^c (n = 867)	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)
HIV-1 РНК < 50 копия/ml	92%	90%	84%	80%
Разлика в лечението	2,0% (95% CI: -0,7% до 4,7%)		4,2% (95% CI: 0,6% до 7,8%)	
HIV-1 РНК ≥ 50 копия/ml^a	4%	4%	5%	4%

	Седмица 48		Седмица 144	
	Е/С/Ф/ТАФ (n = 866)	Е/С/Ф/ТДФ ^е (n = 867)	Е/С/Ф/ТАФ (n = 866)	Е/С/Ф/ТДФ (n = 867)
Липса на вирусологични данни във времеви период през седмица 48 или 144	4%	6%	11%	16%
Прекратен прием на проучваното лекарство поради НС или смърт ^г	1%	2%	1%	3%
Прекратен прием на проучваното лекарство по други причини и последно измерена HIV-1 РНК < 50 копия/ml ^д	2%	4%	9%	11%
Липсващи данни от времеви период, но продължаващ прием на проучваното лекарство	1%	< 1%	1%	1%
Процент (%) пациенти с HIV-1 РНК < 50 копия/ml по подгрупа				
Процент (%) пациенти с HIV-1 РНК < 50 копия/ml по подгрупа				
Възраст				
< 50 години	716/777 (92%)	680/753 (90%)	647/777 (83%)	602/753 (80%)
≥ 50 години	84/89 (94%)	104/114 (91%)	82/89 (92%)	92/114 (81%)
Пол				
Мъже	674/733 (92%)	673/740 (91%)	616/733 (84%)	603/740 (81%)
Жени	126/133 (95%)	111/127 (87%)	113/133 (85%)	91/127 (72%)
Раса				
Чернокожи	197/223 (88%)	177/213 (83%)	168/223 (75%)	152/213 (71%)
Различни от чернокожи	603/643 (94%)	607/654 (93%)	561/643 (87%)	542/654 (83%)
Изходен вирусен товар				
≤ 100 000 копия/ml	629/670 (94%)	610/672 (91%)	567/670 (85%)	537/672 (80%)
> 100 000 копия/ml	171/196 (87%)	174/195 (89%)	162/196 (83%)	157/195 (81%)
Изходен брой CD4+ клетки				
< 200 клетки/mm ³	96/112 (86%)	104/117 (89%)	93/112 (83%)	94/117 (80%)
≥ 200 клетки/mm ³	703/753 (93%)	680/750 (91%)	635/753 (84%)	600/750 (80%)
HIV-1 РНК < 20 копия/ml	84,4%	84,0%	81,1%	75,8%
Разлика в лечението	0,4% (95% CI: -3,0% до 3,8%)		5,4% (95% CI: 1,5% до 9,2%)	

Е/С/Ф/ТАФ = елвитегравир/кобицистат/емтрицитабин/тенофовир алафенамид

Е/С/Ф/ТДФ = елвитегравир/кобицистат/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат

^а Времеви период през седмица 48 е между ден 294 и ден 377 (включително); времеви период през седмица 144 е между ден 966 и ден 1049 (включително).

^б И в двете проучвания пациентите са стратифицирани на база изходна HIV-1 РНК (≤ 100 000 копия/ml, > 100 000 копия/ml до ≤ 400 000 копия/ml или > 400 000 копия/ml), по брой на CD4+ клетки (< 50 клетки/μl, 50-199 клетки/μl или ≥ 200 клетки/μl), и по регион (в САЩ или извън САЩ).

^в Включва пациенти, които са имали ≥ 50 копия/ml във времеви период през седмица 48 или 144; пациенти, които рано са прекратили участието си в проучването поради липса или загуба на ефикасност; пациенти, които са прекратили участието си поради причини, различни от нежелано събитие (НС), смърт или липса, или загуба на ефикасност, и са имали виремия ≥ 50 копия/ml при прекратяване на участието.

^г Включва пациенти, които са прекратили участието си поради НС или смърт във всеки момент от ден 1 до времеви период, ако това е довело до липса на вирусологични данни по отношение на лечението в дефинирания времеви период.

^д Включва пациенти, които са прекратили участието си по причини, различни от НС, смърт, липса или загуба на ефикасност, напр. оттеглено съгласие, загубени в хода на проследяването и др.

Средното повишаване на броя на CD4+ клетките в сравнение с изходния брой е било 230 клетки/mm³ при пациентите, получаващи Е/С/Ф/ТАФ, и 211 клетки/mm³ при пациентите, получаващи Е/С/Ф/ТДФ (p = 0,024), през седмица 48, и 326 клетки/mm³ при лекуваните с Е/С/Ф/ТАФ пациенти и 305 клетки/mm³ при лекуваните с Е/С/Ф/ТДФ пациенти (p = 0,06) през седмица 144.

Клиничната ефикасност на емтрицитабин/тенофовир алафенамид при нелекувани пациенти е установена и от едно проучване, проведено с емтрицитабин и тенофовир алафенамид (10 mg), когато са давани с дарунавир (800 mg) и кобицистат, като таблетка с комбинация с фиксирани дози (D/C/F/TAF). В проучване GS-US-299-0102 пациентите са били рандомизирани в съотношение 2:1 да получават или комбинация с фиксирани дози D/C/F/TAF един път дневно (n = 103), или дарунавир и кобицистат и емтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат един път дневно (n = 50). Процентите на пациентите с плазмена HIV-1 РНК < 50 копия/ml и < 20 копия/ml са посочени в Таблица 5.

Таблица 5: Вирусологични резултати от проучване GS-US-299-0102 през седмица 24 и 48^a

	Седмица 24		Седмица 48	
	D/C/F/TAF (n = 103)	Дарунавир, кобицистат и емтрицитабин/ тенофовир дизопроксил фумарат (n = 50)	D/C/F/TAF (n = 103)	Дарунавир, кобицистат и емтрицитабин/ тенофовир дизопроксил фумарат (n = 50)
HIV-1 РНК < 50 копия/ml	75%	74%	77%	84%
Разлика в лечението	3,3% (95% ДИ: -11,4% до 18,1%)		-6,2% (95% ДИ: -19,9% до 7,4%)	
HIV-1 RNA ≥ 50 копия/ml^b	20%	24%	16%	12%
Липса на вирусологични данни във времеви период през седмица 48	5%	2%	8%	4%
Прекратен прием на проучваното лекарство поради НС или смърт ^г	1%	0	1%	2%
Прекратен прием на проучваното лекарство по други причини и последно измерена HIV-1 РНК < 50 копия/ml ^а	4%	2%	7%	2%
Липсващи данни от времеви период, но продължаващ прием на проучваното лекарство	0	0	0	0
HIV-1 РНК < 20 копия/ml	55%	62%	63%	76%
Разлика в лечението	-3,5% (95% ДИ: -19,8% до 12,7%)		-10,7% (95% ДИ: -26,3% до 4,8%)	

D/C/F/TAF = дарунавир/кобицистат/емтрицитабин/тенофовир алафенамид

^a Времеви период през седмица 48 е между ден 294 и ден 377 (включително).

