

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris 200 mg/25 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 200 mg εμτρισιταβίνη, υδροχλωρική ριλπιβιρίνη που ισοδυναμεί με 25 mg ριλπιβιρίνης και φουμαρική τενοφοβίρη αλαφεναμίδης που ισοδυναμεί με 25 mg τενοφοβίρης αλαφεναμίδης.

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Κάθε δισκίο περιέχει 185 mg λακτόζη (ως μονοϋδρική).

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Λευκό έως υπόλευκο, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο, αμφίκυρτο, τροποποιημένο σχήματος καψακίου δισκίο με λοξομημένο άκρο, διαστάσεων 15,30 mm x 7,15 mm που φέρει χαραγμένη την ένδειξη «T7» στη μία πλευρά του δισκίου και είναι κενό στην άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

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

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία πρέπει να ξεκινά από ιατρό με εμπειρία στο χειρισμό λοιμώξεων από τον ιό HIV.

Δοσολογία

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

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

Εάν ο ασθενής κάνει εμετό εντός 4 ωρών από τη λήψη του Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris, πρέπει να πάρει ένα άλλο δισκίο με τροφή. Εάν ο ασθενής κάνει εμετό σε διάστημα μεγαλύτερο από 4 ώρες από τη λήψη του Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide

Viatis, δεν χρειάζεται να πάρει άλλη δόση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος έως την επόμενη προγραμματισμένη δόση.

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatis σε ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatis σε ενήλικες και εφήβους (ηλικίας τουλάχιστον 12 ετών και σωματικού βάρους τουλάχιστον 35 kg) με εκτιμώμενη καθαρή κρεατινίνη (CrCl) $\geq 30 \text{ ml/min}$. Το Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatis θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς με CrCl που μειώνεται κάτω από τα 30 ml/min κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παράγραφο 5.2).

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

Το Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatis θα πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με εκτιμώμενη $\text{CrCl} \geq 15 \text{ ml/min}$ και $< 30 \text{ ml/min}$ ή $< 15 \text{ ml/min}$, οι οποίοι δεν υποβάλλονται σε χρόνια αιμοδιύλιση, καθώς η ασφάλεια του Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatis δεν έχει τεκμηριωθεί σε αυτούς τους πληθυσμούς.

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

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatis σε ασθενείς με ήπια (Child Pugh Κατηγορία A) ή μέτρια (Child Pugh Κατηγορία B) έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας. Το Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatis πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με μέτρια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας. Το Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatis δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (Child Pugh Κατηγορία C) συνεπώς, το Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatis δε συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatis σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών ή βάρους $< 35 \text{ kg}$, δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση.

Το Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatis πρέπει να λαμβάνεται από στόματος, μία φορά ημερησίως με τροφή (βλ. παράγραφο 5.2). Συνιστάται το επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο να μην μασάται, θρυμματίζεται ή διαχωρίζεται λόγω της πικρής γεύσης.

4.3 Αντενδείξεις

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

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

- καρβαμαζεπίνη, οξκαρβαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη και φαινοτοΐνη
- ριφαμπουτίνη, ριφαμπικίνη, ριφαπεντίνη
- ομεπραζόλη, εσομεπραζόλη, δεξλανσοπραζόλη, λανσοπραζόλη, παντοπραζόλη, ραμπεπραζόλη
- δεξαμεθαζόνη (από στόματος και παρεντερικές δόσεις), εκτός από τις περιπτώσεις που χορηγείται ως θεραπεία εφάπαξ δόσης
- St. John's wort (*Hypericum perforatum*/υπερικό το διάτρητο)

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιολογική αστοχία και ανάπτυξη αντοχής

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

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

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

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

Καρδιαγγειακή νόσος

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

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

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

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris σε ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό HIV-1 και τον ιό της ηπατίτιδας C (HCV) δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Η τενοφοβίρη αλαφεναμίδη είναι δραστική κατά του ιού της ηπατίτιδας Β (HBV). Η διακοπή της αγωγής με Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris σε ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό HIV και HBV μπορεί να συσχετισθεί με σοβαρές, οξείες εξάρσεις ηπατίτιδας. Ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό HIV και τον ιό HBV που διακόπτουν το Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris, πρέπει να παρακολουθούνται στενά με κλινικό και εργαστηριακό έλεγχο για τουλάχιστον αρκετούς μήνες μετά τη διακοπή της αγωγής.

Ηπατική νόσος

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris σε ασθενείς με σημαντικές υποκείμενες ηπατικές διαταραχές δεν έχουν τεκμηριωθεί.

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

Σωματικό βάρος και μεταβολικές παράμετροι

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

Μιτοχονδριακή δυσλειτουργία μετά από έκθεση *in utero*

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

Σύνδρομο Επανενεργοποίησης του Ανοσοποιητικού Συστήματος

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

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

Ευκαιριακές λοιμώξεις

Ασθενείς οι οποίοι ελάμβαναν Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris μπορεί να εξακολουθήσουν να αναπτύσσουν ευκαιριακές λοιμώξεις και άλλες επιπλοκές της HIV λοίμωξης και συνεπώς, πρέπει να παραμένουν υπό στενή ιατρική παρακολούθηση από ιατρούς με εμπειρία στη θεραπεία ασθενών με νόσους σχετιζόμενες με τον ιό HIV.

Οστεονέκρωση

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

Νεφροτοξικότητα

Αναφέρθηκαν περιπτώσεις νεφρικής δυσλειτουργίας μετά την κυκλοφορία, συμπεριλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας και της εγγύς νεφρικής σωληναριοπάθειας με τα προϊόντα που περιέχουν τενοφοβίρη αλαφεναμίδη. Δεν μπορεί να αποκλεισθεί δυνητικός κίνδυνος νεφροτοξικότητας που προκύπτει από χρόνια έκθεση σε χαμηλά επίπεδα τενοφοβίρης λόγω της δοσολογίας με τενοφοβίρη αλαφεναμίδη (βλ. παράγραφο 5.3). Συνιστάται η αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας σε όλους τους ασθενείς πριν ή κατά την έναρξη της θεραπείας με Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris, καθώς και η παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας σε όλους τους ασθενείς εφόσον κρίνεται κλινικά κατάλληλο. Στους ασθενείς που εμφανίζουν κλινικά σημαντικές μειώσεις στη νεφρική λειτουργία ή στοιχεία εγγύς νεφρικής σωληναριοπάθειας, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής του Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris.

Ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου σε χρόνια αιμοδιύλιση

Το Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris θα πρέπει γενικά να αποφεύγεται, αλλά μπορεί να χρησιμοποιηθεί με προσοχή σε ενήλικες με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (εκτιμώμενη CrCl < 15 ml/min) σε χρόνια αιμοδιύλιση εάν τα πιθανά οφέλη υπερτερούν των πιθανών κινδύνων (βλ. παράγραφο 4.2). Σε μια μελέτη με εμτρισιταβίνη + τενοφοβίρη αλαφεναμίδη σε συνδυασμό με ελβιτεγκραβίρη + κομπισιστάτη ως δισκίο συνδυασμού σταθερής δόσης (E/C/F/TAF) σε ενήλικες με HIV-1 λοίμωξη και νεφρική νόσο τελικού σταδίου (εκτιμώμενη CrCl < 15 ml/min) σε χρόνια αιμοδιύλιση, η αποτελεσματικότητα διατηρήθηκε έως τις 48 εβδομάδες, αλλά η έκθεση στην εμτρισιταβίνη ήταν σημαντικά υψηλότερη σε σχέση με τους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική

λειτουργία. Παρότι δεν εντοπίστηκαν νέα ζητήματα ασφάλειας, οι επιπτώσεις της αυξημένης έκθεσης στην εμτρισιταβίνη παραμένουν αβέβαιες (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.2).

Κύηση

Χαμηλότερες εκθέσεις της ριλπιβιρίνης παρατηρήθηκαν όταν η ριλπιβιρίνη 25 mg μία φορά ημερησίως ελήφθη κατά τη διάρκεια της κύησης. Στις μελέτες Φάσης 3 (C209 και C215), η χαμηλότερη έκθεση της ριλπιβιρίνης, παρόμοια με εκείνη που παρατηρήθηκε κατά τη διάρκεια της κύησης, συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο ιολογικής αστοχίας, συνεπώς θα πρέπει να παρακολουθείται στενά το ιικό φορτίο (βλ. παραγράφους 4.6, 5.1 και 5.2). Εναλλακτικά, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο της αλλαγής σε άλλη αντιρετροϊκή αγωγή.

Συγχορήγηση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Ορισμένα φαρμακευτικά προϊόντα δεν πρέπει να συγχορηγούνται με Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.5).

Το Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris δεν πρέπει να συγχορηγείται με άλλα αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα (βλ. παράγραφο 4.5).

Το Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris δεν πρέπει να συγχορηγείται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν τενοφοβίρη αλαφεναμίδη, λαμβιβουδίνη, τενοφοβίρη δισοπροξίλη ή αδεφοβίρη διπιβοξίλη (βλ. παράγραφο 4.5).

Έκδοχα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει μονοϋδρική λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

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

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

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

Emtricitabine

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

Τα φαρμακευτικά προϊόντα που μειώνουν τη νεφρική λειτουργία μπορεί να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις της εμτρισιταβίνης.

