

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viatris 200 mg/25 mg/25 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukken tablet indeholder 200 mg emtricitabin, rilpivirinhydrochlorid svarende til 25 mg rilpivirin samt tenofoviralafenamidfumarat svarende til 25 mg tenofoviralafenamid.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver tablet indeholder 185 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukken tablet (tablet).

Hvid til råhvid, filmovertrukket, modificeret kapselformet, bikonveks tablet med skrå kant, der måler 15,30 mm x 7,15 mm, præget med "T7" på den ene side af tabletten og blank på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viatris er indiceret til behandling af voksne og unge (i alderen 12 år og ældre med en legemsvægt på mindst 35 kg), som er inficeret med humant immundefektvirus 1 (hiv 1) uden nogen kendte mutationer forbundet med resistens over for non-nukleosid revers transkriptasehæmmer-klassen (NNRTI), tenofovir eller emtricitabin og med en virusbelastning ≤ 100.000 hiv 1-rna-kopier/ml (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administration

Behandlingen skal påbegyndes af en læge med erfaring i behandlingen af hiv-infektion.

Dosering

En tablet tages én gang daglig sammen med mad (se pkt. 5.2).

Hvis patienten glemmer at tage en dosis Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viatris, men kommer i tanker om det inden for 12 timer efter tidspunktet, hvor patienten normalt tager dosen, skal patienten tage Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viatris sammen med mad så snart som muligt og derefter fortsætte med den normale doseringsplan. Hvis patienten glemmer at tage en dosis Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viatris, og der går mere end 12 timer, skal patienten ikke tage den manglende dosis, men blot fortsætte med den normale doseringsplan.

Hvis patienten kaster op inden for 4 timer efter at have taget Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viatris, skal der tages en ny tablet sammen med mad. Hvis patienten kaster op mere end 4 timer efter at have taget Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viatris, er det ikke nødvendigt at tage en ny dosis af dette lægemiddel, før den næste planlagte dosis.

Ældre

Dosisjustering af Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viatris er ikke nødvendig hos ældre patienter (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering af Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viatris er ikke nødvendig hos voksne og unge (i alderen mindst 12 år og med en legemsvægt på mindst 35 kg) med en estimeret kreatininclearance (CrCl) ≥ 30 ml/min. Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viatris bør seponeres hos voksne med estimeret CrCl , der falder til under 30 ml/min under behandlingen (se pkt. 5.2).

Dosisjustering af Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viatris er ikke nødvendig hos voksne med nyresygdom i slutstadiet (estimeret $\text{CrCl} < 15$ ml/min) i kronisk hæmodialyse.

Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viatris bør generelt undgås, men kan dog anvendes til patienter, hos hvem de potentielle fordele vurderes at opveje de potentielle risici (se pkt. 4.4 og 5.2). På dage med hæmodialyse, skal Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viatris administreres efter fuldført hæmodialysebehandling.

Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viatris frarådes til patienter med en estimeret $\text{CrCl} \geq 15$ ml/min og < 30 ml/min, eller < 15 ml/min, som ikke er i kronisk hæmodialyse, da sikkerheden af Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viatris hos disse populationer ikke er klarlagt.

Der er ingen tilgængelige data til at lave dosisanbefalinger hos børn under 18 år med nyresygdom i slutstadiet.

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering af Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viatris er ikke nødvendig hos patienter med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse A) eller moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse B). Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viatris skal anvendes med forsigtighed hos patienter med moderat nedsat leverfunktion. Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viatris er ikke blevet undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C); derfor frarådes det at bruge Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viatris hos patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pædiatrisk population

Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viatris sikkerhed og virkning hos børn, der er yngre end 12 år eller vejer < 35 kg, er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Oral anvendelse

Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viatris skal tages oralt, én gang dagligt, sammen med mad (se pkt. 5.2). Det anbefales, at den filmovertrukne tablet ikke tygges, knuses eller deles på grund af den bitre smag.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viatris bør ikke administreres samtidigt med de følgende lægemidler, da der kan forekomme signifikante reduktioner i plasmakoncentrationen af rilpivirin (på grund af cytochrom P450 [CYP]3A-enzyminduktion eller forhøjelse af pH-værdien i ventriklen), hvilket kan resultere i tab af Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viatris' terapeutiske virkning (se pkt. 4.5), herunder:

- carbamazepin, oxcarbazepin, phenobarbital, phenytoin
- rifabutin, rifampicin, rifapentin
- omeprazol, esomeprazol, dexlansoprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol
- dexamethason (orale og parenterale doser), undtagen som enkeltdosisbehandling
- perikon (*Hypericum perforatum*).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Virologisk svigt og udvikling af resistens

Der er ikke nok data til at berettige anvendelse til patienter med tidligere NNRTI-svigt. Resistenstest og/eller historiske resistensdata bør vejlede brugen af Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viartis (se pkt. 5.1).

I en samlet virkningsanalyse fra de to kliniske fase 3-studier af voksne (C209 [ECHO] og C215 [THRIVE]) over 96 uger havde patienter, som blev behandlet med emtricitabin/tenofovir disoproxilfumarat + rilpivirin med en virusbelastning ved *baseline* > 100.000 hiv 1-rna-kopier/ml større risiko for virologisk svigt (17,6 % med rilpivirin *kontra* 7,6 % med efavirenz) sammenlignet med patienter med en virusbelastning ved *baseline* ≤ 100.000 hiv 1-rna-kopier/ml (5,9 % med rilpivirin *kontra* 2,4 % med efavirenz). Forekomsten af virologisk svigt hos patienter behandlet med emtricitabin/tenofovir disoproxilfumarat + rilpivirin var i uge 48 og uge 96 henholdsvis 9,5 % og 11,5 %, og 4,2 % og 5,1 % i armen med emtricitabin/tenofovir disoproxilfumarat + efavirenz. Forskellen i forekomst af nye virologiske svigt fra uge 48 til uge 96 var ikke statistisk signifikant mellem rilpivirin-armen og efavirenz-armen. Patienter med en virusbelastning ved *baseline* > 100.000 hiv 1-rna-kopier/ml, som fik virologisk svigt, havde en højere forekomst af resistens over for NNRTI-klassen som følge af behandlingen. Flere patienter, som fik virologisk svigt med rilpivirin, udviklede lamivudin/emtricitabin-forbundet resistens, end det var tilfældet for patienter, der fik virologisk svigt med efavirenz, (se pkt. 5.1).

Resultaterne for unge (i alderen 12 til under 18 år) i studiet C213 var generelt på linje med disse data (se pkt. 5.1 for at få yderligere oplysninger).

Kun unge, der vurderes at kunne udvise compliance i forbindelse med antiretroviral terapi, bør behandles med rilpivirin, da suboptimal compliance kan føre til udvikling af resistens og tab af behandlingsmuligheder i fremtiden.

Kardiovaskulære forhold

Ved supratherapeutiske doser (75 mg en gang om dagen og 300 mg en gang om dagen) er rilpivirin blevet forbundet med forlængelse af QTc-intervallet i elektrokardiogrammet (EKG) (se pkt. 4.5 og 4.9). Rilpivirin er ved den anbefalede dosis på 25 mg en gang om dagen ikke forbundet med en klinisk relevant indvirkning på QTc. Der skal udvises forsigtighed ved brug af Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viartis, når det gives samtidig med lægemidler med en kendt risiko for torsades de pointes.

Patienter, som samtidig er inficerede med hiv- og hepatitis B- eller C-virus

Patienter med kronisk hepatitis B eller C, som er i antiretroviral behandling, har en øget risiko for svære og potentielt letale, hepatiske bivirkninger.

Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viartis sikkerhed og virkning hos patienter, som samtidig er inficerede med hiv 1 og hepatitis C-virus (HCV), er ikke klarlagt.

Tenofovir alafenamid er aktiv mod hepatitis B (HBV). Sponering af behandlingen med Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viartis hos patienter, som samtidig er inficerede med hiv og HBV, kan være forbundet med svær, akut eksacerbation af hepatitis. Patienter med hiv-infektion, som samtidig er inficerede med HBV, og som ophører med

Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viatrix, bør monitoreres tæt med opfølgning både klinisk og i laboratoriet i flere måneder eller længere efter ophør af behandlingen.

Leversygdom

Sikkerheden og virkningen af Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viatrix hos patienter med signifikant underliggende leversygdom er ikke klarlagt.

Hos patienter med allerede eksisterende leverdysfunktion, herunder kronisk aktiv hepatitis, er der en forhøjet forekomst af unormal leverfunktion under antiretroviral kombinationsbehandling (CART, combination antiretroviral therapy), og disse patienter bør monitoreres i henhold til standardprocedurer. Hvis der er tegn på, at leversygdommen forværres hos sådanne patienter, skal det overvejes at afbryde eller seponere behandlingen.

Vægt og metaboliske parametre

Vægtstigning og forhøjede lipider og glucose i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Sådanne forandringer kan til dels være forbundet med sygdomskontrol og livsstil. For lipider er der i visse tilfælde fundet evidens for en behandlingseffekt, mens der ikke er tydelig evidens for relation mellem vægtstigning og en specifik behandling. For monitorering af lipider og glucose i blodet henvises der til eksisterende retningslinjer om behandling af hiv. Lipidforstyrrelser skal behandles som klinisk indiceret.

Mitokondriel dysfunktion efter eksponering *in utero*

Nukleosid/nukleotid-analoger kan påvirke mitokondriefunktionen i varierende grad; dette er mest udtalt ved stavudin, didanosin og zidovudin. Der har været rapporter om mitokondriedysfunktion hos hiv-negative spædbørn eksponeret for nukleoside analoger *in utero* og/eller postnatalt. Disse vedrørte fortrinsvis behandling med regimer indeholdende zidovudin. De hyppigst rapporterede manifestationer er hæmatologiske forstyrrelser (anæmi, neutropeni), metaboliske forstyrrelser (hyperlaktatæmi, hyperlipasæmi). Reaktionerne har ofte været forbigående. Sent forekommende neurologiske forstyrrelser er blevet rapporteret i sjældne tilfælde (hypertoni, kramper, unormal adfærd). Hvorvidt sådanne neurologiske forstyrrelser er forbigående eller permanente er p.t. ikke kendt. Der skal tages hensyn til disse resultater for alle børn, der er blevet eksponeret for nukleoside/nukleotide analoger *in utero*, og som præsenterer svære kliniske fund af ukendt ætiologi, især neurologiske fund. Disse resultater påvirker ikke de aktuelle nationale anbefalinger vedrørende antiretroviral behandling hos gravide med henblik på at undgå vertikal hiv-overførsel.

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens ved påbegyndelsen af CART kan der opstå en inflammatorisk reaktion over for asymptomatiske eller residuale opportunistiske patogener, som kan forårsage alvorlige kliniske tilstande eller forværring af symptomer. Typisk er sådanne reaktioner observeret inden for de første få uger eller måneder efter påbegyndelsen af CART. Relevante eksempler omfatter cytomegalovirus retinitis, generaliserede og/eller fokale mycobakterielle infektioner og *Pneumocystis jirovecii* pneumoni. Alle inflammatoriske symptomer bør vurderes og behandling påbegyndes efter behov.

Autoimmunsygdomme (som Graves sygdom og autoimmun hepatitis) er også rapporteret i tilfælde af immunreakivering. Den rapporterede tidsperiode, før sådanne opstår, er imidlertid variabel, og de kan opstå mange måneder efter påbegyndelse af behandlingen.

Opportunistiske infektioner

Patienter, som får Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide, har fortsat risiko for opportunistiske infektioner eller andre hiv-relaterede komplikationer, og bør derfor følges nøje af læger med erfaring i behandlingen af patienter med hiv-associerede sygdomme.

Osteonekrose

Der er rapporteret om tilfælde af osteonekrose især hos patienter, der har fremskreden hiv-sygdom og/eller hos patienter med langvarig eksponering over for CART. Ætiologien anses dog for at være multifaktoriel (herunder anvendelse af kortikosteroider, alkoholforbrug, svær immunosuppression, forhøjet Body Mass Index (BMI)). Patienter, der oplever ømme og smertende led, ledstivhed eller bevægelsesbesvær bør rådes til at søge læge.

Nefrotoksicitet

Tilfælde af nedsat nyrefunktion, herunder akut nyresvigt og proksimal renal tubulopati er blevet rapporteret med produkter indeholdende tenofoviralafenamid efter markedsføring. En mulig risiko for nefrotoksicitet som følge af kronisk eksponering over for lave niveauer af tenofovir fra doseringen med tenofoviralafenamid kan ikke udelukkes (se pkt. 5.3).

Det anbefales at evaluere nyrefunktionen hos alle patienter før eller ved påbegyndelse af behandling med Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viartis, samt at monitorere den under behandlingen hos alle patienter, hvis det er klinisk hensigtsmæssigt. Hos patienter, som udvikler klinisk signifikant nedsættelse af nyrefunktionen eller evidens for proksimal renal tubulopati, bør seponering af Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viartis overvejes.

Patienter med nyresygdom i slutstadiet i kronisk hæmodialyse

Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viartis bør generelt undgås, men kan anvendes med forsigtighed hos voksne med nyresygdom i slutstadiet (estimeret CrCl < 15 ml/min) i kronisk hæmodialyse, hvis de potentielle fordele opvejer de potentielle risici (se pkt. 4.2). I et studie med emtricitabin + tenofoviralafenamid kombineret med elvitegravir + cobicistat som fastdosis kombinationstablet (E/C/F/TAF) hos hiv 1-inficerede voksne med nyresygdom i slutstadiet (estimeret CrCl < 15 ml/min) i kronisk hæmodialyse opretholdtes effekten i 48 uger, men eksponering for emtricitabin var signifikant højere end hos patienter med normal nyrefunktion. Skønt der ikke identificeredes nye sikkerhedsproblemer, er implikationerne af øget eksponering for emtricitabin stadig usikre (se pkt. 4.8 og 5.2).

Graviditet

Der er observeret lavere eksponeringer for rilpivirin, når rilpivirin 25 mg blev taget én gang dagligt under graviditet. I fase III-studierne (C209 og C215) er lavere eksponering for rilpivirin, som ligner den der ses under graviditet, blevet associeret med øget risiko for virologisk svigt, hvorfor virusbelastningen bør monitoreres tæt (se pkt. 4.6, 5.1 og 5.2). Alternativt kan det overvejes at skifte til et andet antiretroviralt program.

Samtidig administration af andre lægemidler

Visse lægemidler må ikke administreres sammen med Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viartis (se pkt. 4.3 og 4.5).

Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viartis bør ikke administreres sammen med andre antiretrovirale lægemidler (se pkt. 4.5).

Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viartis bør ikke administreres sammen med andre lægemidler, der indeholder tenofoviralafenamid, lamivudin, tenofovirdisoproxil eller adefovirdipivoxil (se pkt. 4.5).

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder lactosemonohydrat. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viartis er indiceret til brug som et komplet regime til behandling af hiv 1-infektion, og det bør ikke administreres sammen med andre antiretrovirale lægemidler. Derfor gives der ikke oplysninger om lægemiddelinteraktion med andre antiretrovirale lægemidler. Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

Emtricitabin

In vitro- og kliniske farmakokinetiske lægemiddelinteraktionsstudier har vist, at risikoen for CYP-medierede interaktioner, der involverer emtricitabin og andre lægemidler, er lav. Samtidig administration af emtricitabin og lægemidler, der elimineres ved aktiv tubulær sekretion, kan øge koncentrationerne af emtricitabin og/eller det samtidigt administrerede lægemiddel. Lægemidler, der nedsætter nyrefunktionen, kan øge koncentrationen af emtricitabin.

Rilpivirin

Rilpivirin metaboliseres primært af CYP3A. Lægemidler, der inducerer eller hæmmer CYP3A, kan således påvirke rilpivirin-clearance (se pkt. 5.2). Rilpivirin hæmmer P-glycoprotein (P-gp) *in vitro* (50 % hæmningskoncentration [IC₅₀] er 9,2 µM). I et klinisk studie påvirkede rilpivirin ikke digoxins farmakokinetik signifikant. I et klinisk lægemiddelinteraktionsstudie med tenofovir alafenamid, som er mere følsomt over for hæmning af P-gp i tarmene, påvirkede rilpivirin desuden ikke eksponering for tenofovir alafenamid ved samtidig administration, hvilket tyder på, at rilpivirin ikke er en P-gp-hæmmer *in vivo*.

Rilpivirin er en hæmmer af transportøren MATE-2K *in vitro* med en IC₅₀ på < 2,7 nM. Den kliniske betydning af dette er p.t. ikke kendt.