^b Включва пациенти, които са имали ≥ 50 копия/ml във времеви период през седмица 48; пациенти, които рано са прекратили участието си в проучването поради липса или загуба на ефикасност; пациенти, които са прекратили участието си поради причини, различни от нежелано събитие (НС), смърт или липса, или загуба на ефикасност, и са имали времеви ≥ 50 копия/ml при прекратяване на участието.

^в Включва пациенти, които са прекратили участието си поради НС или смърт във всеки момент от ден 1 до времеви период, ако това е довело до липса на вирусологични данни по отношение на лечението в дефинирания времеви период.

^г Включва пациенти, които са прекратили участието си по причини, различни от НС, смърт, липса или загуба на ефикасност; напр. оттеглено съгласие, загубени в хода на проследяването и др.

Инфектирани с HIV-1 пациенти с вирусна супресия

В проучването GS-US-311-1089 са оценявани ефикасността и безопасността на преминаването от емтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат към емтрицитабин/тенофовир алафенамид, като се запазва третото антиретровирусно средство, в рандомизирано, двойносляпо проучване при инфектирани с HIV-1 възрастни пациенти с вирусна супресия (n = 663). Пациентите е трябвало да са със стабилна супресия (HIV-1 РНК < 50 копия/ml) на изходната си схема на лечение за най-малко 6 месеца и да са имали HIV-1 без мутации, свързани с резистентност към емтрицитабин или тенофовир алафенамид, преди включване в проучването. Пациентите са

били рандомизирани в съотношение 1:1 да преминат на терапия с емтрицитабин/тенофовир алафенамид, като се запазва третото им антиретровирусно средство на изходно ниво (n = 333), или да останат на изходната си схема, съдържаща емтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат (n = 330). Пациентите са били стратифицирани по класа на третото средство в предишната им схема на лечение. На изходно ниво 46% от пациентите са получавали емтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат в комбинация с усилен ПИ и 54% от пациентите са получавали емтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат в комбинация с неусилено трето лекарствено средство.

Резултатите от лечението в проучване GS-US-311-1089 в продължение на 48 и 96 седмици са представени в Таблица 6.

Таблица 6: Вирусологични резултати от проучване GS-US-311-1089 през седмица 48^a и 96^b

	Седмица 48		Седмица 96	
	Схема, съдържаща емтрицитабин/тенофовир алафенамид (n = 333)	Схема, съдържаща емтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат (n = 330)	Схема, съдържаща емтрицитабин/тенофовир алафенамид (n = 333)	Схема, съдържаща емтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат (n = 330)
HIV-1 РНК < 50 копия/ml	94%	93%	89%	89%
Разлика в лечението	1,3% (95% CI: -2,5% до 5,1%)		-0,5% (95% CI: -5,3% до 4,4%)	
HIV-1 РНК ≥ 50 копия/ml^b	< 1%	2%	2%	1%
Липса на вирусологични данни във времеви период през седмица 48 или 96	5%	5%	9%	10%
Прекратен прием на проучваното лекарство поради НС или смърт ^c	2%	1%	2%	2%
Прекратен прием на проучваното лекарство по други причини и последно измерена HIV-1 РНК < 50 копия/ml ^d	3%	5%	7%	9%
Липсващи данни от времеви период при продължаващ прием на проучваното лекарство	< 1%	0	0	<1%
Процент (%) пациенти с HIV-1 РНК < 50 копия/ml по предишна схема на лечение				
Усилени ПИ	142/155 (92%)	140/151 (93%)	133/155 (86%)	133/151 (88%)
Други трети лекарствени средства	172/178 (97%)	167/179 (93%)	162/178 (91%)	161/179 (90%)

ПИ = протеазен инхибитор

^a Времеви период през седмица 48 е между ден 294 и ден 377 (включително).

^b Времеви период през седмица 96 е между ден 630 и ден 713 (включително).

^c Включва пациенти, които са имали ≥ 50 копия/ml във времеви период през седмица 48 или седмица 96; пациенти, които рано са прекратили участието си в проучването поради липса или загуба на ефикасност; пациенти, които са прекратили участието си поради причини, различни от нежелано събитие (НС), смърт или липса, или загуба на ефикасност, и са имали времеви период ≥ 50 копия/ml при прекратяване на участието.

^d Включва пациенти, които са прекратили участието си поради НС или смърт във всеки момент от ден 1 до времеви период, ако това е довело до липса на вирусологични данни по отношение на лечението в дефинирания времеви период.

^e Включва пациенти, които са прекратили участието си по причини, различни от НС, смърт, липса или загуба на ефикасност; напр. оттеглени съгласие, загубени в хода на проследяването и др.

В проучване GS-US-311-1717 пациенти с вирусна супресия (HIV-1 РНК < 50 копия/ml) на схема на лечение с абакавир/ламивудин за най-малко 6 месеца са рандомизирани в съотношение 1:1 да преминат на терапия с емтрицитабин/тенофовир алафенамид (N = 280), като се запазва третото им средство от изходно ниво, или да останат на изходната схема на лечение, съдържаща абакавир/ламивудин (N = 276).

Пациентите са стратифицирани според класа на третото средство в предишната им схема на лечение. На изходно ниво 30% от пациентите са получавали абакавир/ламивудин в комбинация с усилен протеазен инхибитор и 70% от пациентите са получавали абакавир/ламивудин в комбинация с неусилено трето лекарствено средство. Честотата на вирусологичен успех на седмица 48 е: 89,7% (227 от 253 участници) за схемата, съдържаща емтрицитабин/тенофовир алафенамид и 92,7% (230 от 248 участници) за тази, съдържаща абакавир/ламивудин. Преминаването на седмица 48 към схема, съдържаща емтрицитабин/тенофовир алафенамид, е с не по-малка ефикасност в сравнение с оставането на изходната схема на лечение, съдържаща абакавир/ламивудин, при запазване на HIV-1 РНК < 50 копия/ml.

Инфектирани с HIV-1 пациенти с лека до умерена степен на бъбречно увреждане

В проучването GS-US-292-0112 са оценявани ефикасността и безопасността на емтрицитабин и тенофовир алафенамид в открито клинично проучване, в което 242 инфектирани с HIV-1 пациенти с лека до умерена степен на бъбречно увреждане (eGFR_{CG}: 30-69 ml/min) са преминали на емтрицитабин и тенофовир алафенамид (10 mg), давани с елвитегравир и кобицистат, като таблетка с комбинация с фиксирани дози. Пациентите са били с вирусна супресия (HIV-1 РНК < 50 копия/ml) за най-малко 6 месеца преди преминаване.