Ριλπιβιρίνη

Η ριλπιβιρίνη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP3A. Τα φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν ή αναστέλλουν το CYP3A μπορούν κατά συνέπεια να επηρεάσουν την κάθαρση της ριλπιβιρίνης (βλ. παράγραφο 5.2). Η ριλπιβιρίνη αναστέλλει την P-γλυκοπρωτεΐνη (P-gp) *in vitro* (50% ανασταλτική

συγκέντρωση [IC_{50}] είναι 9,2 μM). Σε μια κλινική μελέτη, η ριλπιβιρίνη δεν επηρέασε σημαντικά τη φαρμακοκινητική της διγοξίνης. Επιπρόσθετα, σε μια κλινική μελέτη αλληλεπιδράσεων μεταξύ φαρμάκων με την τενοφοβίρη αλαφεναμίδη, η οποία είναι πιο ευαίσθητη σε αναστολή της εντερικής P-gr, η ριλπιβιρίνη δεν επηρέασε τις εκθέσεις στην τενοφοβίρη αλαφεναμίδη όταν χορηγήθηκε ταυτόχρονα, γεγονός που καταδεικνύει ότι η ριλπιβιρίνη δεν είναι αναστολέας της P-gr *in vivo*.

Η ριλπιβιρίνη είναι ένας *in vitro* αναστολέας του μεταφορέα MATE-2K με $IC_{50} < 2,7$ nM. Οι κλινικές επιπτώσεις αυτού του ευρήματος είναι επί του παρόντος άγνωστες.

Τενοφοβίρη αλαφεναμίδη

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

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

Η συγχορήγηση αντενδείκνυται

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

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

Συνιστάται προσοχή κατά τη συγχορήγηση

Αναστολείς του ενζύμου CYP

Η συγχορήγηση του Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris με φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν τη δραστηριότητα του ενζύμου CYP3A έχει παρατηρηθεί ότι αυξάνει τις συγκεντρώσεις της ριλπιβιρίνης στο πλάσμα.

Φαρμακευτικά προϊόντα που επιμηκύνουν το διάστημα QT

Το Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή όταν συγχωρηγείται με φαρμακευτικό προϊόν με γνωστό κίνδυνο εμφάνισης ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου (βλ. παράγραφο 4.4).

Άλλες αλληλεπιδράσεις

Η τενοφοβίρη αλαφεναμίδη δεν είναι αναστολέας της ανθρώπινης διφωσφορικής ουριδίνης γλυκουρονοσυλ-τρανσφεράσης (UGT) 1A1 *in vitro*. Δεν είναι γνωστό εάν η εμτρισιταβίνη ή η τενοφοβίρη αλαφεναμίδη είναι αναστολείς άλλων ενζύμων UGT. Η εμτρισιταβίνη δεν ανέστειλε την αντίδραση γλυκουρονιδίωσης ενός μη ειδικού υποστρώματος της UGT *in vitro*.

Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ του Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris ή των μεμονωμένων συστατικών του και συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων παρατίθενται παρακάτω στον Πίνακα 1 (η αύξηση υποδεικνύεται ως «↑», η μείωση ως «↓» και καμία μεταβολή ως «↔»).

Πίνακας 1: Αλληλεπιδράσεις μεταξύ του Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris ή των μεμονωμένων συστατικών του και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα του φαρμακευτικού προϊόντος. Μέση ποσοστιαία μεταβολή στην AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχωρήγηση με Emtricitabine/Rilpivirine/ Tenofovir Alafenamide Viatris
ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΤΑ ΤΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ		
Αντιμυκητιασικά		
Κετοконаζόλη (400 mg μία φορά την ημέρα)/ριλπιβιρίνη ¹	Κετοконаζόλη: AUC: ↓ 24% C _{min} : ↓ 66% C _{max} : ↔ Ριλπιβιρίνη: AUC: ↑ 49% C _{min} : ↑ 76% C _{max} : ↑ 30% Αναστολή του CYP3A Αναμένεται: Τενοφοβίρη αλαφεναμίδη: AUC: ↑ C _{max} : ↑ Αναστολή της P-gp Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση με την τενοφοβίρη αλαφεναμίδη. Η συγχωρήγηση με κετοконаζόλη αναμένεται να προκαλέσει αύξηση στις συγκεντρώσεις της τενοφοβίρης αλαφεναμίδης στο πλάσμα (αναστολή της P-gp).	Η συγχωρήγηση δεν συνιστάται.

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα του φαρμακευτικού προϊόντος. Μέση ποσοστιαία μεταβολή στην AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Emtricitabine/Rilpivirine/ Tenofovir Alafenamide Viartis
Φλουκοναζόλη Ιτρακοναζόλη Ποσακοναζόλη Βορικοναζόλη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση με κανένα από τα συστατικά του Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide. Η συγχορήγηση με αυτούς τους αντιμυκητιασικούς παράγοντες αναμένεται να προκαλέσει αύξηση στις συγκεντρώσεις της ριλπιβιρίνης (αναστολή του CYP3A) και της τενοφοβίρης αλαφenaμίδης (αναστολή της P-gp) στο πλάσμα.	Η συγχορήγηση δεν συνιστάται.
Αντιμυκοβακτηριακά		
ΡΙφαμπικίνη/ριλπιβιρίνη	ΡΙφαμπικίνη: AUC: ↔ C_{min}: Δ/εφαρμ. C_{max}: ↔ 25-δεσασκετυλ-ριφαμπικίνη: AUC: ↓ 9% C_{min}: Δ/εφαρμ. C_{max}: ↔ ΡΙλπιβιρίνη: AUC: ↓ 80% C_{min}: ↓ 89% C_{max}: ↓ 69% Επαγωγή του CYP3A <i>Αναμένεται:</i> Τενοφοβίρη αλαφenaμίδη: AUC: ↓ C_{max}: ↓ Επαγωγή της P-gp Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση με την τενοφοβίρη αλαφenaμίδη. Η συγχορήγηση είναι πιθανό να προκαλέσει σημαντικές μειώσεις στις συγκεντρώσεις της τενοφοβίρης αλαφenaμίδης στο πλάσμα (επαγωγή της P-gp).	Η συγχορήγηση αντενδείκνυται.
ΡΙφαπεντίνη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση με κανένα από τα συστατικά του Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide. Η συγχορήγηση είναι πιθανό να προκαλέσει σημαντικές μειώσεις στις συγκεντρώσεις της ριλπιβιρίνης στο πλάσμα (επαγωγή του CYP3A) και της τενοφοβίρης αλαφenaμίδης στο πλάσμα (επαγωγή της P-gp).	Η συγχορήγηση αντενδείκνυται.

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα του φαρμακευτικού προϊόντος. Μέση ποσοστιαία μεταβολή στην AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Emtricitabine/Rilpivirine/ Tenofovir Alafenamide Viartis
ΡΙΦΑΜΠΟΥΤΙΝΗ (300 mg μία φορά την ημέρα)/ΡΙΛΠΙΒΙΡΙΝΗ¹ ΡΙΦΑΜΠΟΥΤΙΝΗ (300 mg μία φορά την ημέρα)/ΡΙΛΠΙΒΙΡΙΝΗ	ΡΙΦΑΜΠΟΥΤΙΝΗ: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ 25-O-δεσασκετυλο-ριφαμπουτίνη: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ ΡΙΛΠΙΒΙΡΙΝΗ: AUC: ↓ 42% C_{min}: ↓ 48% C_{max}: ↓ 31% Επαγωγή του CYP3A <i>Αναμένεται:</i> Τενοφοβίρη αλαφεναμίδη: AUC: ↓ C_{max}: ↓ Επαγωγή της P-gp Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση με την τενοφοβίρη αλαφεναμίδη. Η συγχορήγηση είναι πιθανό να προκαλέσει σημαντικές μειώσεις στις συγκεντρώσεις της τενοφοβίρης αλαφεναμίδης στο πλάσμα (επαγωγή της P-gp).	Η συγχορήγηση αντενδείκνυται.
Μακρολιδικά αντιβιοτικά		
Κλαριθρομυκίνη Ερυθρομυκίνη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση με κανένα από τα συστατικά του Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide. Ο συνδυασμός του Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide με αυτά τα μακρολιδικά αντιβιοτικά αναμένεται να προκαλέσει αύξηση στις συγκεντρώσεις της ριλπιβιρίνης (αναστολή του CYP3A) και της τενοφοβίρης αλαφεναμίδης (αναστολή της P-gp) στο πλάσμα.	Η συγχορήγηση δεν συνιστάται.