Tenofovir alafenamid

Tenofovir alafenamid transporteres af P-gp og brystcancer-resistensprotein (BCRP). Lægemidler, der påvirker P-gp- og BCRP-aktiviteten, kan føre til ændringer i tenofovir alafenamids absorption (se tabel 1). Lægemidler, der inducerer P-gp- og BCRP-aktivitet (f.eks. rifampicin, rifabutin, carbamazepin, phenobarbital) forventes at nedsætte absorptionen af tenofovir alafenamid, hvilket fører til en nedsat plasmakoncentration af tenofovir alafenamid, hvilket kan forårsage en svigtende terapeutisk virkning af emtricitabin/rilpivirin/tenofovir alafenamid samt udvikling af resistens. Samtidig administration af Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viartis og andre lægemidler, som hæmmer P-gp (f.eks. ketoconazol, fluconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, ciclosporin), forventes at øge absorptionen og plasmakoncentrationen af tenofovir alafenamid. Baseret på data fra et *in vitro*-studie forventes samtidig administration af tenofovir alafenamid og xanthinoxidasehæmmere (f.eks. febuxostat) ikke at øge den systemiske eksponering over for tenofovir *in vivo*.

Tenofovir alafenamid er ikke en hæmmer af CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 eller CYP2D6 *in vitro*. Tenofovir alafenamid er ikke en hæmmer eller induktor af CYP3A *in vivo*. Tenofovir alafenamid er et substrat for organisk aniontransporterende polypeptid (OATP) 1B1 og OATP1B3 *in vitro*. Fordelingen af tenofovir alafenamid i kroppen kan påvirkes af aktiviteten af OATP1B1 og OATP1B3.

Samtidig brug kontraindiceret

Administration af Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viartis sammen med lægemidler, der inducerer CYP3A, er blevet vist at nedsætte plasmakoncentrationerne af rilpivirin, hvilket potentielt kan medføre svigtende virologisk respons på Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viartis (se pkt. 4.3) og mulig resistens over for rilpivirin og over for NNRTI-klassen.

Administration af Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viartis sammen med protonpumpehæmmere er blevet vist at nedsætte plasmakoncentrationerne af rilpivirin (grundet en stigning i gastrisk pH), hvilket potentielt kan medføre svigtende virologisk respons på Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viartis (se pkt. 4.3) og mulig resistens over for rilpivirin og over for NNRTI-klassen.

Samtidig brug, hvor forsigtighed tilrådes

CYP-enzymhæmmere

Administration af Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viartis sammen med lægemidler, der hæmmer CYP3A-enzymaktivitet, er blevet observeret at øge plasmakoncentrationerne af rilpivirin.

QT-forlængende lægemidler

Der skal udvises forsigtighed ved brug af Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viartis, når det gives samtidig med et lægemiddel med en kendt risiko for torsades de pointes (se pkt. 4.4).

Andre interaktioner

Tenofoviralafenamid er ikke en hæmmer af humant uridindiphosphat-glucuronosyltransferase (UGT) 1A1 *in vitro*. Det er ukendt, om emtricitabin eller tenofoviralafenamid er hæmmere af andre UGT-enzymmer. Emtricitabin hæmmede ikke glucuronidationsreaktionen af et non-specifikt UGT substrat *in vitro*.

Interaktioner mellem emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralafenamid eller de individuelle indholdsstoffer i emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralafenamid og mulige samtidigt administrerede lægemidler ses i tabel 1 nedenfor (stigning er angivet som "↑", fald som "↓", ingen ændring som "↔").

Tabel 1: Interaktion mellem emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid eller dets individuelle indholdsstoff(er) og andre lægemidler

Lægemiddel i henhold til terapeutiske områder	Virkning på lægemiddelniveauer. Gennemsnitlig procentvis ændring i AUC, C _{max} , C _{min}	Anbefalinger vedrørende samtidig administration med emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid
ANTIINFEKTIVA		
Antimykotika		
Ketoconazol (400 mg en gang dagligt)/rilpivirin ¹	Ketoconazol: AUC: ↓ 24 % C_{min}: ↓ 66 % C_{max}: ↔ Rilpivirin: AUC: ↑ 49 % C_{min}: ↑ 76 % C_{max}: ↑ 30 % Hæmning af CYP3A <i>Forventet:</i> Tenofoviralfenamid: AUC: ↑ C_{max}: ↑ Hæmning af P-gp Interaktion er ikke blevet undersøgt med tenofoviralfenamid. Samtidig administration af ketoconazol forventes at øge plasmakonzentrationerne af tenofoviralfenamid (hæmning af P-gp).	Samtidig administration frarådes.
Fluconazol Itraconazol Posaconazol Voriconazol	Interaktion er ikke blevet undersøgt med nogen af indholdsstofferne i emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid. Samtidig administration af disse antimykotika forventes at øge plasmakonzentrationerne af rilpivirin (hæmning af CYP3A) og tenofoviralfenamid (hæmning af P-gp).	Samtidig administration frarådes.

Lægemiddel i henhold til terapeutiske områder	Virkning på lægemiddelniveauer. Gennemsnitlig procentvis ændring i AUC, C_{max} , C_{min}	Anbefalinger vedrørende samtidig administration med emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid
Antimykobakterielle lægemidler		
Rifampicin/rilpivirin	Rifampicin: AUC: ↔ C_{min}: I/R C_{max}: ↔ 25-desacetyl-rifampicin: AUC: ↓ 9 % C_{min}: I/R C_{max}: ↔ Rilpivirin: AUC: ↓ 80 % C_{min}: ↓ 89 % C_{max}: ↓ 69 % Induktion af CYP3A <i>Forventet:</i> Tenofoviralfenamid: AUC: ↓ C_{max}: ↓ Induktion af P-gp Interaktion er ikke blevet undersøgt med tenofoviralfenamid. Samtidig administration medfører sandsynligvis et signifikant fald i plasmakoncentrationerne af tenofoviralfenamid (induktion af P-gp).	Samtidig administration er kontraindiceret.
Rifapentin	Interaktion er ikke blevet undersøgt med nogen af indholdsstofferne i emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid. Samtidig administration vil sandsynligvis medføre signifikante fald i plasmakoncentrationerne af rilpivirin (induktion af CYP3A) og tenofoviralfenamid (induktion af P-gp).	Samtidig administration er kontraindiceret.

Lægemiddel i henhold til terapeutiske områder	Virkning på lægemiddelniveauer. Gennemsnitlig procentvis ændring i AUC, C_{max} , C_{min}	Anbefalinger vedrørende samtidig administration med emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid
Rifabutin (300 mg en gang dagligt)/rilpivirin ¹	Rifabutin: AUC: ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔ 25-O-desacetyl-rifabutin: AUC: ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔	Samtidig administration er kontraindiceret.
Rifabutin (300 mg en gang dagligt)/rilpivirin	Rilpivirin: AUC: ↓ 42 % C_{min} : ↓ 48 % C_{max} : ↓ 31 % Induktion af CYP3A <i>Forventet:</i> Tenofoviralfenamid: AUC: ↓ C_{max} : ↓ Induktion af P-gp Interaktion er ikke blevet undersøgt med tenofoviralfenamid. Samtidig administration medfører sandsynligvis et signifikant fald i plasmakoncentrationerne af tenofoviralfenamid (induktion af P-gp).	
Makrolidantibiotika		
Clarithromycin Erythromycin	Interaktion er ikke blevet undersøgt med nogen af indholdsstofferne i emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid. Kombinationen af emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid og disse makrolidantibiotika kan medføre et fald i plasmakoncentrationerne af rilpivirin (hæmning af CYP3A) og tenofoviralfenamid (hæmning af P-gp).	Samtidig administration frarådes.

Lægemiddel i henhold til terapeutiske områder	Virkning på lægemiddelniveauer. Gennemsnitlig procentvis ændring i AUC, C _{max} , C _{min}	Anbefalinger vedrørende samtidig administration med emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid
Antivirale midler		
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg en gang dagligt)/rilpivirin	Ledipasvir: AUC: ↑ 2 % C_{min}: ↑ 2 % C_{max}: ↑ 1 % Sofosbuvir: AUC: ↑ 5 % C_{max}: ↓ 4 % Sofosbuvir-metabolit GS-331007: AUC: ↑ 8 % C_{min}: ↑ 10 % C_{max}: ↑ 8 % Rilpivirin: AUC: ↓ 5 % C_{min}: ↓ 7 % C_{max}: ↓ 3 %	Dosisjustering er ikke nødvendig.
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg en gang dagligt)/tenofoviralfenamid	Tenofoviralfenamid: AUC: ↑ 32 % C _{max} : ↑ 3 %	
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg en gang dagligt)/rilpivirin ²	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Sofosbuvir-metabolit GS-331007: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	Dosisjustering er ikke nødvendig.

Lægemiddel i henhold til terapeutiske områder	Virkning på lægemiddelniveauer. Gennemsnitlig procentvis ændring i AUC, C_{max} , C_{min}	Anbefalinger vedrørende samtidig administration med emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg + 100 mg en gang dagligt ³)/emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid (200 mg/25 mg/25 mg en gang dagligt)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{min}: I/R C_{max}: ↔ Sofosbuvirmetabolit GS-331007: AUC: ↔ C_{min}: I/R C_{max}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Voxilaprevir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Tenofoviralfenamid: AUC: ↑ 52 % C_{min}: I/R C_{max}: ↑ 32 %	Dosisjustering er ikke nødvendig.
Sofosbuvir (400 mg en gang dagligt)/rilpivirin (25 mg en gang dagligt)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 21 % Sofosbuvir-metabolit GS-331007: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	Dosisjustering er ikke nødvendig.

Lægemiddel i henhold til terapeutiske områder	Virkning på lægemiddelniveauer. Gennemsnitlig procentvis ændring i AUC, C_{max} , C_{min}	Anbefalinger vedrørende samtidig administration med emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid
ANTIKNVULSIVA		
Carbamazepin Oxcarbazepin Phenobarbital Phenytoin	Interaktion er ikke blevet undersøgt med nogen af indholdsstofferne i emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid. Samtidig administration kan medføre signifikante fald i plasmakoncentrationerne af rilpivirin (induktion af CYP3A) og tenofoviralfenamid (induktion af P-gp).	Samtidig administration er kontraindiceret.
GLUKOKORTIKOIDER		
Dexamethason (systemisk, med undtagelse af anvendelse af en enkelt dosis)	Interaktion er ikke blevet undersøgt med nogen af indholdsstofferne i emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid. Der forventes signifikante dosisafhængige fald i plasmakoncentrationer af rilpivirin (induktion af CYP3A).	Samtidig administration er kontraindiceret.
PROTONPUMPEHÆMMERE		
Omeprazol (20 mg en gang dagligt)/rilpivirin ¹	Omeprazol: AUC: ↓ 14 % C_{min} : I/R C_{max} : ↓ 14 % Rilpivirin: AUC: ↓ 40 % C_{min} : ↓ 33 % C_{max} : ↓ 40 % Reduceret absorption, stigning i gastrisk pH	Samtidig administration er kontraindiceret.
Lansoprazol Rabeprazol Pantoprazol Esomeprazol Dexlansoprazol	Interaktion er ikke blevet undersøgt med nogen af indholdsstofferne i emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid. Der forventes signifikante fald i plasmakoncentrationer af rilpivirin (reduceret absorption, stigning i gastrisk pH).	Samtidig administration er kontraindiceret.
NATURLÆGEMIDLER		
Perikon (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interaktion er ikke blevet undersøgt med nogen af indholdsstofferne i emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid. Samtidig administration kan medføre signifikante fald i plasmakoncentrationerne af rilpivirin (induktion af CYP3A) og tenofoviralfenamid (induktion af P-gp).	Samtidig administration er kontraindiceret.

Lægemiddel i henhold til terapeutiske områder	Virkning på lægemiddelniveauer. Gennemsnitlig procentvis ændring i AUC, C _{max} , C _{min}	Anbefalinger vedrørende samtidig administration med emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralafenamid
H₂-RECEPTORANTAGONISTER		
Famotidin (enkeltdosis på 40 mg taget 12 timer før rilpivirin)/rilpivirin ¹	Rilpivirin: AUC: ↓ 9 % C _{min} : I/R C _{max} : ↔	Der bør kun anvendes H ₂ -receptorantagonister, som kan doseres en gang dagligt. Der bør anvendes et rigtigt doseringsskema med indtagelse af H ₂ -receptorantagonister mindst 12 timer før eller mindst 4 timer efter Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viartis.
Famotidin (enkeltdosis på 40 mg taget 2 timer før rilpivirin)/rilpivirin ¹	Rilpivirin: AUC: ↓ 76 % C _{min} : I/R C _{max} : ↓ 85 % Reduceret absorption, stigning i gastrisk pH	
Famotidin (enkeltdosis på 40 mg taget 4 timer efter rilpivirin)/rilpivirin ¹	Rilpivirin: AUC: ↑ 13 % C _{min} : I/R C _{max} : ↑ 21 %	
Cimetidin Nizatidin Ranitidin	Interaktion er ikke blevet undersøgt med nogen af indholdsstofferne i emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralafenamid. Samtidig administration kan medføre signifikante fald i plasmakoncentrationerne af rilpivirin (reduceret absorption, stigning i gastrisk pH).	
ANTACIDA		
Antacida (f.eks. aluminium- eller magnesiumhydroxid, calciumcarbonat)	Interaktion er ikke blevet undersøgt med nogen af indholdsstofferne i emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralafenamid. Samtidig administration kan medføre signifikante fald i plasmakoncentrationerne af rilpivirin (reduceret absorption, stigning i gastrisk pH).	Antacida bør kun administreres enten mindst 2 timer før eller mindst 4 timer efter Emtricitabin/Rilpivirin/Tenof ovir Alafenamide Viartis.
ORALE ANTIKONCEPTIVA		
Ethinylestradiol (0,035 mg en gang dagligt)/rilpivirin	Ethinylestradiol: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↑ 17 %	Dosisjustering er ikke nødvendig.
Norethindron (1 mg en gang dagligt)/rilpivirin	Norethindron: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↔* C _{min} : ↔* C _{max} : ↔* *baseret på historiske kontroller	

Lægemiddel i henhold til terapeutiske områder	Virkning på lægemiddelniveauer. Gennemsnitlig procentvis ændring i AUC, C_{max} , C_{min}	Anbefalinger vedrørende samtidig administration med emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid
Norgestimat (0,180/0,215/0,250 mg en gang dagligt)/ ethinylestradiol (0,025 mg en gang dagligt)/ emtricitabin/tenofoviralfenamid (200/25 mg en gang dagligt)	Norgestromin: AUC: ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔ Norgestrel: AUC: ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔ Ethinylestradiol: AUC: ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔	Dosisjustering er ikke nødvendig.
NARKOTISKE ANALGETIKA		
Metadon (60-100 mg en gang dagligt, individualiseret dosis)/ rilpivirin	R(-) metadon: AUC: ↓ 16 % C_{min} : ↓ 22 % C_{max} : ↓ 14 % S(+) metadon: AUC: ↓ 16 % C_{min} : ↓ 21 % C_{max} : ↓ 13 % Rilpivirin: AUC: ↔* C_{min} : ↔* C_{max} : ↔* *baseret på historiske kontroller	Dosisjusteringer er ikke nødvendige. Klinisk monitorering anbefales, da vedligeholdelsesbehandling med metadon muligvis kan kræve justering for visse patienter.
ANALGETIKA		
Paracetamol (enkelt dosis på 500 mg)/rilpivirin ¹	Paracetamol: AUC: ↔ C_{min} : I/R C_{max} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C_{min} : ↑ 26 % C_{max} : ↔	Dosisjustering er ikke nødvendig.
ANTIARYTMIKA		
Digoxin/rilpivirin	Digoxin: AUC: ↔ C_{min} : I/R C_{max} : ↔	Dosisjustering er ikke nødvendig.
ANTIKOAGULANTIA		
Dabigatranetexilat	Interaktion er ikke blevet undersøgt med nogen af indholdsstofferne i emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid. Risikoen for stigninger i plasmakoncentrationerne af dabigatran kan ikke udelukkes (hæmning af intestinal P-gp).	Samtidig administration skal anvendes med forsigtighed.