Средната възраст е била 58 години (диапазон: 24-82), с 63 пациенти (26%), които са били ≥ 65-годишна възраст. Седемдесет и девет процента са били от мъжки пол, 63% са били бели, 18% са били чернокожи и 14% са били азиатци. Тринадесет процента от пациентите са били определени като латиноамериканци. На изходно ниво медианата на eGFR е била 56 ml/min и 33% от пациентите са имали eGFR от 30 до 49 ml/min. Средният изходен брой на CD4+ клетки е бил 664 клетки/mm³ (интервал: 126-1 813).

През седмица 144, 83,1% (197/237 пациенти) са запазили HIV-1 РНК < 50 копия/ml след преминаване към емтрицитабин и тенофовир алафенамид, давани с елвитегравир и кобицистат, като таблетка с комбинация с фиксирани дози.

В проучване GS-US-292-1825 ефикасността и безопасността на емтрицитабин и тенофовир алафенамид, приложени с елвитегравир и кобицистат като таблетка с комбинация с фиксирани дози, са оценени в еднораменно, открито клинично проучване при 55 възрастни, инфектирани с HIV-1, с терминален стадий на бъбречна болест (eGFR_{CG} < 15 ml/min) на хронична хемодиализа за поне 6 месеца преди преминаване към емтрицитабин и тенофовир алафенамид, приложени с елвитегравир и кобицистат като таблетка с комбинация с фиксирани дози. Пациентите са били с вирусна супресия (HIV-1 РНК < 50 копия/ml) за поне 6 месеца преди преминаването.

Средната възраст е била 48 години (диапазон 23-64). Седемдесет и шест процента са били от мъжки пол, 82% са били чернокожи и 18% – от бялата раса. Петнадесет процента от пациентите са идентифицирани като испано-/латиноамериканци. Средният брой на CD4+ клетките на изходното ниво е 545 клетки/mm³ (диапазон 205-1 473). На седмица 48, 81,8% (45/55 пациенти) са поддържали HIV-1 РНК < 50 копия/ml след преминаване към емтрицитабин и тенофовир алафенамид, приложени с елвитегравир и кобицистат като таблетка с комбинация с фиксирани дози. Няма клинично значими промени в лабораторни изследвания на липидите на гладно при пациентите, които са преминали от друго лечение.

Пациенти, коинфектирани с HIV и HBV

В откритото проучване GS-US-292-1249 са оценени ефикасността и безопасността на емтрицитабин и тенофовир алафенамид, прилагани с елвитегравир и кобицистат като таблетка с комбинация с фиксирани дози (E/C/F/TAF) при възрастни пациенти, коинфектирани с HIV-1 и

хроничен хепатит В. Шестдесет и девет от 72 пациенти преди това са на антиретровирусна терапия, включваща TDF. В началото на лечението с E/C/F/TAF тези 72 пациенти са с вирусна супресия на HIV (HIV-1 РНК < 50 копия/ml) в продължение на поне 6 месеца, със или без супресия на HBV ДНК, и са с компенсирана чернодробна функция. Средната възраст е 50 години (от 28 до 67), 92% от пациентите са мъже, 69% – от бялата раса, 18% – чернокожи, 10% – от азиатски произход. Средният брой на CD4+ клетки на изходното ниво е 636 клетки/mm³ (диапазон от 263 до 1 498). Осемдесет и шест процента от пациентите (62/72) са със супресия на HBV (HBV ДНК < 29 IU/ml), а 42% (30/72) са HBeAg позитивни на изходното ниво.

От пациентите, които са HBeAg позитивни на изходното ниво, 1/30 (3,3%) са постигнали сероконверсия към анти-HBe на седмица 48. От пациентите, които са HBsAg позитивни на изходното ниво, 3/70 (4,3%) са постигнали сероконверсия към анти-HBs на седмица 48.

На седмица 48 92% от пациентите (66/72) са поддържали HIV-1 РНК < 50 копия/ml след преминаване на емтрицитабин и тенофовир алафенамид, прилагани с елвитегравир и кобицистат като таблетка с комбинация с фиксирани дози. Средната промяна от изходното ниво в броя на CD4+ клетките на седмица 48 е -2 клетки/mm³. Деветдесет и два процента (66/72 пациенти) са имали HBV ДНК < 29 IU/ml през седмица 48, като е използван анализ на принципа „липса = неуспех“. От 62 пациенти, които на изходното ниво са със супресия на HBV, при 59 е запазена супресията, а при 3 няма данни. От 10 пациенти, които не са със супресия на HBV на изходното ниво (HBV ДНК ≥ 29 IU/ml), 7 е постигната супресия, при 2 стойностите са останали установими, а при 1 липсват данни.

Клиничните данни относно употребата на E/C/F/TAF при нелекувани досега пациенти, коинфектирани с HIV/HBV, са ограничени.

Промени в измерванията на костната минерална плътност

В проучванията с нелекувани пациенти, емтрицитабин и тенофовир алафенамид, давани с елвитегравир и кобицистат като таблетка с комбинация с фиксирани дози, са свързвани с по-малко намаление на костната минерална плътност (КМП), измерена чрез анализ с двойноенергийна рентгенова абсорбциометрия (DXA) на бедрена кост (средна промяна -0,8% спрямо -3,4%, $p < 0,001$) и на лумбалния сегмент на гръбнака (средна промяна -0,9% спрямо -3,0%, $p < 0,001$), в сравнение с E/C/F/TDF в продължение на 144 седмици лечение. В отделно проучване емтрицитабин и тенофовир алафенамид, давани с дарунавир и кобицистат като таблетка с комбинация с фиксирани дози, също са свързвани с по-малко намаление на КМП (измерена чрез анализ с DXA на бедрена кост и на лумбалния сегмент на гръбнака) в продължение на 48 седмици лечение в сравнение с дарунавир, кобицистат, емтрицитабин и тенофовир дизопроксил фумарат.

В проучване при възрастни пациенти с вирусна супресия е забелязано подобрение на КМП, измерена чрез DXA анализ на бедрена кост (средна промяна от изходно ниво 1,9% спрямо -0,3%, $p < 0,001$) и на лумбалния сегмент на гръбнака (средна промяна от изходно ниво 2,2% спрямо -0,2%, $p < 0,001$), в продължение на 96 седмици след преминаване към емтрицитабин/тенофовир алафенамид от схема, съдържаща TDF, в сравнение с минимални промени при запазването на схемата, съдържаща TDF.

В проучване при възрастни пациенти с вирусна супресия КМП, измерена чрез DXA анализ на бедрена кост (средна промяна от изходно ниво 0,3% спрямо 0,2%, $p = 0,55$) и на лумбалния сегмент на гръбнака (средна промяна от изходно ниво 0,1% спрямо < 0,1%, $p = 0,78$), не се променя значимо в продължение на 48 седмици след преминаване към емтрицитабин/тенофовир алафенамид от схема, съдържаща абакавир/ламивудин, в сравнение със запазване на схемата, съдържаща абакавир/ламивудин.