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα του φαρμακευτικού προϊόντος. Μέση ποσοστιαία μεταβολή στην AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχρόνηση με Emtricitabine/Rilpivirine/ Tenofovir Alafenamide Viartis
Αντικοί παράγοντες		
Λεδιπασβίρη/σοφοσμπουβίρη (90 mg/400 mg μία φορά την ημέρα)/ριλπιβιρίνη	Λεδιπασβίρη: AUC: ↑ 2% C_{min}: ↑ 2% C_{max}: ↑ 1% Σοφοσμπουβίρη: AUC: ↑ 5% C_{max}: ↓ 4% Μεταβολίτης της σοφοσμπουβίρης GS-331007: AUC: ↑ 8% C_{min}: ↑ 10% C_{max}: ↑ 8% Ριλπιβιρίνη: AUC: ↓ 5% C_{min}: ↓ 7% C_{max}: ↓ 3%	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Λεδιπασβίρη/σοφοσμπουβίρη (90 mg/400 mg μία φορά την ημέρα)/τενοφοβίρη αλαφenaμίδη	Τενοφοβίρη αλαφenaμίδη: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↑ 3%	
Σοφοσμπουβίρη/βελπατασβίρη (400 mg/100 mg μία φορά ημερησίως)/ Rilpivirine ²	Σοφοσμπουβίρη: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Μεταβολίτης της σοφοσμπουβίρης GS-331007: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Βελπατασβίρη: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Ριλπιβιρίνη: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα του φαρμακευτικού προϊόντος. Μέση ποσοστιαία μεταβολή στην AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχρόνηση με Emtricitabine/Rilpivirine/ Tenofovir Alafenamide Viatis
Σοφοσμπουβίρη/βελπατασβίρη/βοξι λαπρεβίρη (400 mg/100 mg/100 mg + 100 mg μία φορά ημερησίως) ³ / εμτρισιταβίνη/ριλπιβιρίνη/τενοφοβί ρη αλαφenaμίδη (200 mg/25 mg/25 mg μία φορά ημερησίως)	Σοφοσμπουβίρη: AUC: ↔ C_{min}: Δ/εφαρμ. C_{max}: ↔ Μεταβολίτης της σοφοσμπουβίρης GS- 331007: AUC: ↔ C_{min}: Δ/εφαρμ. C_{max}: ↔ Βελπατασβίρη: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Βοξιλαπρεβίρη: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Εμτρισιταβίνη: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Ριλπιβιρίνη: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Τενοφοβίρη αλαφenaμίδη: AUC: ↑ 52% C_{min}: Δ/εφαρμ. C_{max}: ↑ 32%	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Σοφοσμπουβίρη (400 mg μία φορά την ημέρα)/ριλπιβιρίνη (25 mg μία φορά την ημέρα)	Σοφοσμπουβίρη: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 21% Μεταβολίτης της σοφοσμπουβίρης GS-331007: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Ριλπιβιρίνη: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα του φαρμακευτικού προϊόντος. Μέση ποσοστιαία μεταβολή στην AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Emtricitabine/Rilpivirine/ Tenofovir Alafenamide Viartis
ΑΝΤΙΕΠΙΛΗΠΤΙΚΑ		
Καρβαμαζεπίνη Οξκαρβαζεπίνη Φαινοβαρβιτάλη Φαινοτοΐνη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση με κανένα από τα συστατικά του Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide. Η συγχορήγηση μπορεί να προκαλέσει σημαντικές μειώσεις στις συγκεντρώσεις της ριλπιβιρίνης (επαγωγή του CYP3A) και της τενοφοβίρης αλαφenaμίδης (επαγωγή της P-gp) στο πλάσμα.	Η συγχορήγηση αντενδείκνυται.
ΓΛΥΚΟΚΟΡΤΙΚΟΕΙΔΗ		
Δεξαμεθαζόνη (συστηματική, εκτός από τις περιπτώσεις που χορηγείται ως εφάπαξ δόση)	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση με κανένα από τα συστατικά του Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide. Αναμένονται σημαντικές δόσοεξαρτώμενες μειώσεις στις συγκεντρώσεις της ριλπιβιρίνης στο πλάσμα (επαγωγή του CYP3A).	Η συγχορήγηση αντενδείκνυται.
ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ ΑΝΤΑΓΩΓΗΣ ΠΡΩΤΟΝΙΩΝ		
Ομεπραζόλη (20 mg μία φορά την ημέρα)/ριλπιβιρίνη ¹	Ομεπραζόλη: AUC: ↓ 14% C _{min} : Δ/εφαρμ. C _{max} : ↓ 14% Ριλπιβιρίνη: AUC: ↓ 40% C _{min} : ↓ 33% C _{max} : ↓ 40% Μειωμένη απορρόφηση, αύξηση του γαστρικού pH	Η συγχορήγηση αντενδείκνυται.
Λανσοπραζόλη Ραμπεπραζόλη Παντοπραζόλη Εσομεπραζόλη Δεξλανσοπραζόλη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση με κανένα από τα συστατικά του Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide. Αναμένονται σημαντικές μειώσεις στις συγκεντρώσεις της ριλπιβιρίνης στο πλάσμα (μειωμένη απορρόφηση, αύξηση του γαστρικού pH).	Η συγχορήγηση αντενδείκνυται.
ΦΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ		
St. John's wort (<i>Hypericum perforatum</i> /υπερικό το διάτρητο)	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση με κανένα από τα συστατικά του Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide. Η συγχορήγηση μπορεί να προκαλέσει σημαντικές μειώσεις στις συγκεντρώσεις της ριλπιβιρίνης (επαγωγή του CYP3A) και της τενοφοβίρης αλαφenaμίδης (επαγωγή της P-gp) στο πλάσμα.	Η συγχορήγηση αντενδείκνυται.

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

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

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα του φαρμακευτικού προϊόντος. Μέση ποσοστιαία μεταβολή στην AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Emtricitabine/Rilpivirine/ Tenofovir Alafenamide Viartis
ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΑ		
Κυκλοσπορίνη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση με κανένα από τα συστατικά του Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide. Η συγχορήγηση της κυκλοσπορίνης αναμένεται να προκαλέσει αύξηση στις συγκεντρώσεις της ριλπιβιρίνης (αναστολή του CYP3A) και της τενοφοβίρης αλαφεναμίδης (αναστολή της P-gp) στο πλάσμα.	Η συγχορήγηση δεν συνιστάται.
ΑΝΤΙΔΙΑΒΗΤΙΚΑ		
Μετφορμίνη (εφάπαξ δόση 850 mg)/ριλπιβιρίνη	Μετφορμίνη: AUC: ↔ C _{min} : Δ/εφαρμ. C _{max} : ↔	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ HMG CO-A ΑΝΑΓΩΓΑΣΗΣ		
Ατορβαστατίνη (εφάπαξ δόση 40 mg)/ριλπιβιρίνη ¹	Ατορβαστατίνη: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 15% C _{max} : ↑ 35% Ριλπιβιρίνη: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↓ 9%	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ ΦΩΣΦΟΔΙΕΣΤΕΡΑΣΗΣ ΤΥΠΟΥ 5 (PDE-5)		
Σιλδεναφίλη (εφάπαξ δόση 50 mg)/ριλπιβιρίνη ¹	Σιλδεναφίλη: AUC: ↔ C _{min} : Δ/εφαρμ. C _{max} : ↔ Ριλπιβιρίνη: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Βαρδεναφίλη Ταδαλαφίλη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση με κανένα από τα συστατικά του Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide. Πρόκειται για φαρμακευτικά προϊόντα που ανήκουν σε μια κατηγορία στην οποία παρόμοιες αλληλεπιδράσεις μπορούν να προβλεφθούν.	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα του φαρμακευτικού προϊόντος. Μέση ποσοστιαία μεταβολή στην AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viartis
ΥΠΝΩΤΙΚΑ/ΗΡΕΜΙΣΤΙΚΑ		
Μιδαζολάμη (2,5 mg, από στόματος, εφάπαξ δόση)/τενοφοβίρη αλαφεναμίδη	Μιδαζολάμη: AUC: ↑ 12% C _{min} : Δ/εφαρμ. C _{max} : ↑ 2%	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Μιδαζολάμη (1 mg, ενδοφλέβια χορήγηση, εφάπαξ δόση)/τενοφοβίρη αλαφεναμίδη	Μιδαζολάμη: AUC: ↑ 8% C _{min} : Δ/εφαρμ. C _{max} : ↓ 1%	

Δ/Ε. = δεν εφαρμόζεται

- 1 Η εν λόγω μελέτη αλληλεπιδράσεων πραγματοποιήθηκε με υψηλότερη από τη συνιστώμενη δόση για την υδροχλωρική ριλπιβιρίνη, για την αξιολόγηση της μέγιστης επίδρασης στο συγχορηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν. Η δοσολογική σύσταση ισχύει για τη συνιστώμενη δόση της ριλπιβιρίνης 25 mg μία φορά την ημέρα.
- 2 Η μελέτη διεξήχθη με δισκίο συνδυασμού σταθερής δόσης εμτρισιταβίνης/ριλπιβιρίνης/φουμαρικής τενοφοβίρης δισοπροξίλης.
- 3 Μελέτη που διενεργήθηκε με επιπρόσθετη δόση βοξилаπρεβίρης 100 mg ώστε να επιτευχθούν εκθέσεις της βοξилаπρεβίρης που αναμένονται σε ασθενείς με λοίμωξη από HCV.

Μελέτες που διενεργήθηκαν με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

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

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/αντισύλληψη σε άντρες και γυναίκες

Η χρήση του Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viartis θα πρέπει να συνοδεύεται από τη χρήση αποτελεσματικής αντισύλληψης.

Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκείς και καλά ελεγχόμενες μελέτες του Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viartis ή των συστατικών του σε έγκυες γυναίκες.