Lægemiddel i henhold til terapeutiske områder	Virkning på lægemiddelniveauer. Gennemsnitlig procentvis ændring i AUC, C _{max} , C _{min}	Anbefalinger vedrørende samtidig administration med emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid
IMMUNOSUPPRESSIVA		
Ciclosporin	Interaktion er ikke blevet undersøgt med nogen af indholdsstofferne i emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid. Samtidig administration af ciclosporin forventes at øge plasmakoncentrationerne af rilpivirin (hæmning af CYP3A) og tenofoviralfenamid (hæmning af P-gp).	Samtidig administration frarådes.
ANTIDIABETIKA		
Metformin (850 mg enkeltdosis)/rilpivirin	Metformin: AUC: ↔ C _{min} : I/R C _{max} : ↔	Dosisjustering er ikke nødvendig.
HMG CO-A-REDUKTASEHÆMMERE		
Atorvastatin (40 mg en gang dagligt)/rilpivirin ¹	Atorvastatin: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 15 % C _{max} : ↑ 35 % Rilpivirin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↓ 9 %	Dosisjustering er ikke nødvendig.
PHOSPHODIESTERASE TYPE 5 (PDE-5)-HÆMMERE		
Sildenafil (enkelt dosis på 50 mg)/rilpivirin ¹	Sildenafil: AUC: ↔ C _{min} : I/R C _{max} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Dosisjustering er ikke nødvendig.
Vardenafil Tadalafil	Interaktion er ikke blevet undersøgt med nogen af indholdsstofferne i emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid. Disse er lægemidler i samme klasse, hvor lignende interaktioner kan forventes.	Dosisjustering er ikke nødvendig.
HYPNOTIKA/SEDATIVA		
Midazolam (2,5 mg enkelt dosis oralt)/tenofoviralfenamid Midazolam (1 mg enkelt dosis intravenøst)/tenofoviralfenamid	Midazolam: AUC: ↑ 12 % C _{min} : I/R C _{max} : ↑ 2 % Midazolam: AUC: ↑ 8 % C _{min} : I/R C _{max} : ↓ 1 %	Dosisjustering er ikke nødvendig.

I/R = ikke relevant

- 1 Dette interaktionsstudie er blevet udført med en højere dosis end den anbefalede dosis af rilpivirinhydrochlorid med henblik på at vurdere den maksimale virkning på det samtidigt administrerede lægemiddel. Dosisanbefalingerne gælder for den anbefalede dosis af rilpivirin på 25 mg en gang dagligt.
- 2 Studiet blev udført med emtricitabin/rilpivirin/tenofoviridisoproxilfumarat fastdosis-kombinationstablet.
- 3 Studie udført med yderligere 100 mg voxilaprevir for at opnå de voxilaprevir-eksponeringer, der forventes hos HCV-inficerede patienter.

Studier, udført med andre lægemidler

På baggrund af lægemiddelinteraktionsstudier udført med indholdsstofferne i Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viatris forventes der ingen klinisk signifikante interaktioner, når Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viatris kombineres med følgende lægemidler: buprenorphin, naloxon og norbuprenorphin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/kontraception til mænd og kvinder

Anvendelsen af Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viatris bør ledsages af anvendelse af sikker kontraception.

Graviditet

Der er ingen tilstrækkelige og velkontrollerede studier af Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viatris eller dets indholdsstoffer hos gravide kvinder.

Der er utilstrækkelige data (færre end 300 gravide forsøgspersoner) fra anvendelse af tenofoviralafenamid til gravide kvinder. En moderat mængde data om gravide kvinder (resultater fra mellem 300 og 1.000 graviditeter) tyder ikke på misdannelser eller føtal/neonatal toksicitet i forbindelse med rilpivirin (se pkt. 4.4, 5.1 og 5.2). Der er observeret lavere eksponeringer for rilpivirin under graviditet, hvorfor virusbelastningen bør monitoreres tæt. Data fra et stort antal gravide kvinder (mere end 1.000) indikerer ingen misdannelser eller føtal/neonatal toksicitet i forbindelse med emtricitabin.

Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3) med komponenterne af Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viatris.

Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viatris bør kun anvendes under graviditet, hvis de potentielle fordele opvejer den potentielle risiko for fosteret.

Amning

Emtricitabin udskilles i human mælk. Det er ukendt, om rilpivirin eller tenofoviralafenamid udskilles i human mælk. Dyreforsøg har påvist, at tenofovir udskilles i mælk. Rilpivirin udskilles i mælk hos rotter.

Der foreligger utilstrækkelige data for virkningen af alle indholdsstofferne i Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viatris hos nyfødte/spædbørn.

På grund af den potentielle risiko for bivirkninger hos ammede børn bør kvinder instrueres om at undgå amning, hvis de modtager Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viatris.

For at undgå overførsel af hiv til spædbarnet anbefales det, at hiv-inficerede kvinder undlader at amme deres spædbørn.

Fertilitet

Der foreligger ingen data om virkningen af Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viatris på menneskers fertilitet. Dyreforsøg tyder ikke på skadelige virkninger af emtricitabin, rilpivirinhydrochlorid eller tenofoviralafenamid på fertiliteten (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viartis påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienterne bør informeres om, at der er rapporteret om træthed, svimmelhed og søvnighed under behandling med indholdsstofferne i Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viartis (se pkt. 4.8). Der skal tages højde for dette ved vurdering af patientens evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigst rapporterede bivirkninger i kliniske studier hos behandlingsnaive patienter, som fik emtricitabin + tenofoviralafenamid i kombination med elvitegravir + cobicistat, var kvalme (11 %), diarré (7 %) og hovedpine (6 %). De hyppigst rapporterede bivirkninger i kliniske studier hos behandlingsnaive patienter, som fik rilpivirinhydrochlorid i kombination med emtricitabin + tenofovirdisoproxilfumarat, var kvalme (9 %), svimmelhed (8 %), unormale drømme (8 %), hovedpine (6 %), diarré (5 %) og søvnløshed (5 %).

Bivirkninger i tabelform

Vurderingen af bivirkninger er baseret på sikkerhedsdata fra alle fase 2- og 3-studier, hvor patienter fik emtricitabin + tenofoviralafenamid sammen med elvitegravir + cobicistat som en fastdosis-kombinationstablet, samlede data fra patienter, der fik rilpivirin 25 mg én gang daglig i kombination med andre antiretrovirale lægemidler i de kontrollerede studier TMC278-C209 og TMC278-C215, patienter, der fik Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide i studierne GS-US-366-1216 og GS-US-366-1160, samt erfaringer efter markedsføring.

Bivirkningerne i tabel 2 er anført efter systemorganklasse og højeste observerede hyppighed. Hyppighed er defineret som følger: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) eller ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$).

Tabel 2: Bivirkninger i tabelform

Hyppighed	Bivirkning
<i>Blod og lymfesystem</i>	
Almindelig:	nedsat leukocytalt ¹ , nedsat hæmoglobin ¹ , nedsat trombocytalt ¹
Ikke almindelig:	anæmi ²
<i>Immunsystemet</i>	
Ikke almindelig:	immunreaktiveringssyndrom ¹
<i>Metabolisme og ernæring</i>	
Meget almindelig:	øget total kolesterol (fastende) ¹ , øget LDL-kolesterol (fastende) ¹
Almindelig:	nedsat appetit ¹ , øget antal triglycerider (fastende) ¹
<i>Psykiske forstyrrelser</i>	
Meget almindelig:	søvnløshed ¹
Almindelig:	depression ¹ , unormale drømme ^{1,3} , søvnforstyrrelser ¹ , forsinket stemningsleje ¹
<i>Nervesystemet</i>	
Meget almindelig:	hovedpine ^{1,3} , svimmelhed ^{1,3}
Almindelig:	døsighed ¹
<i>Mave-tarm-kanalen</i>	
Meget almindelig:	kvalme ^{1,3} , forhøjet pankreatisk amylase ¹
Almindelig:	mavesmerter ^{1,3} , opkastning ^{1,3} , forhøjet lipase ¹ , mavegener ¹ , mundtørhed ¹ , flatulens ³ , diarré ³
Ikke almindelig:	dyspepsi ³

Hyppighed	Bivirkning
<i>Lever og galdeveje</i>	
Meget almindelig:	forhøjede transaminaser (ASAT og/eller ALAT) ¹
Almindelig:	forhøjet bilirubin ¹
<i>Hud og subkutane væv</i>	
Almindelig:	udslæt ^{1,3}
Ikke almindelig:	svære hudreaktioner med systemiske symptomer ⁴ , angioødem ^{5,6} , pruritus ³ , urticaria ⁶
<i>Knogler, led, muskler og bindevæv</i>	
Ikke almindelig:	artralgi ³
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</i>	
Almindelig:	træthed ^{1,3}

1 Bivirkninger identificeret i kliniske studier af rilpivirin.

2 Denne bivirkning blev ikke observeret i fase 3-studierne med emtricitabin + tenofovirafenenamid i kombination med elvitegravir + cobicistat eller i fase 3-studierne med emtricitabin/rilpivirin/tenofovirafenenamid, men den blev identificeret for emtricitabin i kombination med andre antiretrovirale midler i kliniske studier eller efter markedsføring.

3 Bivirkninger identificeret i kliniske studier af lægemidler indeholdende emtricitabin + tenofovirafenenamid.

4 Bivirkning identificeret i sikkerhedsovervågningen efter markedsføring af emtricitabin/rilpivirin/tenofoviridisoproxilfumarat.

5 Bivirkning identificeret under sikkerhedsovervågning efter markedsføring for lægemidler indeholdende emtricitabin.

6 Bivirkning identificeret under sikkerhedsovervågning efter markedsføring for lægemidler indeholdende tenofovirafenenamid.

Anormale laboratorieværdier

Ændringer i serum-kreatinin for regimer med rilpivirin

De samlede data fra fase 3-studierne TMC278-C209 og TMC278-C215 med behandlingsnaive patienter påviste også, at serum-kreatinin steg, samt at estimeret glomerulær filtreringshastighed (eGFR) mindskedes i løbet af de 96 uger med behandling med rilpivirin. Størstedelen af stigningen i kreatinin og faldet i eGFR forekom inden for de første fire ugers behandling. I løbet af 96 uger med behandling med rilpivirin blev der observeret gennemsnitlige ændringer på 0,1 mg/dl (interval: -0,3 mg/dl til 0,6 mg/dl) for kreatinin og -13,3 ml/min/1,73 m² (interval: -63,7 ml/min/1,73 m² til 40,1 ml/min/1,73 m²) for eGFR. Den observerede stigning i serum-kreatinin hos patienter, som havde let eller moderat nedsat nyrefunktion ved påbegyndelse af studiet, svarede til den stigning, der blev set hos patienter med normal nyrefunktion. Disse stigninger afspejler ikke en ændring af den faktiske glomerulære filtreringshastighed (GFR).

Ændringer i lipidværdier i laboratorieprøver

I studier med behandlingsnaive patienter, der fik emtricitabin + tenofovirafenenamid (FTC + TAF) eller emtricitabin + tenofoviridisoproxilfumarat (FTC + TDF), begge givet sammen med elvitegravir + cobicistat som en fastdosis-kombinationstablet, blev der i begge behandlingsgrupper observeret stigninger i forhold til *baseline* i faste-lipidparametrene total-kolesterol, direkte lavdensitets-lipoprotein (LDL)- og højdensitets-lipoprotein (HDL)-kolesterol og triglycerider ved uge 144. Den mediane stigning fra *baseline* for disse parametre var større hos patienter, der fik FTC + TAF, sammenlignet med patienter, der fik FTC + TDF ($p < 0,001$ for forskellen mellem behandlingsgrupperne angående fasteværdier for total-kolesterol, direkte LDL- og HDL-kolesterol samt triglycerider). Den mediane (Q1, Q3) ændring fra *baseline* ved uge 144 i total-kolesterol:HDL-kolesterol-ratioen var 0,2 (-0,3; 0,7) hos patienter, der fik FTC + TAF, og 0,1 (0,4; 0,6) hos patienter, der fik FTC + TDF ($p = 0,006$ for forskellen mellem behandlingsgrupperne).

Skift fra et TDF-baseret regime til Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viartis kan medføre små stigninger i lipidparametrene. I et studie hos virologisk suppresserede patienter, der skiftede fra FTC/RVP/TDF til emtricitabin/rilpivirin/tenofovirafenenamid (studie GS-US-366-1216), blev der observeret stigninger fra *baseline* i faste-værdier for total-kolesterol, direkte LDL-kolesterol, HDL-kolesterol og triglycerider i emtricitabin/rilpivirin/tenofovirafenenamid-armen. Der blev ikke observeret klinisk relevante ændringer fra *baseline* i den mediane total-kolesterol:HDL-kolesterolratio (ved faste) i nogen af behandlingsarmene i uge 96. I et studie hos virologisk suppresserede patienter,

der skiftede fra EFV/FTC/TDF til emtricitabin/rilpivirin/tenofovirafafenamid (studie GS-US-366-1160), blev der observeret fald fra *baseline* i værdier ved faste for total-kolesterol og HDL-kolesterol i emtricitabin/rilpivirin/tenofovirafafenamid-armen. Der blev ikke observeret klinisk relevante ændringer fra *baseline* i den mediane total-kolesterol:HDL-kolesterolratio (ved faste), direkte LDH-kolesterol eller triglycerider i nogen af behandlingsarmene i uge 96.

Cortisol

I de samlede fase 3-studier med behandlingsnaive patienter TMC278-C209 og TMC278-C215 var der i uge 96 en generel gennemsnitlig ændring af basal cortisol i forhold til *baseline* på -19,1 (-30,85; -7,37) nmol/l i rilpivirin-armen og på -0,6 (-13,29; 12,17) nmol/l i efavirenz-armen. I uge 96 var den gennemsnitlige ændring i forhold til *baseline* i niveauerne af ACTH-stimuleret cortisol lavere i rilpivirin-armen (+18,4 ± 8,36 nmol/l) end i efavirenz-armen (+54,1 ± 7,24 nmol/l). De gennemsnitlige værdier for rilpivirin-armen for såvel basal som ACTH-stimuleret cortisol i uge 96 var inden for normalområdet. Disse ændringer i adrenale sikkerhedsparametre var ikke klinisk relevante. Der var ingen kliniske tegn eller symptomer, som tydede på adrenal eller gonadal dysfunktion hos voksne.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Metaboliske parametre

Kropsvægt samt lipid- og glucoseniveauerne i blodet kan stige under antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af CART opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske infektioner. Autoimmunsygdomme (som Graves sygdom og autoimmun hepatitis) er også rapporteret. Den rapporterede tidsperiode før sådanne opstår er imidlertid variabel og disse tilstande kan opstå mange måneder efter påbegyndelse af behandlingen (se pkt. 4.4).

Osteonekrose

Tilfælde af osteonekrose er rapporteret, specielt hos patienter med generelt anerkendte risikofaktorer, fremskreden hiv-sygdom eller langvarig CART. Hyppigheden er ukendt (se pkt. 4.4).

Svære hudreaktioner

Alvorlige hudreaktioner med systemiske symptomer er blevet rapporteret i forbindelse med erfaring efter markedsføringen for emtricitabin/rilpivirin/tenofoviridisoproxilfumarat, herunder udslæt med feber, blærer, conjunctivitis, angioødem, forhøjede leverfunktionstal og/eller eosinofili.

Pædiatrisk population

Sikkerheden af emtricitabin + tenofovirafafenamid blev evalueret til og med 48 uger i et ublindt klinisk studie (GS-US-292-0106), hvor 50 hiv 1-inficerede, behandlingsnaive pædiatriske patienter i alderen 12 til < 18 år fik emtricitabin + tenofovirafafenamid i kombination med elvitegravir + cobicistat som en fastdosis kombinationstablet. I dette studie svarede sikkerhedsprofilen for unge patienter til den for voksne (se pkt. 5.1).

Vurderingen af rilpivirins sikkerhed er baseret på data fra uge 48 fra ét åbent studie med en enkelt arm (TMC278-C213) af 36 pædiatriske patienter i alderen 12 til < 18 år, som alle vejede mindst 32 kg. Ingen patienter afbrød behandlingen med rilpivirin på grund af bivirkninger. Der blev ikke identificeret nogen nye bivirkninger i forhold til dem, der ses hos voksne. De fleste bivirkninger var grad 1 eller 2. Meget hyppigt forekommende bivirkninger (alle grader) var hovedpine, depression, døsighed og kvalme. Der blev ikke rapporteret nogen anormale laboratorieværdier af grad 3-4 for ASAT/ALAT eller bivirkninger af grad 3-4 med forhøjet transaminase (se pkt. 5.1).