Промени в показателите за бъбречната функция

В проучванията с нелекувани пациенти, емтрицитабин и тенофовир алафенамид, давани с елвитегравир и кобицистат като таблетка с комбинация с фиксирани дози в продължение на

144 седмици, са свързвани с по-слабо влияние върху показателите за безопасност по отношение на бъбреците (измерени след 144 седмици лечение чрез eGFR_{CG} и отношение протеин в урината към креатинин и след 96 седмици лечение чрез отношение албумин в урината към креатинин) в сравнение с E/C/F/TDF. В продължение на 144 седмици лечение нито един участник не прекратява приема на E/C/F/TAF поради възникнало по време на лечението бъбречно нежелано събитие в сравнение с 12 участници, които са прекратили приема на E/C/F/TDF ($p < 0,001$).

В отделно проучване при нелекувани пациенти емтрицитабин и тенофовир алафенамид, давани с дарунавир и кобицистат като таблетка с комбинация с фиксирани дози, са свързани с по-слабо влияние върху показателите за безопасност по отношение на бъбреците в продължение на 48 седмици лечение в сравнение с дарунавир и кобицистат, давани с емтрицитабин/тенофовир диопроксил фумарат (вж. също точка 4.4).

В проучване при възрастни пациенти с вирусна супресия измерванията на тубулна протеинурия са сходни при пациенти, преминаващи към схема, съдържаща емтрицитабин/тенофовир алафенамид, в сравнение с пациенти, останали на изходната схема, съдържаща абакавир/ламивудин. В седмица 48 медианата на процентната промяна на съотношението ретинол-свързващ протеин в урината към креатинин е 4% в групата на емтрицитабин/тенофовир алафенамид и 16% при пациентите, останали на схема, съдържаща абакавир/ламивудин; съотношението бета-2 микроглобулин към креатинин е 4% спрямо 5%.

Педиатрична популация

В проучване GS-US-292-0106 са оценявани ефикасността, безопасността и фармакокинетиката на емтрицитабин и тенофовир алафенамид в открито проучване, в което 50 инфектирани с HIV-1, нелекувани юноши са получавали емтрицитабин и тенофовир алафенамид (10 mg), давани с елвитегравир и кобицистат, като таблетка с комбинация с фиксирани дози. Пациентите са били на средна възраст 15 години (интервал: 12-17) и 56% са били от женски пол, 12% са били азиатци и 88% са били чернокожи. На изходно ниво средната плазмена HIV-1 РНК е била 4,7 log₁₀ копия/ml, медианата на броя на CD4⁺ клетките е била 456 клетки/mm³ (интервал: 95-1 110), а медианата на CD4⁺% е била 23% (интервал: 7-45%). Като цяло 22% са имали изходна плазмена HIV-1 РНК > 100 000 копия/ml. През седмица 48 92% (46/50) са постигнали HIV-1 РНК < 50 копия/ml, подобна на степените на отговор в проучвания при нелекувани възрастни, инфектирани с HIV-1. Средното повишение от изходно ниво на броя на CD4⁺ клетките през седмица 48 е било 224 клетки/mm³. Не е забелязана възникваща резистентност към E/C/F/TAF до седмица 48.

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с референтния лекарствен продукт, съдържащ емтрицитабин/тенофовир алафенамид, в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечение на инфекция с HIV-1 (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Емтрицитабин се абсорбира бързо и екстензивно след перорално приложение с пикови плазмени концентрации, получаващи се от 1 до 2 часа след прилагане на дозата. След многократно перорално приложение на доза емтрицитабин при 20 участници, инфектирани с HIV-1, пиковите плазмени концентрации на емтрицитабин (средни $\pm$ SD) в стационарно състояние (C_{max}) са били $1,8 \pm 0,7$ $\mu\text{g/ml}$ и площта под кривата плазмена концентрация – време в продължение на 24-часов интервал на прилагане (AUC) е била $10,0 \pm 3,1$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Средната най-ниска плазмена концентрация в стационарно състояние 24 часа след прилагане на дозата е била равна на или по-голяма от средната *in vitro* IC₉₀ стойност за анти-HIV-1 активност.

Системната експозиция на емтрицитабин не се повлиява, когато емтрицитабин се прилага с храна.

След прием на храна при здрави участници, пиковите плазмени концентрации се наблюдават приблизително 1 час след прилагане на дозата за тенофовир алафенамид, прилаган като F/TAF (25 mg) или E/C/F/TAF (10 mg). Средните C_{max} и AUC_{last} (средни $\pm$ SD) след прием на храна, след прилагане на единична доза от 25 mg тенофовир алафенамид в емтрицитабин/тенофовир алафенамид, са били съответно $0,21 \pm 0,13 \mu\text{g/ml}$ и $0,25 \pm 0,11 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Средните C_{max} и AUC_{last} след прилагане на единична доза от 10 mg тенофовир алафенамид в E/C/F/TAF, са били съответно $0,21 \pm 0,10 \mu\text{g/ml}$ и $0,25 \pm 0,08 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

Спрямо прием на гладно, приложението на тенофовир алафенамид с храна с високо съдържание на мазнини (~800 kcal, 50% мазнини) е довело до намаление на C_{max} (15-37%) и увеличение на AUC_{last} (17-77%) на тенофовир алафенамид.

Разпределение

In vitro свързването на емтрицитабин с човешки плазмени протеини е $< 4\%$ и е независимо от концентрацията в интервала 0,02-200 $\mu\text{g/ml}$. При пикова плазмена концентрация, средното съотношение на концентрациите на лекарството в плазмата и в кръвта е $\sim 1,0$, а средното съотношение на концентрациите на лекарството в семенната течност и в плазмата е $\sim 4,0$.

In vitro свързването на тенофовир с човешки плазмени протеини е $< 0,7\%$ и е независимо от концентрацията в интервала 0,01-25 $\mu\text{g/ml}$. *Ex vivo* свързването на тенофовир алафенамид с човешки плазмени протеини в проби, взети по време на клинични проучвания, е приблизително 80%.

Биотрансформация

In vitro проучванията показват, че емтрицитабин не е инхибитор на човешките CYP ензими. След приложение на [^{14}C]-емтрицитабин пълното възстановяване на дозата емтрицитабин се постига в урината (~86%) и фекалиите (~14%). Тринадесет процента от дозата се възстановява в урината под формата на три предполагаеми метаболита. Биотрансформацията на емтрицитабин включва окисление на тиоловата група до получаване на 3'-сулфоксид диастереомери (~9% от дозата) и конюгиране с глюкуронова киселина до получаване на 2'-О-глюкуронид (~4% от дозата). Не са идентифицирани други метаболити.