Είναι περιορισμένα τα δεδομένα (περιπτώσεις έκβασης κύησης λιγότερες από 300) από την χρήση τενοφοβίρης αλαφεναμίδης σε εγκύους. Τα δεδομένα από σχετικά περιορισμένο αριθμό εγκύων γυναικών (περιπτώσεις έκβασης κύησης μεταξύ 300-1000) καταδεικνύουν τη μη ύπαρξη συγγενών δυσπλασιών ή τοξικότητας στο έμβρυο/νεογνό από τη ριλπιβιρίνης (βλ. παραγράφους 4.4, 5.1 και 5.2). Κατά τη διάρκεια της κύησης παρατηρήθηκαν χαμηλότερες εκθέσεις της ριλπιβιρίνης, συνεπώς θα πρέπει να παρακολουθείται στενά το υικό φορτίο. Ένας μεγάλος αριθμός δεδομένων σε έγκυες γυναίκες (περιπτώσεις έκβασης κύησης περισσότερες από 1.000) καταδεικνύουν την μη ύπαρξη συγγενών δυσπλασιών ή τοξικότητας στο έμβρυο/νεογνό από την εμτρισιταβίνη.

Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3) με τα συστατικά του Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viartis.

Το Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viartis θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης μόνο εάν το πιθανό όφελος αιτιολογεί τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο.

Θηλασμός

Η εμπρισιταβίνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Δεν είναι γνωστό εάν η ριλπιβιρίνη ή η τενοφοβίρη αλαφεναμίδη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν ότι η τενοφοβίρη απεκκρίνεται στο γάλα. Η ριλπιβιρίνη απεκκρίνεται στο γάλα των αρουραίων.

Υπάρχουν ανεπαρκείς πληροφορίες σχετικά με την επίδραση όλων των συστατικών του Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris στα νεογέννητα/βρέφη.

Εξαιτίας της πιθανότητας εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών σε βρέφη που θηλάζουν, οι γυναίκες θα πρέπει να λαμβάνουν την οδηγία να μην θηλάζουν εάν λαμβάνουν το Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris.

Προκειμένου να αποφευχθεί η μετάδοση του ιού HIV στο βρέφος, συνιστάται οι γυναίκες που ζουν με τον ιό HIV να μην θηλάζουν τα βρέφη τους.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα για τον άνθρωπο σχετικά με την επίδραση του Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris στη γονιμότητα. Μελέτες σε ζώα δεν καταδεικνύουν επιβλαβείς επιδράσεις της εμπρισιταβίνης, της υδροχλωρικής ριλπιβιρίνης ή της τενοφοβίρης αλαφεναμίδης στη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

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

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σε κλινικές μελέτες στις οποίες συμμετείχαν πρωτοθεραπευόμενοι ασθενείς που έλαβαν εμπρισιταβίνη + τενοφοβίρη αλαφεναμίδη σε συνδυασμό με ελβιτεγκραβίρη + κομπισιστάτη ήταν ναυτία (11%), διάρροια (7%) και κεφαλαλγία (6%). Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σε κλινικές μελέτες στις οποίες συμμετείχαν πρωτοθεραπευόμενοι ασθενείς που έλαβαν υδροχλωρική ριλπιβιρίνη σε συνδυασμό με εμπρισιταβίνη + φουμαρική τενοφοβίρη δισοπροξίλη ήταν ναυτία (9%), ζάλη (8%), μη φυσιολογικά όνειρα (8%), κεφαλαλγία (6%), διάρροια (5%) και αϋπνία (5%).

Συνοπτική περίληψη ανεπιθύμητων ενεργειών

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

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

Πίνακας 2: Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων ενεργειών

Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
<i>Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος</i>	
Συχνές:	μειωμένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων ¹ , μειωμένη αιμοσφαιρίνη ¹ , μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων ¹
Όχι συχνές:	αναιμία ²
<i>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</i>	
Όχι συχνές:	σύνδρομο επανενεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος ¹
<i>Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές</i>	
Πολύ συχνές:	αυξημένη ολική χοληστερόλη (νηστείας) ¹ , αυξημένη LDL χοληστερόλη (νηστείας) ¹
Συχνές:	μειωμένη όρεξη ¹ , αυξημένα τριγλυκερίδια (νηστείας) ¹
<i>Ψυχιατρικές διαταραχές</i>	
Πολύ συχνές:	αϋπνία ¹
Συχνές:	κατάθλιψη ¹ , μη φυσιολογικά όνειρα ^{1,3} , διαταραχές ύπνου ¹ , καταθλιπτική διάθεση ¹
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</i>	
Πολύ συχνές:	κεφαλαλγία ^{1,3} , ζάλη ^{1,3}
Συχνές:	υπνηλία ¹
<i>Γαστρεντερικές διαταραχές</i>	
Πολύ συχνές:	ναυτία ^{1,3} , αυξημένη παγκρεατική αμυλάση ¹
Συχνές:	κοιλιακό άλγος ^{1,3} , έμετος ^{1,3} , αυξημένη λιπάση ¹ , κοιλιακή δυσφορία ¹ , ξηρό στόμα ¹ , μετεωρισμός ³ , διάρροια ³
Όχι συχνές:	δυσπεψία ³
<i>Ηπατοχολικές διαταραχές</i>	
Πολύ συχνές:	αυξημένες τρανσαμινάσες (AST ή/και ALT) ¹
Συχνές:	αυξημένη χολυρεθρίνη ¹
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</i>	
Συχνές:	εξάνθημα ^{1,3}
Όχι συχνές:	σοβαρές δερματικές αντιδράσεις με συστηματικά συμπτώματα ⁴ , αγγειοοίδημα ^{5,6} , κνησμός ³ , κνίδωση ⁶
<i>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</i>	
Όχι συχνές:	αρθραλγία ³
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης</i>	
Συχνές:	κόπωση ^{1,3}

1 Ανεπιθύμητες ενέργειες που εντοπίστηκαν από κλινικές μελέτες για τη ριλιβιρίνη.

2 Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια δεν παρατηρήθηκε σε μελέτες Φάσης 3 για τη λήψη εμπρισιταβίνης + τενοφοβίρης αλαφεναμίδης σε συνδυασμό με ελβιτεγκραβίρη + κομπισιστάτη ή σε μελέτες Φάσης 3 με εμπρισιταβίνη/ριλιβιρίνη/τενοφοβίρη αλαφεναμίδη, αλλά εντοπίστηκε από κλινικές μελέτες ή από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία της εμπρισιταβίνης στην αγορά, όταν χρησιμοποιήθηκε με άλλα αντιρετροϊκά.

3 Ανεπιθύμητες ενέργειες που εντοπίστηκαν από κλινικές μελέτες προϊόντων που περιέχουν εμπρισιταβίνη + τενοφοβίρη αλαφεναμίδη.

4 Ανεπιθύμητη ενέργεια που εντοπίστηκε από παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία της θεραπείας με εμπρισιταβίνη/ριλιβιρίνη/φουμαρική τενοφοβίρη δισοπροξίλη στην αγορά.

5 Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια εντοπίστηκε από την παρακολούθηση των προϊόντων που περιέχουν εμπρισιταβίνη μετά την κυκλοφορία στην αγορά.

6 Ανεπιθύμητη ενέργεια που εντοπίστηκε από την παρακολούθηση των προϊόντων που περιέχουν τενοφοβίρη αλαφεναμίδη μετά την κυκλοφορία στην αγορά.

Μη φυσιολογικά εργαστηριακά ευρήματα

Αλλαγές στην κρεατινίνη ορού για αγωγές που περιέχουν ριλιβιρίνη

Τα συγκεντρωτικά δεδομένα από τις μελέτες Φάσης 3 TMC278-C209 και TMC278-C215, στις οποίες συμμετείχαν πρωτοθεραπευόμενοι ασθενείς, καταδεικνύουν επίσης αυξημένη κρεατινίνη ορού και μείωση του εκτιμώμενου ρυθμού σπειραματικής διήθησης (eGFR) στο διάστημα των 96 εβδομάδων της θεραπείας με ριλιβιρίνη. Το μεγαλύτερο μέρος της αύξησης στην κρεατινίνη και της μείωσης

στον eGFR προέκυψε εντός των πρώτων τεσσάρων εβδομάδων θεραπείας. Στο διάστημα των 96 εβδομάδων της θεραπείας με ριλπιβιρίνη, παρατηρήθηκαν μέσες μεταβολές της τάξεως του 0,1 mg/dL (εύρος: -0,3 mg/dL έως 0,6 mg/dL) για την κρεατινίνη και της τάξεως του -13,3 ml/min/1,73 m² (εύρος: -63,7 ml/min/1,73 m² έως 40,1 ml/min/1,73 m²) για τον eGFR. Σε ασθενείς που εντάχθηκαν σε μελέτες με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, η παρατηρούμενη αύξηση στην κρεατινίνη ορού ήταν παρόμοια με εκείνη που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Αυτές οι αυξήσεις δεν αντανakλούν μεταβολή στον πραγματικό ρυθμό σπειραματικής διήθησης (GFR).