Andre særlige populationer

Patienter med nedsat nyrefunktion

Sikkerheden af emtricitabin + tenofovirafenamid blev evalueret til og med 144 uger i et ublindt klinisk studie (GS-US-292-0112), hvor 248 hiv 1-inficerede patienter, der enten var behandlingsnaive (n = 6) eller virologisk suppresserede (n = 242) med let til moderat nedsat nyrefunktion (estimeret glomerulær filtrationshastighed via Cockcroft-Gault-metoden [eGFR_{CG}]: 30-69 ml/min) fik emtricitabin + tenofovirafenamid i kombination med elvitegravir + cobicistat som en fastdosis kombinationstablet. Sikkerhedsprofilen hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion lignede den for patienter med normal nyrefunktion (se pkt. 5.1).

Sikkerheden af emtricitabin + tenofovirafenamid blev evalueret til og med 48 uger i et ublindt klinisk studie med én behandlingsarm (GS-US-292-1825), hvor 55 hiv 1-inficerede patienter, der var virologisk suppresserede med nyresygdom i slutstadiet (eGFR_{CG} < 15 ml/min) i kronisk hæmodialyse fik emtricitabin + tenofovirafenamid i kombination med elvitegravir + cobicistat som en fastdosis kombinationstablet. Der identificeredes ikke nye sikkerhedsproblemer hos patienter med nyresygdom i slutstadiet i kronisk hæmodialyse, som fik emtricitabin + tenofovirafenamid sammen med elvitegravir + cobicistat som en fastdosis kombinationstablet (se pkt. 5.2).

Patienter, som samtidig er inficerede med hiv og HBV

Sikkerheden af emtricitabin + tenofovirafenamid i kombination med elvitegravir og cobicistat som en fastdosis kombinationstablet (elvitegravir/cobicistat/emtricitabin/tenofovirafenamid [E/C/F/TAF]) blev evalueret hos 72 patienter med samtidig hiv/HBV-infektion, som fik behandling mod hiv i et ublindt klinisk studie (GS-US-292-1249) til og med uge 48, hvor patienterne skiftede fra et andet antiretroviralt regime (som inkluderede TDF hos 69 ud af 72 patienter) til E/C/F/TAF. Baseret på disse begrænsede data lignede sikkerhedsprofilen for emtricitabin + tenofovirafenamid i kombination med elvitegravir og cobicistat som en fastdosis kombinationstablet hos patienter med samtidig hiv/HBV-infektion den for patienter med hiv 1-monoinfektion.

Hos patienter, som samtidig var inficerede med hepatitis B- eller C-virus, der fik rilpivirin, var forekomsten af forhøjet leverenzym højere end hos patienter uden samtidig infektion, der fik rilpivirin. Den farmakokinetiske eksponering for rilpivirin hos patienter med samtidig infektion, var sammenlignelig med den hos patienter uden samtidig infektion.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#).

4.9 Overdosering

Ved overdosering skal patienten monitoreres for tegn på toksicitet (se pkt. 4.8), og der skal gives støttende standardbehandling efter behov, herunder observation af patientens kliniske status og monitorering af vitale parametre og EKG (QT-interval).

Der er ingen specifik antidot mod overdosering med Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viartis. Op til 30 % af emtricitabindosis kan fjernes ved hæmodialyse. Tenofovir fjernes effektivt ved hæmodialyse med en ekstraktionskoefficient på ca. 54 %. Det vides ikke, om emtricitabin eller tenofovir kan fjernes ved peritonealdialyse. Da rilpivirin er stærkt proteinbundet, er det usandsynligt, at dialyse i signifikant grad kan fjerne det aktive stof. Yderligere behandling bør, hvis muligt, bygge på de kliniske tegn eller følge anbefalingerne fra Giftlinjen.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antiviralt middel til systemisk brug. Antivirale midler til behandling af hiv-infektioner, kombinationer. ATC-kode: J05AR19

Virkningsmekanisme og farmakodynamisk virkning

Emtricitabin er en nukleosid-revers transkriptasehæmmer (NRTI, nucleoside reverse transcriptase inhibitor) og analog til 2'-deoxycytidin. Emtricitabin fosforyleres af celleenszymer, hvorved der dannes emtricitabintriphosphat. Emtricitabintriphosphat hæmmer kompetitivt hiv 1 revers transkriptase (RT), hvilket resulterer i kædeblokering af deoxyribonukleinsyre (dna). Emtricitabin har aktivitet mod hiv 1, hiv 2 og HBV.

Rilpivirin er en diarylpyrimidin NNRTI af hiv 1. Rilpivirin-aktivitet medieres af ikke-kompetitiv hæmning af hiv 1 RT. Rilpivirin hæmmer ikke de humane cellulære dna-polymeraser α , β og mitokondrie-dna-polymerase γ .

Tenofoviralafenamid er en nukleotid-revers transkriptasehæmmer (NtRTI, nucleotide reverse transcriptase inhibitor) og et prodrug for tenofovir (2'-deoxyadenosinmonophosphat-analog). Som følge af en øget plasmastabilitet og intracellulær aktivering via hydrolyse af cathepsin A er tenofoviralafenamid mere effektivt end tenofovirdisoproxilfumarat til indføring af tenofovir i mononukleære celler i perifert blod (PBMC'er, peripheral blood mononuclear cells) (herunder lymfocytter og andre hiv-målceller) og makrofager. Intracellulært tenofovir fosforyleres dernæst til den aktive metabolit tenofovirdiphosphat. Tenofovidiphosphat hæmmer hiv RT, hvilket resulterer i dna-kædeblokering. Tenofovir har aktivitet mod hiv 1, hiv 2 og HBV.

Antiviral aktivitet *in vitro*

Kombinationerne af emtricitabin, rilpivirin og tenofoviralafenamid var ikke antagonistiske og viste synergistiske virkninger med hinanden i kombinationsanalyser af antiviral aktivitet i cellekultur.

Den antivirale aktivitet af emtricitabin mod isolater af hiv 1 fra laboratoriet og klinikken blev vurderet i lymfoblastoide cellelinjer, MAGI-CCR5-cellelinjen og PBMC'er. De 50 % effektive koncentrationsværdier (EC_{50}) for emtricitabin var i intervallet fra 0,0013 til 0,64 μ M. Emtricitabin viste antiviral aktivitet i cellekultur mod hiv 1 undertype A, B, C, D, E, F og G (EC_{50} -værdier var i intervallet fra 0,007 til 0,075 μ M) og viste aktivitet mod hiv 2 (EC_{50} -værdier var i intervallet fra 0,007 til 1,5 μ M).

Rilpivirin udviste aktivitet mod laboratoriestammer af vildtype hiv 1 i en stærkt inficeret T-cellelinje med en median EC_{50} -værdi for hiv 1/IIIB på 0,73 nM (0,27 ng/ml). Rilpivirin viste også antiviral aktivitet mod et bredt panel af primære isolater af hiv 1 gruppe M (undertype A, B, C, D, F, G, H), med EC_{50} -værdier i intervallet fra 0,07 til 1,01 nM (0,03 til 0,37 ng/ml), primære isolater af gruppe O med EC_{50} -værdier i intervallet fra 2,88 til 8,45 nM (1,06 til 3,10 ng/ml), og det viste begrænset aktivitet *in vitro* mod hiv 2 med EC_{50} -værdier i intervallet fra 2.510 til 10.830 nM (920 til 3.970 ng/ml).

Den antivirale aktivitet af tenofoviralafenamid mod isolater af hiv 1 undertype B fra laboratoriet og klinikken blev vurderet i lymfoblastoide cellelinjer, PBMC'er, primære monocyt-/makrofage celler og CD4+ T-lymfocytter. EC_{50} -værdierne for tenofoviralafenamid var i intervallet fra 2,0 til 14,7 nM. Tenofovirafenamid viste antiviral aktivitet i cellekultur mod alle hiv 1-grupperne (M, N og O), herunder undertype A, B, C, D, E, F og G (EC_{50} -værdier var i intervallet fra 0,10 til 12,0 nM), og viste aktivitet mod hiv 2 (EC_{50} -værdier var i intervallet fra 0,91 til 2,63 nM).

Resistens

I betragtning af alle tilgængelige *in vitro*-data og data genereret med behandlingsnaive patienter kan følgende resistensassocierede mutationer i hiv 1 RT, hvis de er til stede ved *baseline*, påvirke aktiviteten af Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viatris: K65R, K70E, K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138Q, E138R, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, M184I, M184V, Y188L, H221Y, F227C, M230I, M230L og kombinationen af L100I og K103N.

Andre negative virkninger af NNRTI-mutationer end de ovennævnte (f.eks. mutationerne K103N eller L100I som enkelte mutationer) kan ikke udelukkes, da de ikke er blevet undersøgt *in vivo* hos et tilstrækkeligt antal patienter.

Som med andre antiretrovirale lægemidler bør resistenstest og/eller historiske resistensdata vejlede brugen af Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viatris (se pkt. 4.4).

In vitro

Nedsat følsomhed for emtricitabin er forbundet med M184V/I-mutationer i hiv 1 RT.

Rilpivirin-resistente stammer blev udvalgt i cellekultur startende fra vildtype hiv 1 af forskellig oprindelse og undertyper samt NNRTI-resistent hiv 1. De hyppigst observerede aminosyresubstitutioner, som opstod, omfattede: L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C og M230I.

Isolater af hiv 1 med nedsat følsomhed for tenofoviralafenamid udtrykte en K65R-mutation i hiv 1 RT. Desuden blev der forbigående observeret en K70E-mutation i hiv 1 RT.

Hos behandlingsnaive voksne patienter

I den samlede analyse fra uge 144 af antiretroviral-naive patienter, som fik elvitegravir/cobicistat/emtricitabin/tenofoviralafenamid (E/C/F/TAF) i fase 3-studierne GS-US-292-0104 og GS-US-292-0111, blev der observeret udvikling af en eller flere primære resistens-associerede mutationer i hiv 1-isolater fra 12 af 866 (1,4 %) patienter, der blev behandlet med E/C/F/TAF. Blandt disse 12 hiv 1-isolater var de mutationer, der opstod, M184V/I (n = 11) og K65R/N (n = 2) i RT og T66T/A/I/V (n = 2), E92Q (n = 4), Q148Q/R (n = 1) og N155H (n = 2) i integrase.

I den samlede analyse i uge 96 af patienter, der fik emtricitabin/tenofovirdisoproxilfumarat (FTC/TDF) + rilpivirinhydrochlorid i de kliniske fase 3-studier TMC278-C209 og TMC278-C215, havde hiv 1-isolater fra 43 patienter en aminosyresubstitution associeret med NNRTI-resistens (n = 39) eller NRTI-resistens (n = 41). NNRTI-resistens-associerede mutationer, som hyppigst udvikledes, var: V90I, K101E, E138K/Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y og F227C. Tilstedeværelsen af V90I og V189I ved *baseline* påvirkede ikke responset. 52 % af hiv 1-isolater med nyopstået resistent i rilpivirin-armen udviklede samtidige NNRTI- og NRTI-mutationer, oftest E138K og M184V. De mutationer associeret med NRTI-resistens, der udviklede sig i 3 eller flere patientisolater, var: K65R, K70E, M184V/I og K219E.

Indtil uge 96 havde færre patienter i rilpivirin-armen med en virusbelastning ved *baseline* ≤ 100.000 kopier/ml nyopstået resistens-associerede substitutioner og/eller fænotyperesistens over for rilpivirin (7/288) end patienter med en virusbelastning ved *baseline* > 100.000 kopier/ml (30/262).

Hos virologisk supprimerede patienter

En patient med nyopstået resistens (M184M/I) blev identificeret i et klinisk studie af virologisk supprimerede patienter, der skiftede fra et regime indeholdende emtricitabin + tenofovirdisoproxilfumarat til E/C/F/TAF i en fastdosis kombinationstablet (GS-US-292-0109, n = 959).

Til og med uge 96 blev der hos patienter, der skiftede til emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralafenamid fra emtricitabin/rilpivirin/tenofovirdisoproxilfumarat (FTC/RPV/TDF) eller

efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxilfumarat (EFV/FTC/TDF) (studierne GS-US-366-1216 og GS-US-366-1160; n = 754), ikke detekteret resistens-associerede mutationer som følge af behandlingen.

Hos patienter med samtidig infektion med hiv og HBV

I et klinisk studie med hiv-inficerede, virologisk suppresserede patienter med samtidig infektion med kronisk hepatitis B, som fik E/C/F/TAF i 48 uger (GS-US-292-1249, n = 72), var 2 patienter kvalificerede til resistensanalyse. Hos disse 2 patienter blev ingen aminosyresubstitutioner forbundet med resistens over for nogen af komponenterne i E/C/F/TAF identificeret i hiv-1 eller HBV.

Krydsresistens

Emtricitabin-resistente vira med M184V/I-substitution var krydsresistente over for lamivudin, men havde bevaret følsomhed for didanosin, stavudin, tenofovir og zidovudin.

I et panel med 67 hiv 1-rekombinante laboratoriestammer med én resistensassocieret mutation på RT-positioner associeret med NNRTI-resistens var de eneste enkeltresistensassocierede mutationer associeret med tab af modtagelighed for rilpivirin K101P og Y181V/I. K103N-substitutionen alene resulterede ikke i reduceret modtagelighed for rilpivirin, men kombinationen af K103N og L100I resulterede i en 7 gange reduceret følsomhed over for rilpivirin. I et andet studie resulterede Y188L-substitution i en reduceret følsomhed over for rilpivirin på 9 gange for kliniske isolater og 6 gange for *site-directed* mutanter.

Hos patienter, der fik rilpivirinhydrochlorid i kombination med FTC/TDF i fase 3-studier (samlede data fra TMC278-C209 og TMC278-C215), havde de fleste hiv 1-isolater med nyopstået fænotyperesistens over for rilpivirin krydsresistens over for mindst ét andet NNRTI (28/31).

K65R- og også K70E-substitution resulterer i nedsat følsomhed for abacavir, didanosin, lamivudin, emtricitabin og tenofovir, men de bevarer følsomhed for zidovudin.

Kliniske data

Den kliniske virkning af emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid blev klarlagt i studier udført med emtricitabin + tenofoviralfenamid, givet sammen med elvitegravir + cobicistat som en E/C/F/TAF-fastdosis-kombinationstablet, i studier med rilpivirin, givet sammen med FTC/TDF som individuelle komponenter eller som en FTC/RPV/TDF-fastdosis-kombinationstablet, og i studier med emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid.

Regimer indeholdende emtricitabin + tenofoviralfenamid

Behandlingsnaive og virologisk suppresserede hiv 1-inficerede voksne patienter

I studiet GS-US-292-0104 og studiet GS-US-292-0111 fik patienterne enten E/C/F/TAF (n = 866) eller elvitegravir/cobicistat/emtricitabin/tenofoviridisoproxilfumarat (E/C/F/TDF) (n = 867) en gang dagligt. Begge blev givet som fastdosis kombinationstabletter.

Gennemsnitsalderen var 36 år (interval 18-76), 85 % var mænd, 57 % var hvide, 25 % var sorte, og 10 % var asiater. Den gennemsnitlige hiv 1-rna i plasma ved *baseline* var 4,5 log₁₀ kopier/ml (interval 1,3-7,0), og 23 % havde virusbelastning ved *baseline* på > 100.000 kopier/ml. Det gennemsnitlige CD4⁺ celletal ved *baseline* var 427 celler/mm³ (interval 0-1.360), og 13 % havde et CD4⁺ celletal på < 200 celler/mm³.

I studierne GS-US-292-0104 og GS-US-292-0111 udviste E/C/F/TAF statistisk superioritet i forhold til E/C/F/TDF i at opnå hiv 1-rna < 50 kopier/ml ved uge 144. Forskellen i procent var 4,2 % (95 % CI: 0,6 % til 7,8 %). De samlede behandlingsresultater efter 48 og 144 uger vises i tabel 3.

I studie GS-US-292-0109 blev virkningen og sikkerheden af skift fra enten EFV/FTCTDF, FTC/TDF plus atazanavir (boostet med enten cobicistat eller ritonavir) eller E/C/F/TDF til E/C/F/TAF fastdosis kombinationstablet evalueret i et randomiseret, åbent studie af virologisk suppresserede (hiv 1-rna

< 50 kopier/ml) hiv 1-inficerede voksne (n = 959 skiftede til E/C/F/TAF, n = 477 blev på *baseline*-regimet [SBR]). Patienterne havde en gennemsnitlig alder på 41 år (interval 21-77), 89 % var mænd, 67 % var hvide og 19 % var sorte. Gennemsnitlig CD4+ celletal ved *baseline* var 697 celler/mm³ (interval 79-1.951).