Метаболизмът е основен път за елиминиране на тенофовир алафенамид при хора, отговорен за $> 80\%$ от пероралната доза. *In vitro* проучвания са показали, че тенофовир алафенамид се метаболизира до тенофовир (основен метаболит) чрез катепсин А в РВМС (включително лимфоцити и други таргетни за HIV клетки) и макрофаги; и от карбоксилестераза-1 в хепатоцитите. *In vivo* тенофовир алафенамид се хидролизира в клетките, за да образува тенофовир (основен метаболит), който се фосфорилира до активния метаболит тенофовир дифосфат. В клинични проучвания при хора перорална доза от 10 mg тенофовир алафенамид (даван с емтрицитабин и елвитегравир, и кобицистат) е довела до концентрации на тенофовир дифосфат > 4 пъти по-високи в РВМС и $> 90\%$ по-ниски концентрации на тенофовир в плазмата, в сравнение с перорална доза от 245 mg тенофовир дизопроксил (като фумарат) (даван с емтрицитабин и елвитегравир, и кобицистат).

In vitro тенофовир алафенамид не се метаболизира чрез CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 или CYP2D6. Тенофовир алафенамид се метаболизира в минимална степен чрез CYP3A4. При едновременно прилагане със сонда – умерения индуктор на CYP3A ефавиренц, експозицията на тенофовир алафенамид не се повлиява значително. След приложение на тенофовир алафенамид, плазмената [^{14}C]-радиоактивност е показала време-зависим профил с най-голямо присъствие на тенофовир алафенамид в първите няколко часа, и на пикочна киселина в оставащия период.

Елиминиране

Емтрицитабин се екскретира основно чрез бъбреците, като цялата приложена доза се възстановява в урината (приблизително 86%) и фекалиите (приблизително 14%). Тринадесет процента от общата доза емтрицитабин се възстановява в урината като три метаболита. Системният клирънс на емтрицитабин е средно 307 ml/min. След перорално приложение елиминационният полуживот на емтрицитабин е приблизително 10 часа.

Бъбречната екскреция на интактен тенофовир алафенамид е второстепенен път, като < 1% от дозата се елиминира в урината. Тенофовир алафенамид се елиминира основно след метаболизъм до тенофовир. Тенофовир алафенамид и тенофовир имат медиана на плазмен полуживот съответно 0,51 и 32,37 часа. Тенофовир се елиминира чрез бъбреците посредством гломерулна филтрация и активна тубулна секреция.

Фармакокинетика при специални популации

Възраст, пол и етническа принадлежност

Не са установени клинично значими разлики във фармакокинетиката, свързани с възрастта, пола или етническата принадлежност, за емтрицитабин или тенофовир алафенамид.

Педиатрична популация

Експозициите на емтрицитабин и тенофовир алафенамид (давани с елвитегравир и кобицистат), постигнати при 24 педиатрични пациенти на възраст от 12 до < 18 години, които са получавали емтрицитабин и тенофовир алафенамид, давани с елвитегравир и кобицистат, в проучване GS-US-292-0106, са били подобни на тези, постигнати при нелекувани възрастни пациенти (Таблица 7).

Таблица 7: Фармакокинетика на емтрицитабин и тенофовир алафенамид при нелекувани с антиретровирусна терапия юноши и възрастни

	Юноши			Възрастни		
	FTC ^a	TAF ^b	TFV ^b	FTC ^a	TAF ^b	TFV ^b
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) ^c	N/A	10,0 (19,6)	95,2 (46,7)	N/A	10,6 (28,5)

E/C/F/TAF = елвитегравир/кобицистат/емтрицитабин/тенофовир алафенамид фумарат

FTC = емтрицитабин; TAF = тенофовир алафенамид фумарат; TFV = тенофовир

N/A = неприложимо

Данните са представени като средни стойности (%CV).

^a n = 24 юноши (GS-US-292-0106); n = 19 възрастни (GS-US-292-0102)

^b n = 23 юноши (GS-US-292-0106), популация за ФК анализ

^c n = 539 (TAF) или 841 (TFV) възрастни (GS-US-292-0111 и GS-US-292-0104, популация за ФК анализ)

Бъбречно увреждане

Не са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетиката на тенофовир алафенамид или тенофовир между здравите участници и пациентите с тежка степен на бъбречно увреждане (изчислен CrCl $\geq$ 15 ml/min и < 30 ml/min) в проучване фаза 1 на тенофовир алафенамид. В отделно проучване фаза 1 на емтрицитабин самостоятелно средната системна експозиция на емтрицитабин е била по-висока при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (изчислен CrCl < 30 ml/min) (33,7 μ g•h/ml), отколкото при пациенти с нормална бъбречна функция (11,8 μ g•h/ml). Безопасността на емтрицитабин и тенофовир алафенамид не е установена при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (изчислен CrCl $\geq$ 15 ml/min и < 30 ml/min).

Експозициите на емтрицитабин и тенофовир при 12 пациенти с терминален стадий на бъбречна болест (изчислен $\text{CrCl} < 15 \text{ ml/min}$) на хронична хемодиализа, получаващи емтрицитабин и тенофовир алафенамид в комбинация с елвитегравир и кобицистат като таблетка с комбинация с фиксирани дози (E/C/F/TAF) в проучване GS-US-292-1825, са значително по-високи, отколкото при пациентите с нормална бъбречна функция. Не са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетиката на тенофовир алафенамид при пациенти с терминален стадий на бъбречна болест на хронична хемодиализа при сравнение с тези с нормална бъбречна функция. Няма идентифицирани нови проблеми, свързани с безопасността, при пациенти с терминален стадий на бъбречна болест на хронична хемодиализа, получаващи емтрицитабин и тенофовир алафенамид в комбинация с елвитегравир + кобицистат като таблетка с комбинация с фиксирани дози (вж. точка 4.8).

Липсват фармакокинетични данни за емтрицитабин или тенофовир алафенамид при пациенти с терминален стадий на бъбречна болест (изчислен $\text{CrCl} < 15 \text{ ml/min}$), които не са на хронична хемодиализа. Безопасността на емтрицитабин и тенофовир алафенамид не е установена при тези пациенти.

Чернодробно увреждане

Фармакокинетиката на емтрицитабин не е проучена при участници с чернодробно увреждане; емтрицитабин, обаче, не се метаболизира в значителна степен от чернодробните ензими, така че влиянието на чернодробното увреждане би трябвало да е ограничено.

Не са наблюдавани клинично значими промени във фармакокинетиката на тенофовир алафенамид или неговия метаболит тенофовир при пациенти с лека или умерена степен на чернодробно увреждане. При пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане общите плазмени концентрации на тенофовир алафенамид и тенофовир са по-ниски от наблюдаваните при участници с нормална чернодробна функция. Когато се коригира за свързване с протеините, плазмената концентрация на несвързания (свободен) тенофовир алафенамид при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане и при участници с нормална чернодробна функция е подобна.