Μεταβολές στις εργαστηριακές εξετάσεις λιπιδίων

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

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

Κορτιζόλη

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

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Μεταβολικές παράμετροι

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

Σύνδρομο Επανενεργοποίησης του Ανοσοποιητικού Συστήματος

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

Οστεονέκρωση

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

Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις

Έχουν αναφερθεί σοβαρές δερματικές αντιδράσεις με συστηματικά συμπτώματα από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία της θεραπείας εμτρισιταβίνης/ριλπιβιρίνης/φουμαρικής τενοφοβίρης δισοπροξίλης στην αγορά, στις οποίες περιλαμβάνονται εξανθήματα συνοδευόμενα από πυρετό, φυσαλίδες, επιπεφυκίτιδα, αγγειοοίδημα, αυξημένες τιμές στις εξετάσεις της ηπατικής λειτουργίας ή/και ηωσινοφιλία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια των εμτρισιταβίνη + τενοφοβίρη αλαφεναμίδη αξιολογήθηκε μέχρι 48 εβδομάδες σε μια κλινική μελέτη ανοικτής επισήμανσης (GS-US-292-0106) στην οποία 50 πρωτοθεραπευόμενοι παιδιατρικοί ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη ηλικίας 12 έως < 18 ετών έλαβαν εμτρισιταβίνη + τενοφοβίρη αλαφεναμίδη σε συνδυασμό με ελβιτεγκραβίρη + κομπισιστάτη ως δισκίο συνδυασμού σταθερής δόσης. Στη μελέτη αυτή, το προφίλ ασφάλειας στους εφήβους ασθενείς ήταν παρόμοιο με εκείνο των ενηλίκων (βλ. παράγραφο 5.1).

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

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

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

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

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

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

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

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

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

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

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

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

Μηχανισμός δράσης και φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

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

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

Η τενοφοβίρη αλαφεναμίδη είναι ένας νουκλεοτιδικός αναστολέας της ανάστροφης μεταγραφάσης (NtRTI) και φωσφοροαμιδικό προφάρμακο της τενοφοβίρης (ανάλογο της μονοφωσφορικής 2'-δεοξυαδενοσίνης). Η τενοφοβίρη αλαφεναμίδη διαπερνά τα κύτταρα και λόγω της αυξημένης σταθερότητας στο πλάσμα και της ενδοκυτταρικής ενεργοποίησης μέσω υδρόλυσης από την καθεψίνη A, η τενοφοβίρη αλαφεναμίδη είναι πιο αποτελεσματική από την φουμαρική τενοφοβίρη δισοπροξίλη όσον αφορά στη συγκέντρωση της τενοφοβίρης στα μονοπύρρηνα κύτταρα του περιφερικού αίματος (PBMCs) (συμπεριλαμβανομένων των λεμφοκυττάρων και άλλων κυττάρων-στόχων του HIV) και μακροφάγα. Η ενδοκυτταρική τενοφοβίρη στη συνέχεια φωσφορυλιώνεται στον ενεργό μεταβολίτη διφωσφορική τενοφοβίρη. Η διφωσφορική τενοφοβίρη αναστέλλει την HIV RT, οδηγώντας στον τερματισμό της αλυσού του DNA. Η τενοφοβίρη εμφανίζει δραστηριότητα κατά του ιού HIV-1, HIV-2 και του HBV.

Αντιική δράση *in vitro*

Οι συνδυασμοί εμτρισιταβίνης, ριλπιβιρίνης και τενοφοβίρης αλαφεναμίδης δεν ήταν ανταγωνιστικοί και κατέδειξαν συνεργικές επιδράσεις μεταξύ τους σε συνδυαστικές δοκιμασίες αντιικής δράσης σε κυτταρική καλλιέργεια.

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

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

Η αντιική δράση της τενοφοβίρης αλαφεναμίδης έναντι εργαστηριακών και κλινικά απομονωθέντων στελεχών HIV-1 υπότυπου B αξιολογήθηκε σε λεμφοβλαστοειδείς κυτταρικές σειρές, PBMC, πρωτογενή μονοκύτταρα/μακροφάγα κύτταρα και CD4+ T-λεμφοκύτταρα. Οι τιμές EC₅₀ για την

τενοφοβίρη αλαφεναμίδη κυμαίνονταν από 2,0 έως 14,7 nM. Η τενοφοβίρη αλαφεναμίδη επέδειξε αντιική δράση στην κυτταρική καλλιέργεια έναντι όλων των HIV-1 ομάδων (M, N και O), συμπεριλαμβανομένων των υποτύπων A, B, C, D, E, F και G (οι τιμές EC₅₀ κυμαίνονταν από 0,10 έως 12,0 nM) και εμφάνισε δραστηριότητα έναντι του HIV-2 (οι τιμές EC₅₀ κυμαίνονταν από 0,91 έως 2,63 nM).

Αντοχή

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

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

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

In vitro

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

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

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

Σε πρωτοθεραπευόμενους ενήλικες ασθενείς

Στη συγκεντρωτική ανάλυση στην Εβδομάδα 144 των ασθενών που δεν είχαν λάβει προηγουμένως αντιρετροϊκά φάρμακα, οι οποίοι έλαβαν ελβιτεγκραβίρη/κομπισιστάτη/εμτρισιταβίνη/τενοφοβίρη αλαφεναμίδη (E/C/F/TAF) στις μελέτες Φάσης 3 GS-US-292-0104 και GS-US-292-0111, παρατηρήθηκε ανάπτυξη μίας ή περισσότερων μεταλλάξεων σχετιζόμενων με πρωτογενή αντοχή σε απομονωθέντα στελέχη του HIV-1 σε 12 εκ των 866 (1,4%) ασθενών που έλαβαν θεραπεία με E/C/F/TAF. Ανάμεσα σε αυτά τα 12 απομονωθέντα στελέχη του HIV-1, οι μεταλλάξεις που εμφανίστηκαν ήταν οι M184V/I (n = 11) και K65R (n = 2) στην RT και οι T66T/A/I/V (n = 2), E92Q (n = 4), Q148Q/R (n = 1) και N155H (n = 2) στην ιντεγκράση.

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

που συσχετίστηκαν με αντοχή στην NRTI οι οποίες αναπτύχθηκαν σε 3 ή περισσότερα απομονωθέντα στελέχη ασθενών ήταν οι εξής: K65R, K70E, M184V/I και K219E.

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

Σε ιολογικά κατεσταλμένους ασθενείς

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

Έως την Εβδομάδα 96, δεν εντοπίστηκαν εμφανιζόμενες κατά τη θεραπεία μεταλλάξεις που σχετίζονται με ανθεκτικότητα σε ασθενείς που άλλαξαν σε εμτρισιταβίνη/ριλπιβιρίνη/τενοφοβίρη αλαφεναμίδη από εμτρισιταβίνη/ριλπιβιρίνη/φουμαρική τενοφοβίρη δισοπροξίλη (FTC/RPV/TDF) ή εφαβιρένζη/εμτρισιταβίνη/φουμαρική τενοφοβίρη δισοπροξίλη (EFV/FTC/TDF) (Μελέτες GS-US-366-1216 και GS-US-366-1160, n = 754).

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

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

Διασταυρούμενη αντοχή

Ιοί ανθεκτικοί στην εμτρισιταβίνη που έφεραν την υποκατάσταση M184V/I, εμφάνισαν διασταυρούμενη αντοχή στη λαμβουδίνη, αλλά διατήρησαν την ευαισθησία τους στη διδανασίνη, τη σταβουδίνη, την τενοφοβίρη και τη ζιδοβουδίνη.

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

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

Τόσο η υποκατάσταση K65R όσο και η K70E έχουν ως αποτέλεσμα τη μειωμένη ευαισθησία στο abacavir, τη διδανασίνη, τη λαμβουδίνη, την εμτρισιταβίνη και την τενοφοβίρη, αλλά διατηρούν την ευαισθησία στη ζιδοβουδίνη.

Κλινικά δεδομένα

Η κλινική αποτελεσματικότητα της εμτρισιταβίνης/ριλπιβιρίνης/τενοφοβίρης αλαφεναμίδης καθιερώθηκε από μελέτες που πραγματοποιήθηκαν με εμτρισιταβίνη + τενοφοβίρη αλαφεναμίδη, όταν χορηγήθηκε μαζί με ελβιτεγκραβίρη + κομπισιστάτη ως δισκίο συνδυασμού σταθερής δόσης των E/C/F/TAF, καθώς και από μελέτες που διενεργήθηκαν με ριλπιβιρίνη, όταν χορηγήθηκε με FTC/TDF

ως μεμονωμένα συστατικά ή ως δισκίο συνδυασμού σταθερής δόσης των FTC/RPV/TDF και από μελέτες που διενεργήθηκαν με εμτρισιταβίνη/ριλπιβιρίνη/τενοφοβίρη αλαφεναμίδη.

Αγωγές που περιέχουν εμτρισιταβίνη + τενοφοβίρη αλαφεναμίδη

Πρωτοθεραπευόμενοι και ιολογικά κατεσταλμένοι ενήλικες ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη

Στη Μελέτη GS-US-292-0104 και τη Μελέτη GS-US-292-0111, οι ασθενείς έλαβαν E/C/F/TAF (n = 866) ή ελβιτεγκραβίρη/κομπισιστάτη/εμτρισιταβίνη/φουμαρική τενοφοβίρη δισοπροξίλη (E/C/F/TDF) (n = 867) μία φορά την ημέρα, και τα δύο χορηγούμενα ως δισκία συνδυασμού σταθερής δόσης (FDC).