I studiet GS-US-292-0109 var skift fra et regime baseret på tenofovirdisoproxilfumarat til E/C/F/TAF overlegent i forhold til at opretholde hiv 1-rna < 50 kopier/ml sammenlignet med at blive på *baseline*-regimet. Samlede behandlingsresultater efter 48 uger vises i tabel 3.

Tabel 3: Virologiske resultater af studierne GS-US-292-0104, GS-US-292-0111 ved uge 48 og uge 96 144^a og GS-US-292-0109 ved uge 48^a

	Behandlingsnaive voksne i studierne GS-US-292-0104 og GS-US-292-0111 ^b				Virologisk supprimerede voksne i studiet GS-US-292-0109	
	Uge 48		Uge 144		Uge 48	
	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)	E/C/F/TAF (n = 959)	Regime ved <i>baseline</i> (n = 477)
Hiv 1-rna < 50 kopier/ml	92 %	90 %	84 %	80 %	97 %	93 %
Behandlingsforskel	2,0 % (95 % CI: -0,7 % til 4,7 %)		4,2 % (95 % CI: 0,6 % til 7,8 %)		4,1 % (95 % CI: 1,6 % til 6,7 %, p < 0,001 ^c)	
Hiv 1-rna ≥ 50 kopier/ml^d	4 %	4 %	5 %	4 %	1 %	1 %
Ingen virologiske data ved uge 48- eller uge 144- vinduet	4 %	6 %	11 %	16 %	2 %	6 %
Sponerede forsøgslægemiddel som følge af AE eller døde	1 %	2 %	1 %	3 %	1 %	1 %
Sponerede forsøgslægemiddel som følge af andre årsager, og sidste tilgængelige hiv 1-rna < 50 kopier/ml ^f	2 %	4 %	9 %	11 %	1 %	4 %
Manglende data i tidsvinduet, men får forsøgslægemiddel	1 %	< 1 %	1 %	1 %	0 %	< 1 %
Hiv 1-rna < 20 kopier/ml	84 %	84 %	81 %	76 %		
Behandlingsforskel	0,4 % (95 % CI: -3,0 % til 3,8 %)		5,4 % (95 % CI: 1,5 % til 9,2 %)			
Andel (%) patienter med hiv 1-rna < 50 kopier/ml pr. tidligere behandlingsregime^d						
EFV/FTC/TDF					96 %	90 %
FTC/TDF plus boosted atazanavir					97 %	92 %
E/C/F/TDF					98 %	97 %

a Uge 48-vinduet var fra dag 294 til 377 (inklusive), uge 144-vinduet var fra dag 966 til 1049 (inklusive).

b I begge studier blev patienterne stratificeret efter *baseline* hiv 1-rna (≤ 100.000 kopier/ml, > 100.000 kopier/ml til ≤ 400.000 kopier/ml eller > 400.000 kopier/ml) ved CD4+ celletal (< 50 celler/μl, 50-199 celler/μl eller ≥ 200 celler/μl), og efter region (USA eller uden for USA).

c P-værdi for superioritetstest, der sammenligner procentandelen af virologisk succes, var fra CMH-testen (Cochran-Mantel-Haenszel) stratificeret efter det tidligere behandlingsregime (EFV/FTC/TDF, FTC/TDF plus boosted atazanavir eller E/C/F/TDF).

- d Omfatter patienter, som havde ≥ 50 kopier/ml i uge 48- eller uge 144-vinduet, patienter, som afbrød behandlingen tidligt som følge af manglende eller svigtende virkning, patienter, som afbrød behandlingen af andre årsager end en bivirkning (AE), død eller manglende eller svigtende virkning, og som på tidspunktet for seponering havde en virusbelastning på ≥ 50 kopier/ml.
- e Omfatter patienter, som afbrød behandlingen som følge af en AE eller død på et tidspunkt fra dag 1 og i løbet af tidsvinduet, hvis dette ikke resulterede i virologiske data om behandlingen i løbet af det specificerede tidsvindue.
- f Omfatter patienter, som afbrød behandlingen af andre årsager end en AE, død eller manglende eller svigtende virkning, f.eks. tilbagetrækning af samtykke, tabt for opfølgning osv.

I studierne GS-US-292-0104 og GS-US-292-0111 var den virologiske succesrate den samme i alle patientundergruppe (alder, køn, race, hiv 1-rna ved *baseline* eller CD4+ celletal ved *baseline*).

Den gennemsnitlige stigning i forhold til *baseline* i CD4+-celletal var 230 celler/mm³ hos patienter behandlet med E/C/F/TAF og 211 celler/mm³ hos patienter behandlet med E/C/F/TDF ($p = 0,024$) ved uge 48 og 326 celler/mm³ hos patienter behandlet med E/C/F/TAF og 305 celler/mm³ hos patienter behandlet med E/C/F/TDF ($p = 0,06$) ved uge 144.

Regimer med rilpivirin

Behandlingsnaive hiv 1-inficerede voksne patienter

Virkningen af rilpivirin er baseret på analyser af 96 ugers data fra to randomiserede, dobbeltblindede, kontrollerede studier af behandlingsnaive patienter (TMC278-C209 og undersøgt med emtricitabin + tenofoviridisoproxilfumarat fra TMC278-C215).

I den samlede analyse for TMC278-C209 og TMC278-C215 af 1.096 patienter, som fik et baggrundsregime (BR) med FTC/TDF, var demografiske karakteristika og karakteristika ved *baseline* afbalanceret mellem grupperne med rilpivirin og efavirenz (EFV). Den mediane alder var 36 år, 78 % var mænd, 62 % var hvide og 24 % sorte/afroamerikanere. Median hiv 1-rna i plasma var 5,0 log₁₀ kopier/ml, og median CD4+ celletal var 255 celler/mm³.

Samlet respons og en undergruppeanalyse af virologisk respons (< 50 hiv 1-rna-kopier/ml) ved både 48 uger og 96 uger samt virologisk svigt efter virusbelastning ved *baseline* (samlede data fra de to kliniske fase 3-studier, TMC278-C209 og TMC278-C215, for patienter, der fik BR FTC/TDF) præsenteres i tabel 4.

Tabel 4: Virologiske resultater af randomiseret behandling i studierne TMC278-C209 og TMC278-C215 (samlede data for patienter, der fik rilpivirinhydrochlorid eller efavirenz i kombination med FTC/TDF) ved uge 48 (primært) og uge 96

	RPV + FTC/TDF (n = 550)	EFV + FTC/TDF (n = 546)	RPV + FTC/TDF (n = 550)	EFV + FTC/TDF (n = 546)
	Uge 48		Uge 96	
Samlet respons (hiv 1-rna < 50 kopier/ml (TLOVR ^a)) ^b	83,5 % (459/550)	82,4 % (450/546)	76,9 % (423/550)	77,3 % (422/546)
Efter virusbelastning ved <i>baseline</i> (kopier/ml)				
≤ 100.000	89,6 % (258/288)	84,8 % (217/256)	83,7 % (241/288)	80,8 % (206/255)
> 100.000	76,7 % (201/262)	80,3 % (233/290)	69,5 % (182/262)	74,2 % (216/291)
Non-respons				
Virologisk svigt (alle patienter)	9,5 % (52/550)	4,2 % (23/546)	11,5 % (63/550) ^c	5,1 % (28/546) ^d

	RPV + FTC/TDF (n = 550)	EFV + FTC/TDF (n = 546)	RPV + FTC/TDF (n = 550)	EFV + FTC/TDF F (n = 546)
	Uge 48		Uge 96	
Efter virusbelastning ved <i>baseline</i> (kopier/ml)				
≤ 100.000	4,2 % (12/288)	2,3 % (6/256)	5,9 % (17/288)	2,4 % (6/255)
> 100.000	15,3 % (40/262)	5,9 % (17/290)	17,6 % (46/262)	7,6 % (22/291)
Dødsfald	0	0,2 % (1/546)	0	0,7 % (4/546)
Behandling afbrudt på grund af bivirkning (AE)	2,2 % (12/550)	7,1 % (39/546)	3,6 % (20/550)	8,1 % (44/546)
Behandling afbrudt af andre årsager end AE ^e	4,9 % (27/550)	6,0 % (33/546)	8 % (44/550)	8,8 % (48/546)

EFV = efavirenz; RPV = rilpivirin

- a ITT TLOVR = Intention to treat time to loss of virologic response.
- b Forskellen i responsrate ved uge 48 er 1 % (95 % konfidensinterval 3 % til 6 %) ved hjælp af normal tilnærmelse.
- c Der var 17 nye virologiske svigt mellem den primære analyse i uge 48 og uge 96 (6 patienter med en virusbelastning ved *baseline* ≤ 100.000 kopier/ml og 11 patienter med en virusbelastning ved *baseline* > 100.000 kopier/ml). Der var også omklassificeringer i den primære analyse i uge 48, hvor den mest almindelige omklassificering var fra virologisk svigt til afbrydelse af behandlingen af andre årsager end AE.
- d Der var 10 nye virologiske svigt mellem den primære analyse i uge 48 og uge 96 (3 patienter med en virusbelastning ved *baseline* ≤ 100.000 kopier/ml og 7 patienter med en virusbelastning ved *baseline* > 100.000 kopier/ml). Der var også omklassificeringer i den primære analyse i uge 48, hvor den mest almindelige omklassificering var fra virologisk svigt til afbrydelse af behandlingen af andre årsager end AE.
- e f.eks. manglende opfølgning, manglende *compliance*, samtykke trukket tilbage.

FTC/TDF + rilpivirinhydrochlorid var non-inferiørt for så vidt angår hiv 1-rna < 50 kopier/ml sammenlignet med FTC/TDF + efavirenz.

Regime med Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid *Virologisk supprimerede hiv 1-inficerede voksne patienter*

Studie GS-US-366-1216, et randomiseret, dobbeltblindt studie hos virologisk supprimerede hiv 1-inficerede voksne, evaluerede effekten og sikkerheden ved skift fra FTC/RVP/TDF til Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid. Patienterne havde en gennemsnitsalder på 45 år (23-72), 90 % var mænd, 75 % var hvide, og 19 % var sorte. Det gennemsnitlige CD4+-celletal ved *baseline* var 709 celler/mm³ (104-2.527).

Studie GS-US-366-1160, et randomiseret, dobbeltblindt studie hos virologisk supprimerede hiv 1-inficerede voksne, evaluerede effekten og sikkerheden ved skift fra EVF/FTC/TDF til Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid. Patienterne havde en gennemsnitsalder på 48 år (19-76), 87% var mænd, 67 % var hvide, og 27 % var sorte. Det gennemsnitlige CD4+-celletal ved *baseline* var 700 celler/mm³ (140-1.862).

Behandlingsresultaterne i studierne GS-US-366-1216 og GS-US-366-1160 vises i tabel 5.

Tabel 5: Virologiske resultater fra studierne GS-US-366-1216 og GS-US-366-1160 ved uge 48^a og 96^b

	GS-US-366-1216				GS-US-366-1160			
	Uge 48		Uge 96		Uge 48		Uge 96	
	FTC/ RPV/ TAF (n = 316)	FTC/ RPV/ TDF (n = 313) ^c	FTC/ RPV/ TAF (n = 316)	FTC/ RPV/ TDF (n = 313) ^c	FTC/ RPV/ TAF (n = 438)	EFV/ FTC/ TDF (n = 437)	FTC/ RPV/ TAF (n = 438)	EFV/ FTC/ TDF (n = 437)
Hiv 1-rna < 50 kopier/ml	94 %	94 %	89 %	88 %	90 %	92 %	85 %	85 %
Behandlings-forskel	-0,3 % (95 % CI: -4,2 % til 3,7 %)		0,7 % (95 % CI: -4,3 % til 5,8 %)		-2,0 % (95 % CI: -5,9 % til 1,8 %)		0 % (95 % CI: -4,8 % til 4,8 %)	
Hiv 1-rna ≥ 50 kopier/ml^d	1 %	0 %	1 %	1 %	1 %	1 %	1 %	1 %

	GS-US-366-1216				GS-US-366-1160			
	Uge 48		Uge 96		Uge 48		Uge 96	
	FTC/ RPV/ TAF (n = 316)	FTC/ RPV/ TDF (n = 313) ^c	FTC/ RPV/ TAF (n = 316)	FTC/ RPV/ TDF (n = 313) ^c	FTC/ RPV/ TAF (n = 438)	EFV/ FTC/ TDF (n = 437)	FTC/ RPV/ TAF (n = 438)	EFV/ FTC/ TDF (n = 437)
Ingen virologiske data i uge 48- eller 96-vinduet	6 %	6 %	10 %	11 %	9 %	7 %	14 %	14 %
Behandling afbrudt pga. bivirkninger eller død og sidste tilgængelige hiv 1-rna < 50 kopier/ml	2 %	1 %	2 %	3 %	3 %	1 %	4 %	3 %
Behandling afbrudt af andre grunde og sidste tilgængelige hiv 1-rna < 50 kopier/ml ^e	4 %	4 %	8 %	8 %	5 %	5 %	10 %	11 %
Manglende data under vinduet, men fortsat i behandling	< 1 %	1 %	1 %	0	1 %	1 %	<1 %	0

FTC/RPV/TAF = emtricitabin/rilpivirin/tenofovirafenamid

- a Uge 48-vinduet var mellem dag 295 og 378 (inklusive).
- b Uge 96-vinduet var mellem dag 631 og 714 (inklusive).
- c En patient, der ikke fik FTC/RPV/TDF forud for screening, blev udelukket fra analysen.
- d Inkluderer patienter, der havde ≥ 50 kopier/ml i uge 48- eller uge 96-vinduet; patienter, der udgik tidligt på grund af manglende eller tab af effekt; patienter, der udgik af andre grunde end manglende eller tab af effekt og på tidspunktet for afbrydelsen havde virustal ≥ 50 kopier/ml.
- e Inkluderer patienter, der udgik af andre grunde end en bivirkning (AE), død eller manglende eller tab af effekt; f.eks. trak samtykke tilbage, manglende opfølgning, etc.

Ved uge 96 i de respektive studier var skift til emtricitabin/rilpivirin/tenofovirafenamid non-inferiørt i forhold til opretholdelse af hiv 1-rna < 50 kopier/ml sammenlignet med fortsat behandling med FTC/RPV/TDF eller på EFV/FTC/TDF.

I studie GS-US-366-1216 var den gennemsnitlige ændring fra *baseline* i CD4+-celletal i uge 96 12 celler/mm³ hos patienter, der skiftede til emtricitabin/rilpivirin/tenofovirafenamid, og 16 celler/mm³ hos dem, der forblev på FTC/RPV/TDF. I studie GS-US-366-1160 var den gennemsnitlige ændring fra *baseline* i CD4+ celletælling i uge 96 12 celler/mm³ hos patienter, der skiftede til emtricitabin/rilpivirin/tenofovirafenamid, og 6 celler/mm³ hos dem, der forblev på EFV/FTC/TDF.

Hiv 1-inficerede voksne patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion

I studiet GS-US-292-0112 blev virkning og sikkerhed af E/C/F/TAF fastdosis kombinationstablet evalueret i et ublindt klinisk studie af 242 hiv 1-inficerede patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (eGFR_{CG}: 30-69 ml/min).

Gennemsnitsalderen var 58 år (interval 24-82) med 63 patienter (26 %), som var ≥ 65 år. 79 % var mænd, 63 % var hvide, 18 % var sorte og 14 % var asiater. 35 % af patienterne havde et behandlingsregime, som ikke indeholdt tenofoviridisoproxilfumarat. Ved *baseline* var median eGFR_{CG} 56 ml/min, og 33 % af patienterne havde en eGFR_{CG} fra 30 til 49 ml/min. Det gennemsnitlige CD4+ celletal ved *baseline* var 664 celler/mm³ (interval: 126-1.813).

Ved uge 144 havde 83,1 % (197/237 patienter) stadig hiv 1-rna < 50 kopier/ml, efter de var skiftet til E/C/F/TAF fastdosis kombinationstablet.

I studie GS-US-292-1825 blev virkning og sikkerhed af E/C/F/TAF evalueret i et ublindt klinisk studie med én behandlingsarm hos 55 hiv 1-inficerede voksne med nyresygdom i slutstadiet (eGFR_{CG} < 15 ml/min) i kronisk hæmodialyse i mindst 6 måneder, inden de skiftede til E/C/F/TAF

fastdosis kombinationstablet. Patienterne var virologisk supprimerede (hiv 1-rna < 50 kopier/ml) i mindst 6 måneder, før de skiftede.