Коинфекция с вируса на хепатит В и/или хепатит С

Фармакокинетиката на емтрицитабин и тенофовир алафенамид не е напълно оценена при пациенти, коинфектирани с HBV и/или HCV.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни за емтрицитабин не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието. Емтрицитабин е демонстрирал нисък канцерогенен потенциал при мишки и плъхове.

Неклиничните проучвания на тенофовир алафенамид при плъхове и кучета показват, че костите и бъбреците са основните таргетни органи за токсичност. Токсичността за костите е наблюдавана като намалена КМП при плъхове и кучета при експозиции на тенофовир, най-малко четири пъти по-големи от очакваните след приложение на емтрицитабин/тенофовир алафенамид. Минимална инфилтрация с хистцити е била налична в окото при кучета при експозиции на тенофовир алафенамид и тенофовир приблизително съответно 4 и 17 пъти по-високи, спрямо онези, очаквани след приложение на емтрицитабин/тенофовир алафенамид.

Тенофовир алафенамид не е мутагенен или кластогенен при конвенционални тестове за генотоксичност.

Проучвания за карциногенност и едно перинатално проучване при плъхове са проведени само с тенофовир дизопроксил фумарат, тъй като има по-ниска експозиция на тенофовир при плъхове и мишки след приложение на тенофовир алафенамид в сравнение с тенофовир дизопроксил

фумарат. Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните проучвания за карциногенен потенциал, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието. Проучванията за репродуктивна токсичност при плъхове и зайци не показват ефект върху чифтосването, фертилитета, бременността или параметрите на фетуса. Тенофовир дизопроксил фумарат, обаче, намалява индекса на жизнеспособност и телесното тегло на малките при проучване за пери- и постанатална токсичност при токсични дози за майката.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

200 mg/10 mg филмирани таблетки

Ядро на таблетката

Целулоза, микрокристална

Кроскармелоза натрий

Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Поли (винилов алкохол), частично хидролизиран

Титанов диоксид (E171)

Макрогол

Талк

Черен железен оксид (E172)

200 mg/25 mg филмирани таблетки

Ядро на таблетката

Целулоза, микрокристална

Кроскармелоза натрий

Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Поли (винилов алкохол), частично хидролизиран

Титанов диоксид (E171)

Макрогол

Талк

Индигокармин алуминиев лак (E132)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

Блистери

2 години

Бутилка от HDPE

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Блистери

Да не се съхранява над 30°C.

Бутилка от HDPE

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

200 mg/10 mg филмирани таблетки

Бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE) със защитена от деца, бяла, непрозрачна капачка от полипропилен (PP) и сушител, съдържаща 30 и 90 филмирани таблетки.

200 mg/25 mg филмирани таблетки

Блистер (OPA/Al/PE/сушител/HDPE-Al/PE), съдържащ 30 и 90 филмирани таблетки.

Перфорирани блистери с единични дози (OPA/Al /PE/сушител/HDPE-Al /PE), съдържащи 30 × 1 и 90 × 1 филмирани таблетки.

Бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE) със защитена от деца, бяла, непрозрачна капачка от полипропилен (PP) и сушител, съдържаща 30 и 90 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

200 mg/10 mg филмирани таблетки

EU/1/25/1952/001

EU/1/25/1952/002

200 mg/25 mg филмирани таблетки

EU/1/25/1952/003

EU/1/25/1952/004

EU/1/25/1952/005

EU/1/25/1952/006

EU/1/25/1952/007

EU/1/25/1952/008

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 18 юли 2025 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

{ММ/ГГГГ}

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

Mylan Hungary Kft.
Mylan utca 1., 2900 Komárom,
Унгария

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ НА БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris 200 mg/10 mg филмирани таблетки
емтрицитабин/тенофовир алафенамид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 200 mg емтрицитабин и тенофовир алафенамид монофумарат, съответстващ на 10 mg тенофовир алафенамид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

30 филмирани таблетки

90 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/25/1952/001
EU/1/25/1952/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris 200 mg/10 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris 200 mg/10 mg филмирани таблетки
емтрицитабин/тенофовир алафенамид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 200 mg емтрицитабин и тенофовир алафенамид монофумарат, съответстващ на 10 mg тенофовир алафенамид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

30 филмирани таблетки

90 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/25/1952/001
EU/1/25/1952/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА БЛИСТЕРИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris 200 mg/25 mg филмирани таблетки
емтрицитабин/тенофовир алафенамид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 200 mg емтрицитабин и тенофовир алафенамид монофумарат, съответстващ на 25 mg тенофовир алафенамид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

30 филмирани таблетки

90 филмирани таблетки

30 × 1 филмирани таблетки

90 × 1 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/25/1952/003
EU/1/25/1952/004
EU/1/25/1952/005
EU/1/25/1952/006

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris 200 mg/25 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ
ЛЕНТИТЕ**

БЛИСТЕРИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris 200 mg/25 mg филмирани таблетки
емтрицитабин/тенофовир алафенамид

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Viatris Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО

Блистери с единични дози : Перорално приложение

ДРУГИ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА ОПАКОВКА НА БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris 200 mg/25 mg филмирани таблетки
емтрицитабин/тенофовир алафенамид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяка филмирана таблетка съдържа 200 mg емтрицитабин и тенофовир алафенамид монофумарат, съответстващ на 25 mg тенофовир алафенамид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

30 филмирани таблетки

90 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/25/1952/007
EU/1/25/1952/008

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris 200 mg/25 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris 200 mg/25 mg филмирани таблетки
емтрицитабин/тенофовир алафенамид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяка филмирана таблетка съдържа 200 mg емтрицитабин и тенофовир алафенамид монофумарат, съответстващ на 25 mg тенофовир алафенамид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

30 филмирани таблетки

90 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/25/1952/007
EU/1/25/1952/008

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris 200 mg/10 mg филмирани таблетки
Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris 200 mg/25 mg филмирани таблетки
емтрицитабин/тенофовир алафенамид
(emtricitabine/tenofovir alafenamide)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris
3. Как да приемате Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris и за какво се използва

Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris съдържа две активни съставки:

- **емтрицитабин**, антиретровирусно лекарство от клас, наречен нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (НИОТ)
- **тенофовир алафенамид**, антиретровирусно лекарство от клас, наречен нуклеотидни инхибитори на обратната транскриптаза (НТИОТ)

Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris блокира действието на ензима обратна транскриптаза, който е от основно значение за размножаването на вируса. По тази причина Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris намалява количеството на ХИВ в организма Ви.

Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris, в комбинация с други лекарства, е за **лечение на инфекция с човешки имунодефицитен вирус тип 1 (ХИВ-1)** при възрастни и юноши на и над 12 години, които тежат най-малко 35 kg.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris

Не приемайте Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris

- Ако сте алергични към емтрицитабин, тенофовир алафенамид или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6 на тази листовка).

Предупреждения и предпазни мерки

Докато приемате Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris, трябва да останете под грижите на Вашия лекар.