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

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

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

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

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

	Πρωτοθεραπευόμενοι ενήλικες στις Μελέτες GS-US-292-0104 και GS-US-292-0111 ^β				Ιολογικά κατεσταλμένοι ενήλικες στη Μελέτη GS-US-292-0109	
	Εβδομάδα 48		Εβδομάδα 144		Εβδομάδα 48	
	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)	E/C/F/TAF (n = 959)	Αγωγή κατά την έναρξη (n = 477)
HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml	92%	90%	84%	80%	97%	93%
Διαφορά θεραπείας	2,0% (95% CI: -0,7% έως 4,7%)		4,2% (95% CI: 0,6% έως 7,8%)		4,1% (95% CI: 1,6% έως 6,7%, p < 0,001 ^γ)	
HIV-1 RNA ≥ 50 αντίγραφα/ml^δ	4%	4%	5%	4%	1%	1%

	Πρωτοθεραπευόμενοι ενήλικες στις Μελέτες GS-US-292-0104 και GS-US-292-0111 ^β				Ιολογικά κατεσταλμένοι ενήλικες στη Μελέτη GS-US-292-0109	
	Εβδομάδα 48		Εβδομάδα 144		Εβδομάδα 48	
	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)	E/C/F/TAF (n = 959)	Αγωγή κατά την έναρξη (n = 477)
Χωρίς ιολογικά δεδομένα στο παράθυρο της Εβδομάδας 48 ή 144	4%	6%	11%	16%	2%	6%
Διέκοψαν το φάρμακο της μελέτης λόγω ΑΕ ή θανάτου ^ε	1%	2%	1%	3%	1%	1%
Διέκοψαν το φάρμακο της μελέτης για άλλους λόγους και τελευταία διαθέσιμη τιμή HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml ^α	2%	4%	9%	11%	1%	4%
Ελλιπή δεδομένα κατά τη διάρκεια του παραθύρου αλλά συνεχίζουν στο φάρμακο της μελέτης	1%	< 1%	1%	1%	0%	<1%
HIV-1 RNA < 20 αντίγραφα/ml	84%	84%	81%	76%		
Διαφορά θεραπείας	0,4% (95% CI: -3,0% έως 3,8%)		5,4% (95% CI: 1,5% έως 9,2%)			
Αναλογία (%) ασθενών με HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml κατά την προηγούμενη θεραπευτική αγωγή^δ						
EFV/FTC/TDF					96%	90%
FTC/TDF συν ενισχυμένο atazanavir					97%	92%
E/C/F/TDF					98%	97%

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

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

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

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

ε Συμπεριλαμβάνονται ασθενείς που διέκοψαν λόγω ΑΕ ή θανάτου σε οποιοδήποτε χρονικό σημείο από την Ημέρα 1 μέχρι το χρονικό παράθυρο, εάν αυτό οδήγησε σε απουσία ιολογικών δεδομένων σχετικά με τη θεραπεία κατά τη διάρκεια του καθορισμένου παραθύρου.

στ. Συμπεριλαμβάνονται ασθενείς που διέκοψαν για λόγους διαφορετικούς από ΑΕ, θάνατο ή έλλειψη ή απώλεια αποτελεσματικότητας, π.χ. απόσυρση συναίνεσης, απώλεια παρακολούθησης, κ.ο.κ.

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

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

Αγωγές που περιέχουν ριλπιβιρίνη

Πρωτοθεραπευόμενοι ενήλικες ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη

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

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

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

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

	RPV + FTC/TDF (n = 550)	EFV + FTC/TDF (n = 546)	RPV + FTC/TDF (n = 550)	EFV + FTC/TDF (n = 546)
	Εβδομάδα 48		Εβδομάδα 96	
Συνολική ανταπόκριση (HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/mL (TLOVR ^a)) ^b	83,5% (459/550)	82,4% (450/546)	76,9% (423/550)	77,3% (422/546)
Ανά ιικό φορτίο κατά την έναρξη της μελέτης (αντίγραφα/mL)				
≤ 100.000	89,6% (258/288)	84,8% (217/256)	83,7% (241/288)	80,8% (206/255)
> 100.000	76,7% (201/262)	80,3% (233/290)	69,5% (182/262)	74,2% (216/291)
Χωρίς ανταπόκριση				
Ιολογική αστοχία (όλοι οι ασθενείς)	9,5% (52/550)	4,2% (23/546)	11,5% (63/550) ^γ	5,1% (28/546) ^δ

	RPV + FTC/TDF (n = 550)	EFV + FTC/TDF (n = 546)	RPV + FTC/TDF (n = 550)	EFV + FTC/TDF (n = 546)
	Εβδομάδα 48		Εβδομάδα 96	
Ανά ιικό φορτίο κατά την έναρξη της μελέτης (αντίγραφα/ml)				
≤ 100.000	4,2% (12/288)	2,3% (6/256)	5,9% (17/288)	2,4% (6/255)
> 100.000	15,3% (40/262)	5,9% (17/290)	17,6% (46/262)	7,6% (22/291)
Θάνατος	0	0,2% (1/546)	0	0,7% (4/546)
Διακόπηκε λόγω ανεπιθύμητης ενέργειας (ΑΕ)	2,2% (12/550)	7,1% (39/546)	3,6% (20/550)	8,1% (44/546)
Διακόπηκε για λόγο άσχετο με ΑΕ ^ε	4,9% (27/550)	6,0% (33/546)	8% (44/550)	8,8% (48/546)

EFV = εφαιβιρένζη, RPV = ριλπιβιρίνη

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

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

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

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

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

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

Σχήμα εμπρισιταβίνης/ριλπιβιρίνης/τενοφοβίρης αλαφεναμίδης

Ιολογικά κατεσταλμένοι ενήλικες ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη

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

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

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

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

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

FTC/RPV/TAF = εμτρισιταβίνη/ριλπιβιρίνη/τενοφοβίρη αλαφεναμίδη

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

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

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

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

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

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

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

εμτρισταβίνη/ριλπιβιρίνη/τενοφοβίρη αλαφεναμίδη και 6 κύτταρα/mm³ σε όσους παρέμειναν στο EFV/FTC/TDF.

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

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

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

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

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

Η μέση ηλικία ήταν τα 48 έτη (εύρος 23-64). Εβδομήντα έξι τοις εκατό ήταν άνδρες, 82% ήταν μαύροι και 18% ήταν λευκοί. Δεκαπέντε τοις εκατό των ασθενών προσδιορίζονταν ως ισπανόφωνοι/λατινόφωνοι. Ο μέσος αρχικός αριθμός CD4+ κυττάρων ήταν 545 κύτταρα/mm³ (εύρος 205-1.473). Κατά την Εβδομάδα 48, το 81,8% (45/55 ασθενείς) διατήρησε HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/mL μετά την αλλαγή σε E/C/F/TAF. Δεν υπήρξαν κλινικά σημαντικές μεταβολές στις εργαστηριακές εξετάσεις λιπιδίων σε κατάσταση νηστείας στους ασθενείς που άλλαξαν θεραπεία.

Ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από HIV και HBV

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

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

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

και 1 είχε ελλιπή δεδομένα. Ομαλοποίηση της αλανινικής αμινοτρανσφεράσης (ALT) επιτεύχθηκε από το 40% (4/10) των ατόμων με επίπεδα ALT πάνω από το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN) κατά την έναρξη της θεραπείας.

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

Μεταβολές στις μετρήσεις οστικής πυκνότητας

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

Παρατηρήθηκαν μικρές βελτιώσεις στην BMD στις 48 εβδομάδες μετά την αλλαγή σε E/C/F/TAF σε σύγκριση με τη διατήρηση της αγωγής που περιέχει φουμαρική τενοφοβίρη δισοπροξίλη.

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

Μεταβολές στις μετρήσεις της νεφρικής λειτουργίας

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Αγωγή με εμτρισιταβίνη + τενοφοβίρη αλαφεναμίδη

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

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

Αγωγή που περιέχει ριλπιβιρίνη

Αξιολογήθηκαν η φαρμακοκινητική, η ασφάλεια, η ανεκτικότητα και η αποτελεσματικότητα της ριλπιβιρίνης 25 mg μία φορά την ημέρα, σε συνδυασμό με θεραπεία υποβάθρου (BR) που επιλέχθηκε από τον ερευνητή, η οποία περιείχε δύο NRTI, στο πλαίσιο της Μελέτης TMC278-C213, μιας μελέτης Φάσης 2 ανοικτής επισημάνσης μονού σκέλους σε πρωτοθεραπευόμενους με αντιρετροϊκή αγωγή παιδιατρικούς ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη ηλικίας 12 έως < 18 ετών και βάρους τουλάχιστον 32 kg. Η διάμεση διάρκεια της έκθεσης για ασθενείς ήταν 63,5 εβδομάδες.