Gennemsnitsalderen var 48 år (interval: 23-64). Seksoghalvfjerds procent af patienterne var mænd, 82 % var sorte, og 18 % var hvide. Femten procent af patienterne identificerede sig som af spansk/latinsk herkomst. Det gennemsnitlige CD4+ celletal ved *baseline* var 545 celler/mm³ (interval: 205-1.473). Ved uge 48 havde 81,8 % (45/55 patienter) stadig hiv 1-rna < 50 kopier/ml, efter de var skiftet til E/C/F/TAF. Der var ingen klinisk signifikante ændringer i fastende laboratorieprøver for lipider hos patienter, som skiftede.

Patienter med samtidig infektion med hiv og HBV

Sikkerheden og virkningen af E/C/F/TAF blev evalueret i det ublindede studie GS-US-292-1249 hos voksne patienter med samtidig infektion med hiv-1 og kronisk hepatitis B. 69 ud af de 72 patienter havde tidligere fået TDF-baseret antiretroviral behandling. Ved starten af behandlingen med E/C/F/TAF havde 72 patienter været hiv-supprimerede (hiv 1-rna < 50 kopier/ml) i mindst 6 måneder med eller uden suppression af HBV dna, og de havde kompenseret leverfunktion.

Gennemsnitsalderen var 50 år (interval: 28-67), 92 % af patienterne var mænd, 69 % var hvide, 18 % var sorte, og 10 % var asiater. Det gennemsnitlige CD4+ celletal ved *baseline* var 636 celler/mm³ (interval: 263-1.498). 86 % af patienterne (62/72) var HBV-supprimerede (HBV dna < 29 IE/ml), og 42 % (30/72) var HBeAg-positive ved *baseline*.

Ud af de patienter, som var HBeAg-positive ved *baseline*, opnåede 1/30 (3,3 %) serokonvertering til anti-HBe ved uge 48. Ud af de patienter, som var HBsAg-positive ved *baseline*, opnåede 3/70 (4,3 %) serokonvertering til anti-HBs ved uge 48.

Ved uge 48 havde 92 % af patienterne (66/72) stadig hiv 1-rna < 50 kopier/ml efter skift til E/C/F/TAF. Den gennemsnitlige ændring i CD4+ celletal i forhold til *baseline* ved uge 48 var -2 celler/mm³. 92 % (66/72 patienter) havde HBV dna < 29 IE/ml ved brug af analyse, hvor manglende data = svigt ved uge 48. Ud af de 62 patienter, som var HBV-supprimerede ved *baseline*, forblev 59 supprimerede, og 3 havde manglende data. Ud af de 10 patienter, som ikke var supprimerede ved *baseline* (HBV dna ≥ 29 IE/ml), blev 7 supprimerede, 2 forblev detekterbare, og 1 havde manglende data. Normalisering af alanintransaminase (ALAT) blev opnået hos 40 % (4/10) af forsøgspersoner med ALAT over den øvre normalgrænse (ULN) ved *baseline*.

Der er begrænsede kliniske data vedrørende brugen af E/C/F/TAF hos patienter med samtidig infektion med hiv/HBV, som er behandlingsnaive.

Ændringer i målinger af knoglemineraltæthed

I studier hos behandlingsnaive voksne patienter var 144 ugers behandling med E/C/F/TAF forbundet med mindre reduktioner i knoglemineraltæthed (BMD [*bone mineral density*] sammenlignet med E/C/F/TDF, målt ved *dual-emission X-ray absorptiometry* (DXA)-analyse af hofte (gennemsnitlig ændring: -0,8 % *versus* -3,4 %, $p < 0,001$) og lænderyg (gennemsnitlig ændring: -0,9 % *versus* -3,0 %, $p < 0,001$).

Der blev set små forbedringer i BMD ved 48 uger efter skift til E/C/F/TAF sammenlignet med opretholdelse af regimet med tenofoviridisoproxilfumarat.

I studier med emtricitabin/rilpivirin/tenofovirafenamid hos virologisk supprimerede voksne patienter blev der i uge 96 efter skift til emtricitabin/rilpivirin/tenofovirafenamid set stigning i BMD for hofte sammenlignet med minimale ændringer ved fortsat behandling med FTC/RPV/TDF eller EFV/FTC/TDF (middelændring 1,6 % for emtricitabin/rilpivirin/tenofovirafenamid *versus* -0,6 % for FTC/RPV/TDF, $p < 0,001$; 1,8 % for emtricitabin/rilpivirin/tenofovirafenamid *versus* -0,6 % for EFV/FTC/TDF, $p < 0,001$) og for ryg (middelændring 2,0 % for emtricitabin/rilpivirin/tenofovirafenamid *versus* -0,3 % for FTC/RPV/TDF, $p < 0,001$; 1,7 % for emtricitabin/rilpivirin/tenofovirafenamid *versus* 0,1 % for EFV/FTC/TDF, $p < 0,001$).

Ændringer i målinger af nyrefunktionen

I studier hos behandlingsnaive voksne patienter var E/C/F/TAF forbundet med en mindre påvirkning af renale parametre (målt efter 144 ugers behandling som eGFR_{CG} og forholdet mellem protein og kreatinin i urinen [UPCR] og efter 96 ugers behandling som forholdet mellem albumin og kreatinin i urinen [UACR]) sammenlignet med E/C/F/TDF. I løbet af 144 ugers behandling seponerede ingen forsøgsdeltager E/C/F/TAF på grund af en behandlingsrelateret renal bivirkning, hvorimod 12 forsøgsdeltagere seponerede E/C/F/TDF ($p < 0,001$). I studier hos virologisk suppresserede voksne patienter var der gennem 96 ugers behandling minimale ændringer eller fald i albuminuri (UACR) hos patienter, der fik emtricitabin/rilpivirin/tenofovirafenamid, sammenlignet med stigninger i forhold til *baseline* hos patienter, der forblev på FTC/RPV/TDF eller EFV/FTC/TDF. Se også pkt. 4.4.

Pædiatrisk population

Regime med emtricitabin + tenofovirafenamid

I studiet GS-US-292-0106 blev virkningen, sikkerheden og farmakokinetikken af E/C/F/TAF fastdosis kombinationstablet evalueret i et studie af 50 hiv 1-inficerede, behandlingsnaive unge. Patienterne havde en gennemsnitlig alder på 15 år (interval 12-17), 56 % var kvinder, 12 % var asiater og 88 % var sorte. Ved *baseline* var median hiv 1-rna i plasma 4,7 log₁₀ kopier/ml, median CD4⁺ celletal var 456 celler/mm³ (interval 95 til 1.110) og median CD4⁺ var 23 % (interval 7-45). I alt havde 22 % hiv 1-rna i plasma ved *baseline* på > 100.000 kopier/ml.

92 % (46/50) opnåede hiv 1-rna < 50 kopier/ml ved 48 uger, hvilket er sammenligneligt med responsrater i studier af behandlingsnaive hiv 1-inficerede voksne. Der blev ikke detekteret nogen nyudvikling af resistens over for E/C/F/TAF til og med uge 48.

Regime med rilpivirin

Farmakokinetik, sikkerhed, tolerabilitet og virkning af en dosis en gang dagligt på 25 mg rilpivirin, i kombination med et investigatorvalgt BR med to NRTI'er, blev evalueret i studiet TMC278-C213, et åbent fase 2-studie med en enkelt arm af antiretroviral-naive hiv 1-inficerede pædiatriske patienter i alderen 12 til < 18 år, som vejede mindst 32 kg. Patienternes mediane varighed af eksponering var 63,5 uger.

36 patienter havde en median alder på 14,5 år, og 55,6 % var piger, 88,9 % var sorte og 11,1 % var asiater. Median hiv 1-rna i plasma ved *baseline* var 4,8 log₁₀ kopier/ml, og median CD4⁺ celletal ved *baseline* var 414 celler/mm³. Andelen af patienter med hiv 1-rna < 50 kopier/ml ved uge 48 (TLOVR) var 72,2 % (26/36). Den kombination af NRTI'er, der hyppigst blev anvendt sammen med rilpivirin, var FTC/TDF (24 forsøgspersoner [66,7 %]).

Andelen af respondere var højere for forsøgspersoner med en virusbelastning ved *baseline* ≤ 100.000 kopier/ml (78,6 %, 22/28) i forhold til dem med en virusbelastning ved *baseline* > 100.000 kopier/ml (50,0 %, 4/8). Andelen af virologiske svigt var 22,2 % (8/36).

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med emtricitabin/rilpivirin/tenofovirafenamid i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved behandlingen af human hiv 1-infektion (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Graviditet

Rilpivirin (en af komponenterne i Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viartis) i kombination med et baggrundsprogram evalueredes i studie TMC114HIV3015 hos 19 gravide kvinder i 2. og 3. trimester og postpartum. De farmakokinetiske data viser, at samlet eksponering (AUC) for rilpivirin som del af et antiretroviralt program var cirka 30 % lavere under graviditet sammenlignet med postpartum (6-12 uger). Det virologiske respons bevaredes generelt under hele studiet: Af de 12 patienter, som gennemførte studiet, havde 10 patienter suppression ved slutningen af studiet. Hos de andre 2 patienter sås der først en øget virusbelastning postpartum, og denne skyldtes i det mindste for 1 patients vedkommende formodet suboptimal compliance. Der forekom ingen overførsel fra mor

til barn hos nogen af de 10 spædbørn født af mødre, der gennemførte studiet, og for hvem hiv-status var tilgængelig. Rilpivirin var veltoleret under graviditet og postpartum. Der var ingen nye sikkerhedsfund i forhold til den kendte sikkerhedsprofil for rilpivirin hos hiv 1-inficerede voksne (se pkt. 4.4 og 5.2).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viartis: Eksponeringer for emtricitabin og tenofovir alafenamid var bioækvivalente ved sammenligning af én 200/25/25 mg Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viartis filmovertrukket tablet med en fastdosis kombinationstablet med elvitegravir/cobicistat/emtricitabin/tenofovir alafenamid (150/150/200/10 mg) efter en enkeltdosis administration til raske forsøgspersoner (n = 82), der havde spist. Eksponeringer for rilpivirin var bioækvivalente ved sammenligning af 200/25/25 mg tablet emtricitabin/rilpivirin/tenofovir alafenamid med én filmovertrukket tablet med 25 mg rilpivirin (som hydrochlorid) efter enkeltdosis administration til raske forsøgspersoner (n = 95), der havde spist.

Emtricitabin absorberes hurtigt og i omfattende grad efter oral administration med maksimale plasmakoncentrationer 1 til 2 timer efter dosering. Efter flere doser med oral administration af emtricitabin til 20 hiv 1-inficerede forsøgspersoner var (gennemsnitlig $\pm$ SD) AUC (areal under kurven) for plasmakoncentration/tid over et doseringsinterval på 24 timer $10,0 \pm 3,1 \text{ } \mu\text{g/ml}$. Den gennemsnitlige *steady-state* minimale plasmakoncentration 24 timer efter dosering var lig med eller større end den gennemsnitlige *in vitro* IC₉₀-værdi for anti-hiv 1-aktivitet. Den absolutte biotilgængelighed af emtricitabin fra hårde kapsler med 200 mg blev estimeret til at være 93 %. Den systemiske eksponering for emtricitabin var ikke påvirket, når emtricitabin blev administreret sammen med mad.

Efter oral administration opnås den højeste plasmakoncentration af rilpivirin generelt inden for 4 til 5 timer. Den absolutte biotilgængelighed af rilpivirin kendes ikke. I forhold til fastende tilstand førte administration af Emtricitabin/rilpivirin/tenofovir alafenamid sammen med mad hos raske, voksne forsøgspersoner til en øget eksponering for rilpivirin (AUC) på 13-72 %.

Tenofovir alafenamid absorberes hurtigt efter oral administration med maksimale plasmakoncentrationer 15-45 timer efter dosering. I forhold til fastende tilstand førte administration af Emtricitabin/rilpivirin/tenofovir alafenamid sammen med mad hos raske, voksne forsøgspersoner til en øget eksponering for tenofovir alafenamid (AUC) på 45-53 %.

Det anbefales, at Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viartis indtages sammen med mad.

Fordeling

Emtricitabins binding *in vitro* til humane plasmaproteiner var < 4 % og uafhængig af koncentrationen i intervallet 0,02-200 $\mu\text{g/ml}$.

Rilpivirins binding *in vitro* til humane plasmaproteiner er cirka 99,7 %, primært til albumin.

Tenofovirs binding *in vitro* til humane plasmaproteiner var < 0,7 % og er uafhængig af koncentrationen i intervallet 0,01-25 $\mu\text{g/ml}$. Tenofovir alafenamids binding *ex vivo* til humane plasmaproteiner i prøver indsamlet under kliniske studier var cirka 80 %.

Biotransformation

Emtricitabins biotransformation omfatter oxidation af thioldelen, hvorved der dannes 3'-sulfoxid-diastereomerer (cirka 9 % af dosen) og konjugering med glucuronsyre til at danne 2'-O-glucuronid (cirka 4 % af dosen). Emtricitabin hæmmede ikke lægemiddelmetabolisme *in vitro* medieret af nogen af de større humane CYP-isoformer, der er involveret i lægemiddelbiotransformation. Desuden

hæmmede emtricitabin ikke uridine-5'-diphosphoglucuronyltransferase (UGT), det enzym, der er ansvarligt for glucuronidation.

Eksperimenter *in vitro* indikerer, at rilpivirinhydrochlorid primært undergår oxidativ metabolisme medieret af CYP3A-systemet.

Metabolisme er en større eliminationsvej for tenofoviralfenamid hos mennesker. Således metaboliseres > 80 % af en oral dosis. *In vitro*-studier har vist, at tenofoviralfenamid metaboliseres til tenofovir (primær metabolit) af cathepsin A i PBMC'er (herunder lymfocytter og andre hiv-målceller) og makrofager og af carboxylesterase-1 i hepatocytter. *In vivo* hydrolyseres tenofoviralfenamid i cellerne, hvorved der dannes tenofovir (primær metabolit), som fosforileres til den aktive metabolit tenofovirdiphosphat. I kliniske studier hos mennesker resulterede en 10 mg oral dosis af tenofoviralfenamid givet sammen med emtricitabin, cobicistat og elvitegravir, i tenofovirdiphosphatkonzentrationer > 4 gange højere i PBMC'er og > 90 % lavere koncentrationer af tenofovir i plasma sammenlignet med en 245 mg oral dosis af tenofovirdisoproxil (som fumarat) givet sammen med emtricitabin, cobicistat og elvitegravir.

In vitro metaboliseres tenofoviralfenamid ikke af CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 eller CYP2D6. Tenofoviralfenamid metaboliseres kun minimalt af CYP3A4. Ved samtidig administration af et teststof, den moderate CYP3A-induktor efavirenz, var eksponeringen af tenofoviralfenamid ikke påvirket signifikant. Efter administration af tenofoviralfenamid viste plasma [¹⁴C]-radioaktivitet en tidsafhængig profil med tenofoviralfenamid som det hyppigste stof i de første par timer og urinsyre i den resterende periode.

Elimination

Emtricitabin udskilles primært gennem nyrerne med komplet genfindning af dosis opnået i urin (ca. 86 %) og fæces (ca. 14 %). 13 % af emtricitabindosen blev genfundet i urinen som tre metabolitter. Emtricitabins systemiske clearance var i gennemsnit 307 ml/min. Efter oral administration er emtricitabins eliminationshalveringstid ca. 10 timer.

Rilpivirins terminale eliminationshalveringstid er ca. 45 timer. Efter enkeltdosis oral administration af [¹⁴C]-rilpivirin kunne i gennemsnit hhv. 85 % og 6,1 % af radioaktiviteten genfindes i fæces og urin. I fæces udgjorde uændret rilpivirin i gennemsnit 25 % af den administrerede dosis. Der blev kun påvist spormængder af uændret rilpivirin (< 1 % af dosis) i urin.

Renal udskillelse af intakt tenofoviralfenamid er en mindre metaboliseringsvej med < 1 % af dosen elimineret i urinen. Tenofoviralfenamid elimineres primært efter metabolisme til tenofovir. Tenofovir elimineres renalt, både ved glomerulær filtration og aktiv tubulær sekretion.