Това лекарство не води до излекуване на ХИВ инфекцията. Докато приемате Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris, при Вас все още може да се развият инфекции или други болести, свързани с инфекцията с ХИВ.

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris:

- **Ако имате проблеми с черния дроб или в миналото сте имали чернодробно заболяване, включително хепатит.** Рискът от тежки и потенциално смъртоносни чернодробни усложнения е повишен при пациенти с чернодробно заболяване, включително хроничен хепатит В или С, лекувани с антиретровирусни лекарства. Ако имате инфекция с хепатит В, Вашият лекар внимателно ще прецени коя е най-добрата схема на лечение за Вас.

Ако имате инфекция с хепатит В, чернодробните проблеми може да се влошат, след като спрете да приемате Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris. Не спирайте приема на Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris, без да сте се посъветвали с Вашия лекар: Вижте точка 3, *Не спирайте приема на Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris.*

- Възможно е Вашият лекар да реши да не Ви предпише Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris, ако вирусът Ви има определена мутация за резистентност, тъй като има вероятност Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris да не може да намали количеството на ХИВ в организма Ви толкова ефективно.
- **Ако сте имали бъбречно заболяване или изследванията са показали проблеми с бъбреците.** Вашият лекар може да назначи кръвни изследвания за проследяване на функционирането на бъбреците Ви при започване и по време на лечение с Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris.

Докато приемате Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris

Щом започнете да приемате Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris, следете за:

- **Признаци на възпаление или инфекция**
- **Болка и скованост в ставите или проблеми с костите**

→ **Ако забележите някой от тези симптоми, незабавно уведомете Вашия лекар.** За повече информация вижте точка 4, *Възможни нежелани реакции.*

Има вероятност да имате бъбречни проблеми, ако приемате Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris продължително време (вижте *Предупреждения и предпазни мерки*).

Деца и юноши

Не давайте това лекарство на деца на възраст 11 години или по-малко, или с тегло под 35 kg. Употребата на Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris при деца на възраст 11 години или по-малко все още не е проучена.

Други лекарства и Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства. Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris може да взаимодейства с други лекарства. В резултат на това количеството на Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris или на другите лекарства в кръвта Ви може да бъде променено. Това може да попречи на нормалното действие на лекарствата Ви или може да

влоши нежеланите лекарствени реакции. В някои случаи може да се наложи Вашият лекар да промени дозата или да изследва кръвта Ви.

Лекарства, използвани за лечение на хепатит В инфекция:

Не трябва да приемате Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris с лекарства, съдържащи:

- **тенофовир алафенамид**
- **тенофовир дизопроксил**
- **ламивудин**
- **адефовир дипивоксил**

→ **Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате някое от тези лекарства.**

Други видове лекарства:

Говорете с Вашия лекар, ако приемате:

- **антибиотици**, използвани за лечение на бактериални инфекции, включително туберкулоза, съдържащи:
 - рифабутин, рифампицин и рифапентин
- **антивирусни лекарства, използвани за лечение на ХИВ:**
 - емтрицитабин и типранавир
- **антиконвулсанти**, използвани за лечение на епилепсия, като:
 - карбамазепин, окскарбазепин, фенobarбитал и фенитоин
- **билкови лекарства**, използвани за лечение на депресия и тревожност, съдържащи:
 - жълт кантарион (*Hypericum perforatum*)

→ **Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате тези или други лекарства.** Не спирайте лечението, без да сте се свързали с Вашия лекар.

Бременност и кърмене

- Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.
- Незабавно уведомете Вашия лекар, ако забременеете, и попитайте за потенциалните ползи и рискове от Вашето антиретровирусно лечение за Вас и Вашето дете.

Ако по време на бременността сте приемали Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris, Вашият лекар може да назначи редовни кръвни изследвания, както и други диагностични изследвания, за да следи развитието на детето Ви. При деца, чиито майки са приемали НИОТ по време на бременността, ползата от защитата срещу ХИВ е по-голяма от риска от нежелани реакции.

Недейте да кърмите по време на лечение с Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris.

Това се налага, защото едно от активните вещества на това лекарство се отделя в кърмата.

Не се препоръчва кърмене при жени, които са HIV-положителни, тъй като HIV инфекцията може да се предаде на бебето чрез кърмата.

Ако кърмите или смятате да кърмите, трябва да **обсъдите това с Вашия лекар възможно най-скоро.**

Шофиране и работа с машини

Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris може да причини замаяност. Ако почувствате замаяност, когато приемате Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris, не шофирайте и не използвайте никакви инструменти или машини.

Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната доза е:

Възрастни: една таблетка всеки ден, със или без храна

Юноши на възраст на и над 12 години с тегло най-малко 35 kg: една таблетка всеки ден, със или без храна

Препоръчва се да не дъвчете или разтрошавате таблетката поради горчивия вкус.

Ако Ви е трудно да глътнете таблетката цяла, може да я разделите наполовина. Приемете двете половини на таблетката една след друга, за да приемете цялата доза. Не съхранявайте разделената таблетка.

Винаги приемайте препоръчаната от Вашия лекар доза. Така се гарантира пълната ефективност на лекарството и се намалява рискът от развитието на резистентност към лечението. Не променяйте дозата, освен ако не Ви е препоръчано от Вашия лекар.

Ако сте на диализа, приемайте Вашата дневна доза Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris след завършване на диализата.

Ако сте приели повече от необходимата доза Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris

Ако сте приели по-голяма от препоръчителната доза Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris, съществува по-висок риск от развитие на възможни нежелани реакции към това лекарство (вижте точка 4, *Възможни нежелани реакции*).

Свържете се незабавно с Вашия лекар или с най-близкия център за спешна помощ, за съвет. Вземете с Вас бутилката с таблетките, за да покажете какво лекарство сте приели.

Ако сте пропуснали да приемете Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris

Важно е да не пропускате доза от Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris.

Ако сте пропуснали една доза:

- **Ако го забележите в рамките на 18 часа** от обичайното време за приемане на Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris, трябва да вземете таблетката възможно най-скоро. След това приемете следващата доза както обичайно.
- **Ако го забележите след 18 часа или по-късно** от обичайното време за приемане на Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris, не приемайте пропуснатата доза. Изчакайте и приемете следващата доза в обичайното време.

Ако повърнете след по-малко от 1 час след приема на Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris, вземете друга таблетка.

Не спирайте приема на Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris

Не спирайте приема на Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris, без да сте се посъветвали с Вашия лекар. Спирането на приема на Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris може сериозно да повлияе на успеха на бъдещо лечение. Ако по някаква причина приемът на Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris е спрял, посъветвайте се с Вашия лекар, преди да започнете отново да приемате таблетки Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris.

Когато запасът Ви от Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris започне да намалява, вземете още от Вашия лекар или фармацевт. Това е много важно, тъй като количеството на вируса може да започне да се повишава, ако лекарството бъде спряно дори и за няколко дни. След това заболяването може да стане по-трудно за лечение.