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

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

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

Κύηση

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

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris: Οι εκθέσεις στην εμτρισιταβίνη και στην τενοφοβίρη αλαφεναμίδη ήταν βιοϊσοδύναμες κατά τη σύγκριση ενός επικαλυμμένου με λεπτό υμένιο δισκίου εμτρισιταβίνης/ριλπιβιρίνης/τενοφοβίρης αλαφεναμίδης 200/25/25 mg με δισκίο συνδυασμού σταθερής δόσης ελβιτεγκραβίρης/κομπισιστάτης/εμτρισιταβίνης/τενοφοβίρης αλαφεναμίδης (150/150/200/10 mg) έπειτα από χορήγηση εφάπαξ δόσης σε υγιείς ασθενείς (n = 82) υπό συνθήκες πρόσληψης τροφής. Οι εκθέσεις στη ριλπιβιρίνη ήταν βιοϊσοδύναμες κατά τη σύγκριση του δισκίου εμτρισιταβίνης/ριλπιβιρίνης/τενοφοβίρης αλαφεναμίδης 200/25/25 mg με ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο ριλπιβιρίνης (ως υδροχλωρική) 25 mg έπειτα από χορήγηση εφάπαξ δόσης σε υγιείς ασθενείς (n = 95) υπό συνθήκες πρόσληψης τροφής.

Η εμτρισιταβίνη απορροφάται ταχέως και εκτεταμένα μετά την από στόματος χορήγηση με ανώτατες συγκεντρώσεις στο πλάσμα να παρατηρούνται 1 έως 2 ώρες μετά τη δόση. Μετά την από στόματος χορήγηση πολλαπλών δόσεων εμτρισιταβίνης σε 20 άτομα με HIV-1 λοίμωξη, η (μέση $\pm$ SD) περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης πλάσματος-χρόνου σε ένα δοσολογικό διάστημα 24 ωρών (AUC) ήταν $10,0 \pm 3,1 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Η μέση κατώτατη συγκέντρωση σταθερής κατάστασης στο πλάσμα 24 ώρες μετά τη δόση ήταν ίση με ή μεγαλύτερη από τη μέση τιμή IC_{90} *in vitro* για τη δραστηριότητα κατά του HIV-1. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της εμτρισιταβίνης από σκληρά καψάκια 200 mg υπολογίστηκε ότι είναι 93%. Η συστηματική έκθεση στην εμτρισιταβίνη δεν επηρεάστηκε όταν η εμτρισιταβίνη χορηγήθηκε με τροφή.

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

Η τενοφοβίρη αλαφεναμίδη απορροφάται ταχέως μετά την από στόματος χορήγηση με τις ανώτατες συγκεντρώσεις στο πλάσμα να παρατηρούνται 15 έως 45 λεπτά μετά τη δόση. Σε σχέση με την κατάσταση νηστείας, η χορήγηση εμτρισιταβίνης/ριλπιβιρίνης/τενοφοβίρης αλαφεναμίδης σε υγιείς ενήλικες ασθενείς μαζί με τροφή οδήγησε σε αυξημένη έκθεση στην τενοφοβίρη αλαφεναμίδη (AUC) κατά 45-53%.

Το Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris συνιστάται να λαμβάνεται με τροφή.

Κατανομή

Η *in vitro* δέσμευση της εμτρισιταβίνης στις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος ήταν $< 4\%$ και ανεξάρτητη από τη συγκέντρωση στο εύρος 0,02-200 $\mu\text{g/ml}$.

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

Η *in vitro* δέσμευση του tenofovir στις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος είναι $< 0,7\%$ και είναι ανεξάρτητη από τη συγκέντρωση στο εύρος 0,01-25 $\mu\text{g/ml}$. Η *ex vivo* δέσμευση της τενοφοβίρης αλαφεναμίδης με τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος σε δείγματα που συλλέχθηκαν κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών ήταν περίπου 80%.

Βιομετασχηματισμός

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

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

Ο μεταβολισμός είναι μια κύρια οδός αποβολής για την τενοφοβίρη αλαφεναμίδη στους ανθρώπους, αντιπροσωπεύοντας $> 80\%$ της από του στόματος χορηγούμενης δόσης. *In vitro* μελέτες έχουν καταδείξει ότι η τενοφοβίρη αλαφεναμίδη μεταβολίζεται σε τενοφοβίρη (κύριος μεταβολίτης) από την καθεψίνη A στα PBMC (συμπεριλαμβανομένων των λεμφοκυττάρων και άλλων κυττάρων-στόχων του HIV) και στα μακροφάγα και από την καρβοξυλοεστεράση-1 στα ηπατοκύτταρα. *In vivo*, η τενοφοβίρη αλαφεναμίδη υδρολύεται εντός των κυττάρων σχηματίζοντας τενοφοβίρη (κύριος

μεταβολίτης), η οποία φωσφορυλιώνεται στον ενεργό μεταβολίτη διφωσφορική τενοφοβίρη. Στις κλινικές μελέτες σε ανθρώπους, μια από στόματος δόση 10 mg τενοφοβίρης αλαφεναμίδης χορηγούμενη με εμτρισιταβίνη, κομπισιστάτη και ελβιτεγκραβίρη είχε ως αποτέλεσμα να επιτευχθούν συγκεντρώσεις διφωσφορικής τενοφοβίρης > 4 φορές υψηλότερες στα PBMC και > 90% χαμηλότερες συγκεντρώσεις τενοφοβίρης στο πλάσμα σε σύγκριση με μια από στόματος δόση 245 mg τενοφοβίρης δισοπροξίλης (ως φουμαρικής) χορηγούμενη με εμτρισιταβίνη, κομπισιστάτη και ελβιτεγκραβίρη.

In vitro, η τενοφοβίρη αλαφεναμίδη δε μεταβολίζεται από το CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ή CYP2D6. Η τενοφοβίρη αλαφεναμίδη μεταβολίζεται ελάχιστα από το CYP3A4. Κατά τη συγχορήγηση με εφαιβιρένζη, το οποίο είναι ένας μέτριας ισχύος επαγωγέας του CYP3A, η έκθεση στην τενοφοβίρη αλαφεναμίδη δεν επηρεάστηκε σημαντικά. Μετά τη χορήγηση της τενοφοβίρης αλαφεναμίδης, η [¹⁴C]-ραδιενέργεια πλάσματος επέδειξε ένα χρονοεξαρτώμενο προφίλ με την τενοφοβίρη αλαφεναμίδη να είναι το πιο άφθονο μόριο στις πρώτες λίγες ώρες και το ουρικό οξύ την υπόλοιπη περίοδο.

Αποβολή

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

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

Η νεφρική απέκκριση της αναλλοίωτης τενοφοβίρης αλαφεναμίδης αποτελεί ένα μικρό μονοπάτι με < 1% της δόσης να αποβάλλεται στα ούρα. Η τενοφοβίρη αλαφεναμίδη απεκκρίνεται κυρίως μετά το μεταβολισμό σε τενοφοβίρη. Η τενοφοβίρη αποβάλλεται νεφρικά μέσω σπειραματικής διήθησης και ενεργής σωληναριακής απέκκρισης.

Φαρμακοκινητική σε ειδικούς πληθυσμούς

Ηλικία, φύλο και εθνικότητα

Δεν έχει εντοπισθεί κλινικά σημαντική διαφοροποίηση στη φαρμακοκινητική όσον αφορά στην ηλικία, στο φύλο ή στην εθνικότητα για την εμτρισιταβίνη, τη ριλπιβιρίνη ή την τενοφοβίρη αλαφεναμίδη.

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

Οι εκθέσεις στην εμτρισιταβίνη και την τενοφοβίρη αλαφεναμίδη που χορηγούνται μαζί με ελβιτεγκραβίρη + κομπισιστάτη, οι οποίες επετεύχθησαν σε 24 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 12 έως < 18 ετών ήταν παρόμοιες με τις εκθέσεις που επετεύχθησαν σε πρωτοθεραπευόμενους ενήλικες (Πίνακας 6).

Πίνακας 6: Φαρμακοκινητική των εμτρισιταβίνη και τενοφοβίρη αλαφεναμίδη σε πρωτοθεραπευόμενους με αντιρετροϊκή αγωγή εφήβους και ενήλικες

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

FTC = εμτρισιταβίνη, TAF = τενοφοβίρη αλαφεναμίδη, TFV = τενοφοβίρη, Δ/εφαρμ. = δεν εφαρμόζεται

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέσες τιμές (%CV).

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

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

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

Νεφρική δυσλειτουργία

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

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

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

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

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

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

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

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

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

Η φαρμακοκινητική της εμτρισιταβίνης, της ριλπιβιρίνης και της τενοφοβίρης αλαφεναμίδης δεν έχει αξιολογηθεί πλήρως σε ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β ή/και C.

Κύηση και διάστημα μετά τον τοκετό

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

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

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

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

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

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

Οι μη κλινικές μελέτες της τενοφοβίρης αλαφεναμίδης σε αρουραίους και σκύλους αποκάλυψαν ότι τα οστά και οι νεφροί είναι τα κύρια όργανα-στόχοι της τοξικότητας. Η οστική τοξικότητα παρατηρήθηκε ως ελάττωση της οστικής πυκνότητας σε αρουραίους και σκύλους σε εκθέσεις στην

τενοφοβίρη τουλάχιστον τέσσερις φορές μεγαλύτερες από εκείνες που αναμένονται μετά τη χορήγηση εμτρισιταβίνης/ριλπιβιρίνης/τενοφοβίρης αλαφεναμίδης. Μια ελάχιστη διήθηση ιστιοκυττάρων ήταν παρούσα στον οφθαλμό σκύλων σε εκθέσεις στην τενοφοβίρη αλαφεναμίδη και την τενοφοβίρη περίπου 4 και 17 φορές μεγαλύτερες, αντίστοιχα, από εκείνες που αναμένονται μετά τη χορήγηση εμτρισιταβίνης/ριλπιβιρίνης/τενοφοβίρης αλαφεναμίδης.