Farmakokinetik hos særlige populationer

Alder, køn og etnicitet

Der er ikke blevet identificeret klinisk relevante farmakokinetiske forskelle på grund af alder, køn eller etnicitet for emtricitabin, rilpivirin eller tenofoviralfenamid.

Pædiatrisk population

Rilpivirins farmakokinetik hos antiretroviral-naive hiv 1-inficerede pædiatriske patienter i alderen 12 til < 18 år, som fik 25 mg rilpivirin en gang dagligt, kunne sammenlignes med den for behandlingsnaive hiv 1-inficerede voksne, som fik 25 mg rilpivirin en gang dagligt. Legemsvægten påvirkede ikke rilpivirins farmakokinetik hos pædiatriske patienter i studiet C213 (33 til 93 kg), svarende til det, der observeredes hos voksne. Rilpivirins farmakokinetik hos pædiatriske patienter < 12 år er ved at blive undersøgt.

Eksponeringer for emtricitabin og tenofoviralfenamid givet sammen med elvitegravir + cobicistat, som blev opnået for 24 pædiatriske patienter i alderen 12 til < 18 år, svarede til eksponeringer, som blev opnået hos behandlingsnaive voksne patienter (tabel 6).

Tabel 6: Farmakokinetik for emtricitabin og tenofoviralfenamid hos antiretroviral-naive unge og voksne

	Unge			Voksne		
	Emtricitab + tenofoviralfenamid			Emtricitab + tenofoviralfenamid		
	FTC _a	TAF _b	TFV _b	FTC _a	TAF _c	TFV _c
AUC _{tau} (ng•t/ml)	14.424,4 (23,9)	242,8 (57,8)	275,8 (18,4)	11.714,1 (16,6)	206,4 (71,8)	292,6 (27,4)
C _{max} (ng/ml)	2.265,0 (22,5)	121,7 (46,2)	14,6 (20,0)	2.056,3 (20,2)	162,2 (51,1)	15,2 (26,1)
C _{tau} (ng/ml)	102,4 (38,9) ^b	I/R	10,0 (19,6)	95,2 (46,7)	I/R	10,6 (28,5)

FTC = emtricitabin; TAF = tenofoviralfenamid; TFV = tenofovir, I/R = ikke relevant

Data vises som gennemsnit (% CV).

a n = 24 unge (GS-US-292-0106), n = 19 voksne (GS-US-292-0102).

b n = 23 unge (GS-US-292-0106, populationsfarmakokinetisk analyse).

c n = 539 (TAF) eller 841 (TFV) voksne (GS-US-292-0111 og GS-US-292-0104, populationsfarmakokinetisk analyse).

Nedsat nyrefunktion

Der blev ikke observeret nogen klinisk relevante forskelle i farmakokinetikken for tenofoviralfenamid eller tenofovir hos raske personer og hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (estimeret CrCl $\geq$ 15 ml/min og < 30 ml/min) i et fase 1-studie af tenofoviralfenamid. I et separat fase 1-studie udelukkende med emtricitabin var gennemsnitlig systemisk eksponering for emtricitabin højere hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (estimeret CrCl < 30 ml/min) (33,7 $\mu\text{g}\cdot\text{time}/\text{ml}$) end hos forsøgspersoner med normal nyrefunktion (11,8 $\mu\text{g}\cdot\text{time}/\text{ml}$). Sikkerheden af emtricitabin + tenofoviralfenamid er ikke klarlagt hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (estimeret CrCl $\geq$ 15 ml/min og < 30 ml/min).

Eksponering for emtricitabin og tenofovir hos 12 patienter med nyresygdom i slutstadiet (estimeret CrCl < 15 ml/min) i kronisk hæmodialyse, som fik emtricitabin + tenofoviralfenamid i kombination med elvitegravir + cobicistat som en fastdosis kombinationstablet (E/C/F/TAF) i studie GS-US-292-1825, var signifikant højere end hos patienter med normal nyrefunktion. Der blev ikke observeret nogen klinisk relevante forskelle i farmakokinetikken for tenofoviralfenamid hos patienter med nyresygdom i slutstadiet i kronisk hæmodialyse sammenlignet med hos patienter med normal nyrefunktion. Der identificeredes ingen nye sikkerhedsproblemer hos patienter med nyresygdom i slutstadiet i kronisk hæmodialyse, som fik emtricitabin + tenofoviralfenamid sammen med elvitegravir + cobicistat som en fastdosis kombinationstablet (se pkt. 4.8).

Der foreligger ingen farmakokinetiske data om emtricitabin eller tenofoviralfenamid hos patienter med nyresygdom i slutstadiet (estimeret CrCl < 15 ml/min), som ikke er i kronisk hæmodialyse. Sikkerheden af emtricitabin og tenofoviralfenamid er ikke klarlagt hos disse patienter.

Rilpivirins farmakokinetik er ikke blevet undersøgt hos patienter med nyreinsufficiens. Renal elimination af rilpivirin er ubetydelig. Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion eller nyresygdom i sidste stadie kan plasmakoncentrationer være forhøjede på grund af ændret absorption, distribution og/eller metabolisme af lægemidler som følge af renal dysfunktion. Da rilpivirin i høj grad er bundet til plasmaproteiner, er det usandsynligt, at det i signifikant grad vil fjernes ved hæmodialyse eller peritonealdialyse (se pkt. 4.9).

Nedsat leverfunktion

Emtricitabins farmakokinetik er ikke undersøgt hos patienter med forskellige grader af leverinsufficiens. Imidlertid metaboliseres emtricitabin ikke signifikant af leverenzymen, så påvirkningen af nedsat leverfunktion bør være begrænset.

Rilpivirinhydrochlorid metaboliseres og elimineres primært i leveren. I et studie, der sammenlignede 8 patienter med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse A) med 8 matchede kontroller og 8 patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse B) med 8 matchede kontroller, var flerdosis eksponering for rilpivirin 47 % højere hos patienter med let nedsat leverfunktion og 5 % højere hos patienter med moderat nedsat leverfunktion. Det kan dog ikke udelukkes, at eksponering

for farmakologisk aktiv, ubundet rilpivirin øges markant ved moderat nedsat funktion. Rilpivirin er ikke blevet undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse C) (se pkt. 4.2).

Der blev ikke observeret klinisk relevante ændringer i farmakokinetikken for tenofoviralfenamid eller dets metabolit tenofovir hos patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion. Den totale plasmakoncentration af tenofoviralfenamid og tenofovir var lavere hos patienter med svært nedsat leverfunktion end hos personer med normal leverfunktion. Når der korrigeres for proteinbinding, er plasmakoncentrationer af ubundet (frit) tenofoviralfenamid sammenlignelige ved svært nedsat leverfunktion og normal leverfunktion.

Samtidig infektion med hepatitis B- og/eller hepatitis C-virus

Emtricitabins, rilpivirins og tenofoviralfenamids farmakokinetik er ikke blevet fuldt evalueret hos patienter med samtidig infektion med hepatitis B- og/eller hepatitis C-virus.

Graviditet og postpartum

Efter indtagelse af rilpivirin 25 mg én gang dagligt som del af et antiretroviralt program var den samlede eksponering for rilpivirin lavere under graviditet (ens for 2. og 3. trimester) sammenlignet med postpartum. Faldet i den ubundne frie fraktion ved eksponering for rilpivirin (dvs. aktiv) under graviditet sammenlignet med postpartum var mindre udtalt end for samlet eksponering for rilpivirin.

Hos kvinder, der fik rilpivirin 25 mg én gang dagligt i 2. trimester af graviditeten, var de intraindividuelle gennemsnitlige C_{max} , AUC_{24h} og C_{min} værdier for total rilpivirin henholdsvis 21 %, 29 % og 35 % lavere sammenlignet med postpartum. I 3. graviditetstrimester var C_{max} , AUC_{24h} og C_{min} værdierne henholdsvis 20 %, 31 % og 42 % lavere sammenlignet med postpartum.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data for emtricitabin viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogent potentiale samt reproduktions- og udviklingstoksicitet.

Non-kliniske data for rilpivirinhydrochlorid viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogent potentiale samt reproduktions- og udviklingstoksicitet. Der blev observeret levertoksicitet forbundet med leverenzyminduktion hos gnavere. Hos hunde blev der set kolestaselignende virkninger.

Karcinogenicitetsforsøg med rilpivirin hos mus og rotter afslørede et tumorigent potentiale specifikt for disse arter, men det anses som uden relevans for mennesker.

Non-kliniske forsøg med tenofoviralfenamid hos rotter og hunde viste, at knogler og nyrer var de primære målorganer for toksicitet. Knogletoksicitet blev observeret som nedsat knoglemineraltæthed hos rotter og hunde ved eksponeringer for tenofovir, der var mindst fire gange større, end hvad der forventes efter administration af emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid. En minimal infiltration af histiocytter var til stede i øjet på hunde ved eksponeringer over for hhv. tenofoviralfenamid og tenofovir, der var ca. 4 og 17 gange større, end hvad der forventes efter administration af emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid.

Tenofoviralfenamid var ikke mutagent eller klastogent i konventionelle genotoksicitets-assays.

Da der er en lavere eksponering for tenofovir hos rotter og mus efter administration af tenofoviralfenamid sammenlignet med tenofoviridisoproxilfumarat, blev der kun udført karcinogenicitetsstudier og et peri-postnalt studie hos rotter med tenofoviridisoproxilfumarat. Ingen speciel risiko for mennesker blev vist i konventionelle studier af karcinogenicitet og reproduktions- og udviklingstoksicitet. Studier af reproduktionstoksicitet udført hos rotter og kaniner viste ingen virkninger hverken på parrings-, fertilitets-, graviditets- eller fosterparametre.

Tenofoviridisoproxilfumarat reducerede imidlertid afkommets levedygtighed og vægt i peri-postnatale toksicitetsstudier ved doser, der var toksiske for moderen.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletter

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Croscarmellosenatrium
Magnesiumstearat
Povidon (K-30)
Majsstivelse
Lactosemonohydrat

Filmovertræk

Poly(vinylalkohol)
Calciumcarbonat
Macrogol (MW 3350)
Talcum

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år

Beholder med 30 filmovertrukne tabletter:
Der foreslås en holdbarhed på 60 dage efter første åbning af beholderen.

Beholder med 90 filmovertrukne tabletter:
Der foreslås en holdbarhed på 90 dage efter første åbning af beholderen.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Blisterpakninger bestående af OPA/aluminium/PE + tørremiddel + HDPE-belægning – aluminium/PE.
Blisterkort placeres i en udvendig papkarton.

HDPE-beholderpakning (højdensitets-polyethylen) (primær pakning) består af en rund, hvid, uigennemsigtig HDPE-beholder med bred munding og et hvidt, uigennemsigtigt børnesikret låg af polypropylen (PP) med induktionsforsegling af aluminium sammen med et tørremiddel.

Blister: 30 og 90 filmovertrukne tabletter.
Enkeltosisblister (BUD): 30 × 1 og 90 × 1 filmovertrukne tabletter.
Beholdere: 30 og 90 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15
DUBLIN
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/25/1966/001

EU/1/25/1966/002

EU/1/25/1966/003

EU/1/25/1966/004

EU/1/25/1966/005

EU/1/25/1966/006

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 19. august 2025

Dato for seneste fornyelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig for batchfrigivelse

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1, Komárom, 2900,
Ungarn

Viatriis Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe,
Benzstrasse 1, Bad Homburg v. d. Hoehe, Hessen, 61352,
Tyskland

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ETIKETTERING PÅ KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viatris 200 mg/25 mg/25 mg filmovertukne tabletter
emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertukken tablet indeholder 200 mg emtricitabin, rilpivirinhydrochlorid svarende til 25 mg rilpivirin samt tenofoviralfenamidfumarat svarende til 25 mg tenofoviralfenamid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose (som monohydrat). Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Blister:
30 filmovertukne tabletter.
90 filmovertukne tabletter.

Enkelt dosisblister (BUD):
30 × 1 filmovertukne tabletter
90 × 1 filmovertukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15
DUBLIN
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/25/1966/001
EU/1/25/1966/002
EU/1/25/1966/003
EU/1/25/1966/004

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viartis

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER OG ENKELTDOSISBLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viartis 200 mg/25 mg/25 mg fillovertrukne tabletter
emtricitabin/rilpivirin/tenofovir alafenamid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Viartis Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

[For BUD]

Oral anvendelse

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

ETIKETTERING PÅ BEHOLDERKARTON OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viatris 200 mg/25 mg/25 mg **filmovertukne** tabletter
emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 20 mg emtricitabin, rilpivirinhydrochlorid svarende til 25 mg rilpivirin og tenofoviralfenamidfumarat svarende til 25 mg tenofoviralfenamid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose (som monohydrat). Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Beholdere:

30 **filmovertukne** tabletter.

90 **filmovertukne** tabletter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

[Til etikettering på den indre emballage]

Beholdere med 30 filmovertrukne tabletter:

Der foreslås en holdbarhed på 60 dage efter første åbning af beholderen.

Beholdere med 90 filmovertrukne tabletter:

Der foreslås en holdbarhed på 90 dage efter første åbning af beholderen.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15
DUBLIN
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/25/1966/005

EU/1/25/1966/006

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viartis

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viatris 200 mg/25 mg/25 mg filmovertrukne tabletter

emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralafenamid

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viatris
3. Sådan skal du tage Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viatris
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viatris er et antiviralt lægemiddel, som bruges til at behandle infektion med **humant immundefektvirus (hiv)**. Det er en enkelt tablet, som indeholder en kombination af tre aktive stoffer: **emtricitabin, rilpivirin og tenofoviralafenamid**. Hvert af disse aktive stoffer virker ved at påvirke et enzym, som kaldes ”revers transcriptase”, der er vigtigt for, at hiv 1-virus kan formere sig.

Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viatris nedsætter mængden af hiv i din krop. Dette vil forbedre dit immunforsvar og nedsætte risikoen for at du udvikler sygdomme forbundet med hiv-infektionen.

Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viatris bruges til voksne og unge i alderen 12 år og ældre, der vejer mindst 35 kg.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viatris

Tag ikke Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viatris

- Hvis du er allergisk over for emtricitabin, rilpivirin, tenofoviralafenamid eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).

- **Hvis du for tiden tager nogen af følgende lægemidler:**
 - **carbamazepin, oxcarbazepin, phenobarbital og phenytoin** (anvendes til at behandle epilepsi og forebygge krampeanfald)
 - **rifabutin, rifampicin og rifapentin** (anvendes til at behandle visse bakterieinfektioner som f.eks. tuberkulose)
 - **omeprazol, dextansoprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol og esomeprazol** (anvendes til at forebygge og behandle mavesår, halsbrand og opstød)
 - **dexamethason** (et kortikosteroid-lægemiddel, som anvendes til at behandle betændelse og undertrykke immunforsvaret), hvis det indtages gennem munden eller indsprøjtes (undtagen hvis behandlingen kun består af en enkelt dosis)
 - **produkter, der indeholder perikon** (*Hypericum perforatum*) (et naturlægemiddel, der anvendes til depression og angst)

→ Hvis dette gælder for dig, **må du ikke tage Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viatris. Fortæl det omgående til din læge.**

Advarsler og forsigtighedsregler

Du skal fortsætte med at være under lægens opsyn, mens du tager Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viatris.

Dette lægemiddel helbreder ikke hiv-infektionen. Mens du tager Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viatris, kan du stadig udvikle infektioner eller andre sygdomme, der er forbundet med hiv-infektion.

Kontakt lægen, før du tager Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viatris:

- **Hvis du har leverproblemer, eller hvis du tidligere har haft en leversygdom, herunder hepatitis (gulsot).** Patienter med leversygdom, inklusiv kronisk hepatitis B eller C, som behandles med antiretrovirale midler, har en forhøjet risiko for alvorlige og potentielt livstruende bivirkninger i leveren. Hvis du har en hepatitis B-infektion, vil din læge nøje overveje, hvilken behandling der er den bedste for dig.
- **Hvis du har en hepatitis B-infektion,** kan leverproblemerne blive værre, efter du holder op med at tage Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viatris. Det er vigtigt ikke at holde op med at tage dette lægemiddel uden at tale med lægen: se punkt 3, *Hold ikke op med at tage Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viatris.*
- Hvis du tager lægemidler, der kan medføre livstruende uregelmæssigt hjerteslag (*Torsades de Pointes*).
- **Hvis du har haft nyresygdom, eller hvis prøver har vist problemer med dine nyrer.** Ved påbegyndelse af og under behandling med Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viatris kan din læge bestille blodprøver for at overvåge, hvordan dine nyrer virker.