Ако имате инфекция както с ХИВ, така и с хепатит В, е много важно да не спирате приема на Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris преди първо да се посъветвате с Вашия лекар. Възможно е след спиране на лечението да се наложат кръвни изследвания в продължение на няколко месеца. При някои пациенти с напреднало чернодробно заболяване или цироза спирането може да доведе до влошаване на хепатита, което може да е животозастрашаващо.

→ **Трябва да кажете на Вашия лекар незабавно,** ако след спиране на лечението забележите нови или необичайни симптоми, особено симптоми, които свързвате с хепатит В инфекция.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Възможни сериозни нежелани реакции: съобщете веднага на лекар

- **Всякакви признаци на възпаление или инфекция.** При някои пациенти с напреднала ХИВ инфекция (СПИН) и които са имали опортюнистични инфекции в миналото (инфекции, които се развиват при хора със слаба имунна система) може да се появят признаци и симптоми на възпаление от предишни инфекции скоро след започване на антиретровирусното лечение. Смята се, че тези симптоми се дължат на подобрение на имунния отговор на организма, което му позволява да се бори с инфекции, които може да са съществували без очевидни симптоми.
- Могат да възникнат **автоимунни нарушения** (имунната система атакува здрави тъкани на тялото), след като започнете приема на лекарства за лечение на ХИВ инфекцията. Автоимунните нарушения могат да възникнат много месеци след началото на лечението. Следете за някакви симптоми на инфекция или други симптоми като:
 - мускулна слабост
 - слабост, започваща от ръцете и стъпалата и преминаваща нагоре към тялото
 - сърцебиене, треперене на ръцете или хиперактивност

→ **Ако забележите описаните по-горе нежелани реакции, трябва да кажете незабавно на Вашия лекар.**

Много чести нежелани реакции

(може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- гадене

Чести нежелани реакции

(може да засегнат до 1 на 10 души)

- необичайни сънища
- главоболие
- замайване
- диария
- повръщане
- болки в стомаха
- отделяне на газове (*флатуленция*)
- обрив
- лесна уморяемост

Нечести нежелани реакции

(може да засегнат до 1 на 100 души)

- нисък брой червени кръвни клетки (*анемия*)
- храносмилателни проблеми с неприятно усещане след хранене (*диспепсия*)
- оток на лицето, устните, езика или гърлото (*ангиоедем*)
- сърбеж (*пруритус*)
- копривна треска (*уртикария*)
- болки в ставите (*артралгия*)

→ Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, трябва да кажете на Вашия лекар.

Други реакции, които може да се наблюдават по време на лечение на ХИВ

Честотата на следните нежелани реакции е неизвестна (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата).

- **Проблеми с костите.** Някои пациенти, приемащи комбинирани антиретровирусни лекарства като Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris, може да развият костно заболяване, наречено *остеонекроза* (костната тъкан умира поради прекъсване на притока на кръв към костта). Продължителният прием на този вид лекарства, приемът на кортикостероиди, пиенето на алкохол, много слабата имунна система и наднорменото тегло може да са някои от многото рискови фактори за развитие на това заболяване. Признаци на остеонекроза са:
 - скованост в ставите
 - болки (особено в тазобедрените стави, колената и раменете)
 - затруднени движения

→ Ако забележите някой от тези симптоми, уведомете Вашия лекар.

По време на лечение за ХИВ може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Това отчасти е свързано с възстановяването на здравето и начина на живот, а по отношение на липидите в кръвта понякога е свързано и със самите лекарства за ХИВ. Вашият лекар ще направи изследвания за тези промени.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и бутилката след „Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Блистери: Да не се съхранява над 30°C.

Бутилки: Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris

Активни вещества: емтрицитабин и тенофовир алафенамид.

Всяка филмирана таблетка Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris съдържа 200 mg емтрицитабин и тенофовир алафенамид монофумарат, съответстващ на 10 mg тенофовир алафенамид или 200 mg емтрицитабин и тенофовир алафенамид монофумарат, съответстващ на 25 mg тенофовир алафенамид.

Други съставки:

Ядро на таблетката:

микрокристална целулоза, кроскармелоза натрий, магнезиев стеарат

Филмово покритие:

поли (винилов) алкохол, частично хидролизиран, титанов диоксид (E171), черен железен оксид (E172) (само за 200 mg/10 mg филмирани таблетки), макрогол, талк, индигокармин алуминиев лак (E132) (само за 200 mg/25 mg филмирани таблетки).

Как изглежда Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris и какво съдържа опаковката

Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris 200 mg/10 mg филмирани таблетки (таблетки) са сиви, двойноизпъкнали таблетки със скосени ръбове, с правоъгълна форма (с размери приблизително 15 mm × 7 mm), с вдлъбнато релефно изображение “ET 1” от едната страна и “V” от другата страна.

Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris 200 mg/25 mg филмирани таблетки (таблетки) са сини, двойноизпъкнали таблетки със скосени ръбове, с правоъгълна форма (с размери приблизително 15 mm × 7 mm), с вдлъбнато релефно изображение “ET 2” от едната страна и “V” от другата страна.

Емтрицитабин/тенофовир алафенамид Viatris се доставя в бутилки по 30 и 90 филмирани таблетки (с със сушител силикагел, който трябва да остане в бутилката, за да предпазва таблетките). Сушителят силикагел е поставен в отделно саше или контейнерче и не трябва да се поглъща.

Предлагат се следните опаковки: картонена опаковка, съдържаща 1 бутилка по 30 и 90 филмирани таблетки.

200 mg/25 mg се предлагат и в картонена опаковка, съдържаща блистери с 30 и 90 филмирани таблетки и перфорирани блистери с единични дози с 30 × 1 и 90 × 1 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в на пазара.

Притежател на разрешението за употреба:

Viatriis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Ирландия

Производител:

Mylan Hungary Kft.
Mylan utca. 1, H-2900 Komárom,
Унгария

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Viatriis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatriis UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatriis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatriis CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viatriis Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatriis ApS
Tlf.: + 45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatriis Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

Mylan BV
Tel: +31 (0)426 3300

Eesti

Viatriis OÜ
Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatriis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatriis Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Viatriis Austria GmbH
Tel: + 43 1 86390

España

Viatriis Pharmaceuticals, S.L.
Tel: + 34 900 102 712

Polska

Viatriis Healthcare Sp. Z o.o.
Tel.: + 48 22 546 64 00

France

Viatriis Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

Hrvatska

Viatri Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Viatri Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Viatri Italia S.r.l.
Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatri SIA
Tel: +371 676 055 80

România

BGP Products SRL
Tel: + 40 372 579 000

Slovenija

Viatri d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatri Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatri Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatri AB
Tel: +46 (0)8 630 19 00

Дата на последно преразглеждане на листовката <{месец ГГГГ}>.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.