Mens du tager Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viatris

Når du begynder med at tage Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viatris, skal du holde øje med:

- **Tegn på betændelse eller infektion**
- **Ledsmerter, stivhed eller knogleproblemer**

→ Hvis du bemærker nogle af disse symptomer, skal du straks fortælle det til lægen. Se punkt 4, *Bivirkninger*, for yderligere oplysninger.

Der er en mulighed for, at du kan opleve nyreproblemer, når du tager dette lægemiddel over længere tid (se *Advarsler og forsigtighedsregler*).

Børn og unge

Dette lægemiddel må ikke gives til børn i alderen 11 år eller derunder eller børn, som vejer under 35 kg. Anvendelsen af Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viatris til børn i alderen 11 år eller derunder, eller som vejer under 35 kg, er endnu ikke undersøgt.

Brug af andre lægemidler sammen med Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viatris

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viatris kan påvirke eller blive påvirket af andre lægemidler. Som et resultat heraf kan mængden af Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viatris eller andre lægemidler i dit blod blive påvirket. Dette kan forhindre, at dit lægemiddel virker korrekt, eller det kan gøre bivirkninger værre. I nogle tilfælde kan det være nødvendigt, at lægen justerer din dosis eller kontrollerer dit blod.

Lægemidler, der aldrig må tages sammen med Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viatris:

- **carbamazepin, oxcarbazepin, phenobarbital og phenytoin** (anvendes til at behandle epilepsi og forebygge krampeanfald)
- **rifabutin, rifampicin og rifapentin** (anvendes til at behandle visse bakterieinfektioner som f.eks. tuberkulose)
- **omeprazol, dextlansoprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol og esomeprazol** (anvendes til at forebygge og behandle mavesår, halsbrand og opstød)
- **dexamethason** (et kortikosteroid-lægemiddel, som anvendes til at behandle betændelse og undertrykke immunforsvaret), hvis det indtages gennem munden eller indsprøjtes (undtagen hvis behandlingen kun består af en enkelt dosis)
- **produkter, der indeholder perikon** (*Hypericum perforatum*) (et naturlægemiddel, der anvendes til depression og angst)

→ Hvis du tager nogen af disse lægemidler, **må du ikke tage Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viatris. Fortæl det straks til lægen.**

Andre former for lægemidler:

Kontakt lægen, hvis du tager:

- **Ethvert lægemiddel, der anvendes til behandling af hiv**
 - **Ethvert lægemiddel, som indeholder:**
 - tenofoviralafenamid
 - tenofovirdisoproxil
 - lamivudin
 - adefovirdipivoxil
 - **Antibiotika, der anvendes til at behandle bakterieinfektioner, som indeholder:**
 - clarithromycin
 - erythromycin
- Disse lægemidler kan øge mængden af rilpivirin og tenofoviralafenamid (indholdsstoffer i Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viatris) i dit blod. Din læge vil give dig et andet lægemiddel.

- **Antimykotika, der anvendes til at behandle svampeinfektioner:**

- ketoconazol
- fluconazol
- itraconazol
- posaconazol
- voriconazol

Disse lægemidler kan øge mængden af rilpivirin og tenofovir alafenamid (indholdsstoffer i Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viartis) i dit blod. Din læge vil give dig et andet lægemiddel.

- **Lægemidler mod mavesår, halsbrand og sure opstød** som f.eks.:

- **syreneutraliserende midler** (aluminium-/magnesiumhydroxid eller calciumcarbonat)
- **H₂-antagonister** (famotidin, cimetidin, nizatidin eller ranitidin)

Disse lægemidler kan mindske mængden af rilpivirin (et indholdsstof i Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viartis) i dit blod. Hvis du tager et af disse lægemidler, vil din læge enten give dig et andet lægemiddel eller forklare, hvordan og hvornår du skal tage det pågældende lægemiddel:

- **Hvis du tager et syreneutraliserende middel**, skal du tage det mindst 2 timer før eller mindst 4 timer efter Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viartis.
- **Hvis du tager en H₂-antagonist**, skal du tage den mindst 12 timer før eller mindst 4 timer efter Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viartis. H₂-antagonister må kun tages en gang om dagen, hvis du tager Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viartis. H₂-antagonister må ikke tages i en behandlingsplan med to daglige doser. Tal med lægen om en alternativ doseringsform (se *Sådan skal du tage Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viartis*).

- **Ciclosporin**, et lægemiddel der anvendes til at reducere styrken af kroppens immunsystem: Dette lægemiddel kan øge mængden af rilpivirin og tenofovir alafenamid (indholdsstoffer i Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viartis) i dit blod. Din læge vil give dig et andet lægemiddel.

- **Metadon**, et lægemiddel der bruges til at behandle afhængighed af opiater, da det kan være nødvendigt for din læge at ændre metadondosis.

- **Dabigatranetexilat**, et lægemiddel der bruges til at behandle hjertelidelser, da det kan være nødvendigt for din læge at overvåge niveauerne af dette lægemiddel i dit blod.

→ **Fortæl altid lægen, hvis du tager nogen af disse lægemidler.** Afbryd ikke behandlingen uden først at kontakte din læge.

Graviditet og amning

- Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel.
- **Anvend effektiv prævention**, mens du tager Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viartis.

Spørg din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager nogen form for lægemiddel under graviditet.

Hvis du har taget Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viartis under graviditeten, kan lægen anmode om regelmæssige blodprøver og andre prøver for at overvåge, hvordan barnet udvikler sig. Hos børn, hvis mødre tog nucleosid-revers transkriptasehæmmere (NRTI'er) under graviditeten, opvejede fordelene ved beskyttelse mod hiv risikoen for bivirkninger.

De må ikke amme, mens du er i behandling med Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viatris. Det skyldes, at nogle af de aktive stoffer i dette lægemiddel udskilles i modermælken.

Amning anbefales ikke hos kvinder, der er hiv-positive, da hiv-infektion kan overføres til barnet gennem modermælken.

Hvis du ammer eller påtænker at amme, **bør du drøfte det med lægen hurtigst muligt.**

Trafik- og arbejdssikkerhed

Undlad at føre motorkøretøj og betjene maskiner, hvis du bliver træt, søvnig eller svimmel, når du har taget dit lægemiddel.

Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viatris indeholder lactose og natrium

Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

→ Hvis noget af dette gælder for dig, **skal du kontakte lægen, før du tager Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viatris.**

3. Sådan skal du tage Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viatris

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den anbefalede dosis er:

Voksne: en tablet om dagen sammen med mad

Unge i alderen 12 år og ældre, som vejer mindst 35 kg: en tablet om dagen sammen med mad

Det er vigtigt at tage Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viatris med mad for at få de rette niveauer af det aktive stof i kroppen. En ernæringsdrik alene erstatter ikke mad.

Det anbefales, at tabletten ikke tygges, knuses eller deles på grund af den bitre smag.

Hvis du tager et syreneutraliserende middel, som f.eks. aluminiums-/magnesiumhydroxid eller calciumcarbonat, skal du tage det mindst 2 timer før eller mindst 4 timer efter Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viatris.

Hvis du tager en H₂-antagonist, som f.eks. famotidin, cimetidin, nizatidin eller ranitidin, skal du tage den mindst 12 timer før eller mindst 4 timer efter Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viatris. H₂-antagonister må kun tages en gang om dagen, hvis du tager Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viatris. H₂-antagonister må ikke tages to gange om dagen. Tal med lægen om en alternativ doseringsplan.

Hvis du er i dialyse, skal du tage din daglige dosis Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viatris, efter du har fuldført din dialyse.

Hvis du har taget for meget Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viartis

Hvis du ved et uheld tager mere end den anbefalede dosis Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viartis, kan du have større risiko for at få bivirkninger med dette lægemiddel (se punkt 4, *Bivirkninger*).

Kontakt straks lægen eller den nærmeste skadestue for at få råd. Tag tabletbeholderen med, så du let kan vise, hvad du har taget.

Hvis du har glemt at tage Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viartis

Det er vigtigt ikke at komme til at springe en dosis af Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viartis over.

Hvis du har glemt at tage en dosis:

- **Hvis du kommer i tanker om det inden for 12 timer** efter det tidspunkt, du normalt tager Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viartis på, skal du tage tabletten så hurtigt som muligt. Tag altid tabletten sammen med mad. Derefter tages den næste dosis som sædvanligt.
- **Hvis du kommer i tanker om det 12 timer eller længere** efter det tidspunkt, du normalt tager Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viartis på, skal du ikke tage den glemte dosis. Vent, og tag den næste dosis sammen med mad, til sædvanlig tid.

Hvis du kaster op mindre end 4 timer efter, at du har taget Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viartis, skal du tage en ny tablet sammen med mad. **Hvis du kaster op mere end 4 timer efter, at du har taget Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viartis**, er det ikke nødvendigt at tage en ny tablet før den sædvanlige planlagte tablet.

Hold ikke op med at tage Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viartis

Hold ikke op med at tage Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viartis uden at tale med din læge. Hvis du holder op med at tage Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viartis, kan det i alvorlig grad påvirke din reaktion på fremtidig behandling. Hvis Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viartis stoppes uanset årsagen, skal du tale med din læge, før du igen begynder at tage Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viartis tabletter.

Når du snart ikke har mere af Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viartis, skal du bede om mere fra lægen eller på apoteket. Dette er meget vigtigt, da virusmængden igen kan begynde at stige, hvis lægemidlet stoppes, selv i kort tid. Dette kan gøre det sværere at behandle sygdommen.

Hvis du har både hiv-infektion og hepatitis B, er det særlig vigtigt ikke at ophøre med behandlingen med Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viartis uden først at konsultere din læge. Det kan være nødvendigt at få taget blodprøver i flere måneder efter ophør med behandlingen. Hos nogle patienter med fremskreden leversygdom eller cirrose bør behandlingen ikke ophøre, fordi det kan medføre en forværring af din hepatitis, hvilket kan være livstruende.

→ Bemærk du nogle nye eller usædvanlige symptomer efter behandlingens ophør, **skal du omgående oplyse din læge herom**, især hvis det drejer sig om symptomer, som du normalt ville forbinde med hepatitis B-infektion.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Mulige bivirkninger: Fortæl det straks til lægen

- **Ethvert tegn på betændelse eller infektion.** Hos nogle patienter med fremskreden hiv-infektion (aids) og tidligere opportunistiske infektioner (infektioner, der forekommer hos personer med et svagt immunsystem) kan der forekomme tegn og symptomer på betændelse fra tidligere infektioner kort tid efter hiv-behandlingen startes. Det menes, at disse symptomer skyldes en forbedring af kroppens immunreaktion, hvilket gør kroppen i stand til at bekæmpe infektioner, der kan have været til stede uden nogen tydelige symptomer.
- **Autoimmunsygdomme**, når immunsystemet angriber sundt kropsvæv, kan også opstå, efter du begynder at tage lægemidler for hiv-infektion. Autoimmunsygdomme kan opstå mange måneder efter behandlingsstart. Vær opmærksom på symptomer på infektion eller andre symptomer, såsom:
 - muskelsvaghed
 - svaghed, der begynder i hænder og fødder og bevæger sig op mod selve kroppen
 - hjertebanken, rysten eller hyperaktivitet.

→ Hvis du bemærker disse eller andre symptomer på betændelse eller infektion, skal du straks fortælle det til din læge.

Meget almindelige bivirkninger

(kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- besvær med at falde i søvn
- hovedpine
- svimmelhed
- kvalme

Test kan også vise:

- forhøjede niveauer af kolesterol og/eller pankreatisk amylase (et fordøjelsesenzym) i blodet
- forhøjede niveauer af leverenzymet i blodet

Almindelige bivirkninger

(kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- nedsat appetit
- depression
- unormale drømme
- søvnforstyrrelser
- sænket stemningsleje
- træthedsfornemmelse (*døsighed*)
- træthed
- mavesmerter eller ubehag
- opkastning
- føle sig oppustet
- mundtørhed
- afgang af tarmluft (*flatulens*)
- diarré
- udslæt

Test kan også vise:

- et lavt antal hvide blodlegemer (et nedsat antal hvide blodlegemer kan gøre dig mere modtagelig for infektioner)
- et lavt antal blodplader (en type blodlegemer, der er med til at få blodet til at størkne)
- nedsat hæmoglobin i blodet
- øget antal fedtsyrer (*triglycerider*), bilirubin eller lipase i blodet

Ikke almindelige bivirkninger

(kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- tegn eller symptomer på betændelse eller infektion
- lavt antal røde blodlegemer (*anæmi*)
- alvorlige hudreaktioner, herunder udslæt, sammen med feber, hævelser og leverproblemer
- problemer med fordøjelsen, som resulterer i ubehag efter måltider
- hævelse af ansigt, læber, tunge eller svælg (*angioødem*)
- kløe (*pruritus*)
- nældefeber (*urticaria*)
- ledsmerter (*artralgi*)

→ Hvis nogle af bivirkningerne bliver alvorlige, skal du fortælle det til lægen.

Andre bivirkninger, der kan ses under hiv-behandling

Hyppigheden af de følgende bivirkninger er ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

- **Knogleproblemer.** Nogle patienter, der tager antiretrovirale kombinationslægemidler, såsom Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viartis, kan udvikle en knoglesygdom, der kaldes *osteonekrose* (knoglevævsdød forårsaget af manglende blodforsyning til knoglerne). Indtagelse af denne type lægemiddel i lang tid, indtagelse af binyrebarkhormoner, indtagelse af alkohol, et meget svagt immunsystem og overvægt kan være nogle af de mange risikofaktorer for at udvikle denne sygdom. Tegn på osteonekrose er:
 - stivhed i led
 - smerter i led (især i hofter, knæ og skuldre)
 - bevægelsesbesvær

→ Hvis du bemærker nogle af disse symptomer, skal du fortælle det til lægen.

Under hiv-behandling kan der forekomme vægtstigning samt forhøjede niveauer af lipider og glukose i blodet. Dette er til dels forbundet med forbedret helbredstilstand og med livsstil, og for lipidernes vedkommende sommetider med selve hiv-lægemidlet. Lægen vil holde øje med disse ændringer.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og beholderen efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viatri indeholder:

- Aktive stoffer: emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralafenamid
- Øvrige indholdsstoffer: croscarmellosenatrium, magnesiumstearat, povidon (K-30), majsstivelse, lactosemonohydrat, poly(vinylalkohol), calciumcarbonat, macrogol (MW 3350), talkum og mikrokrySTALLinsk cellulose.

Udseende og pakningsstørrelser

Hvid til råhvid, fillovertrukken, kapselformet, bikonveks tablet, som måler 15 mm × 7 mm. Tabletten er præget med "T7" på den ene side og er blank på den anden side.

Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viatri fås i blisterpakninger med 30 og 90 fillovertrukne tabletter og i enkeltdosisblister (BUD) på 30 × 1 og 90 × 1 fillovertrukne tabletter.

Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Alafenamide Viatri fås i tabletbeholdere med 30 og 90 fillovertrukne tabletter. Hver tabletbeholder indeholder et silicagel-tørremiddel, der skal opbevares i tabletbeholderen for at hjælpe med at beskytte tabletterne. Silicagel-tørremidlet er i et separat brev eller en separat beholder og må ikke sluges.

Alle pakningsstørrelser er ikke nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Viatri Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15
DUBLIN
Irland

Fremstiller

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1, Komárom, 2900,
Ungarn

Viatri Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe,
Benzstrasse 1, Bad Homburg v. d. Hoehe, Hessen, 61352,
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

Viatri
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatri UAB
Tel: + 370 5 205 1288

България

Виатрис ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Viatri s CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

Danmark

Viatri s ApS

Tlf.: +45 28 11 69 32

Deutschland

Viatri s Healthcare GmbH

Tel: + 49 800 0700 800

Eesti

Viatri s OÜ

Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Viatri s Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

España

Viatri s Pharmaceuticals, S.L.

Tel: + 34 900 102 712

France

Viatri s Santé

Tél: + 33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Viatri s Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Viatri s Limited

Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Viatri s Italia S.r.l.

Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited

Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatri s SIA

Tel: +371 676 055 80

Magyarország

Viatri s Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland

Mylan BV

Tel: + 31 (0) 20 426 3300

Norge

Viatri s AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Viatri s Austria GmbH

Tel: + 43 1 86390

Polska

Viatri s Healthcare Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.

Tel: + 351 214 127 200

România

BGP Products SRL

Tel: + 40 372 579 000

Slovenija

Viatri s d.o.o.

Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatri s Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatri s Oy

Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatri s AB

Tel: + 46 (0)8 630 19 00

Denne indlægsseddel blev senest ændret.

De kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>