Η τενοφοβίρη αλαφεναμίδη δεν ήταν μεταλλαξιογόνος ή μιτογόνος σε συμβατικές δοκιμασίες γονοτοξικότητας.

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

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Κυτταρίνη, μικροκρυσταλλική
Καρμελλόζη νατρίουχος διασταυρούμενη
Στεατικό μαγνήσιο
Ποβιδόνη (K-30)
Άμυλο αραβοσίτου
Μονοϋδρική λακτόζη

Επικάλυψη με υμένιο

Πολυ(βινυλική αλκοόλη)
Ανθρακικό ασβέστιο
Πολυαιθυλενογλυκόλη (MW 3350)
Τάλκης

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

12 μήνες.

Φιάλες των 30 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων:

Η προτεινόμενη διάρκεια ζωής κατά τη χρήση είναι 60 ημέρες μετά το πρώτο άνοιγμα του περιέκτη.

Φιάλες των 90 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων:

Η προτεινόμενη διάρκεια ζωής κατά τη χρήση είναι 90 ημέρες μετά το πρώτο άνοιγμα του περιέκτη.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Συσκευασίες κυψέλης από ΟΡΑ/αλουμίνιο/ΡΕ+αποξηραντικό+επικάλυψη από HDPE – Αλουμίνιο/ΡΕ. Οι ταινίες κυψέλης θα τοποθετούνται σε ένα εξωτερικό χαρτονένιο κουτί.

Η συσκευασία φιάλης από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE) (πρωτογενής συσκευασία) αποτελείται από μια στρογγυλή, λευκή, αδιαφανή φιάλη από HDPE με πλατύ στόμιο, με λευκό αδιαφανές πώμα ασφαλείας για παιδιά από πολυπροπυλενιο (PP), με επένδυση αλουμινίου ενεργοποιημένου με επαγωγή, μαζί με αποξηραντικό.

Κυψέλες: 30 και 90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Κυψέλη μονάδων δόσης (BUD): 30 x 1 και 90 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Φιάλες: 30 και 90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

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

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15
DUBLIN
Ιρλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

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

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

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

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

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

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

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe,
Benzstrasse 1, Bad Homburg v. d. Hoehe, Hessen, 61352,
Γερμανία

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

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

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

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

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

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

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

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

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

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΟΥΤΙΟΥ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris 200 mg/25 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
εμτρισιταβίνη/ριλπιβιρίνη/τενοφοβίρη αλαφεναμίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 200 mg εμτρισιταβίνη, υδροχλωρική ριλπιβιρίνη που ισοδυναμεί με 25 mg ριλπιβιρίνης και φουμαρική τενοφοβίρη αλαφεναμίδη που ισοδυναμεί με 25 mg τενοφοβίρης αλαφεναμίδης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

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

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κυψέλες:
30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.
90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Κυψέλη μονάδων δόσης (BUD):
30 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
90 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση

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

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

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

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15
DUBLIN
Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viartis

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

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΗ ΚΑΙ ΚΥΨΕΛΗ ΜΟΝΑΔΩΝ ΔΟΣΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viartis 200 mg/25 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
εμτρισιταβίνη/ριλπιβιρίνη/τενοφοβίρη αλαφεναμίδη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Viartis Limited

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

[Για BUD]

Από στόματος χρήση

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

ΚΟΥΤΙ ΦΙΑΛΗΣ ΚΑΙ ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris 200 mg/25 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
εμτρισιταβίνη/ριλπιβιρίνη/τενοφοβίρη αλαφεναμίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 200 mg εμτρισιταβίνη, υδροχλωρική ριλπιβιρίνη που ισοδυναμεί με 25 mg ριλπιβιρίνης και φουμαρική τενοφοβίρη αλαφεναμίδη που ισοδυναμεί με 25 mg τενοφοβίρης αλαφεναμίδης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

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

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Φιάλες:

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση

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

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

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

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

[Για την άμεση ετικέτα]

Φιάλες των 30 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων:

Η προτεινόμενη διάρκεια ζωής κατά τη χρήση είναι 60 ημέρες μετά το πρώτο άνοιγμα του περιέκτη.

Φιάλες των 90 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων:

Η προτεινόμενη διάρκεια ζωής κατά τη χρήση είναι 90 ημέρες μετά το πρώτο άνοιγμα του περιέκτη.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

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

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15
DUBLIN
Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/25/1966/005

EU/1/25/1966/006

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viartis

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

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris 200 mg/25 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
εμτρισιταβίνη/ριλπιβιρίνη/τενοφοβίρη αλαφεναμίδη

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

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

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

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

1. Τι είναι το Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris και ποια είναι η χρήση του

Το Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris είναι ένα αντικό φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της μόλυνσης από τον **ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV)**. Είναι ένα δισκίο που περιέχει συνδυασμό των παρακάτω τριών δραστικών ουσιών: **εμτρισιταβίνη, ριλπιβιρίνη και τενοφοβίρη αλαφεναμίδη**. Καθεμία από αυτές τις δραστικές ουσίες δρα παρεμβαίνοντας με ένα ένζυμο που ονομάζεται «ανάστροφη μεταγραφάση», το οποίο είναι απαραίτητο για τον πολλαπλασιασμό του ιού του HIV-1.

Το Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris μειώνει την ποσότητα του HIV στο σώμα σας. Αυτό θα βελτιώσει το ανοσοποιητικό σας σύστημα και θα μειώσει τον κίνδυνο ανάπτυξης παθήσεων που συνδέονται με την HIV λοίμωξη.

Το Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris χρησιμοποιείται σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω, με βάρος τουλάχιστον 35 kg.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris

Μην πάρετε το Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris

- Σε περίπτωση αλλεργίας στην εμτρισιταβίνη, τη ριλπιβιρίνη, την τενοφοβίρη αλαφεναμίδη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

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

→ Εάν αυτό ισχύει για σας, **μην πάρετε το Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris και ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.**

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Πρέπει να βρίσκεστε υπό τη φροντίδα του γιατρού σας για όσο χρονικό διάστημα παίρνετε το Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris.

Αυτό το φάρμακο δεν θεραπεύει την HIV λοίμωξη. Ενώ λαμβάνετε το Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris, μπορεί να αναπτύξετε ακόμη λοιμώξεις ή άλλες ασθένειες που σχετίζονται με την HIV λοίμωξη.

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε το Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris:

- **Αν έχετε πρόβλημα με το ήπαρ σας ή αν έχετε ιστορικό ηπατικής νόσου, συμπεριλαμβανομένης της ηπατίτιδας.** Ασθενείς με ηπατική νόσο συμπεριλαμβανομένης της χρόνιας ηπατίτιδας B ή C, οι οποίοι λαμβάνουν αντιρετροϊκή αγωγή, εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών και δυνητικά θανατηφόρων ηπατικών επιπλοκών. Αν έχετε λοίμωξη από ηπατίτιδα B, ο γιατρός σας θα κρίνει με προσοχή σχετικά με το ποιο είναι το καλύτερο θεραπευτικό σχήμα για σας.
- **Αν έχετε λοίμωξη από ηπατίτιδα B,** τα ηπατικά προβλήματα μπορεί να επιδεινωθούν αφού σταματήσετε να παίρνετε το Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris. Είναι σημαντικό να μη σταματήσετε να παίρνετε το Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris χωρίς να μιλήσετε στον γιατρό σας: βλ. παράγραφο 3, *Μην σταματήσετε να παίρνετε το Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris.*
- Αν λαμβάνετε οποιοδήποτε φάρμακο που μπορεί να προκαλέσει απειλητικό για τη ζωή ακανόνιστο καρδιακό παλμό (*ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου*).
- **Αν έχετε νεφρική νόσο ή αν οι εξετάσεις σας δείξουν νεφρικά προβλήματα.** Ο γιατρός σας μπορεί να ζητήσει αιματολογικές εξετάσεις για την παρακολούθηση της λειτουργίας των νεφρών σας κατά την έναρξη και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris.

Ενώ παίρνετε το Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris

Αφού ξεκινήσετε να παίρνετε το Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris, να είστε προσεκτικοί για:

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

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

Υπάρχει η πιθανότητα να εμφανίσετε νεφρικά προβλήματα όταν παίρνετε το φάρμακο αυτό για μεγάλο χρονικό διάστημα (βλ. *Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις*).

Παιδιά και έφηβοι

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

Άλλα φάρμακα και Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris

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

Φάρμακα που δεν πρέπει ποτέ να λαμβάνονται μαζί με το Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris:

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

→ Εάν παίρνετε οποιοδήποτε από αυτά τα φάρμακα, **μην πάρετε το Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris και ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.**

Άλλοι τύποι φαρμάκων:

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε:

- **Οποιοδήποτε φάρμακο χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση του HIV**
- **Οποιοδήποτε φάρμακο που περιέχει:**
 - τενοφοβίρη αλαφεναμίδη
 - τενοφοβίρη δισοπροξίλη
 - λαμβουδίνη
 - αδεφοβίρη διπιβοξίλη
- **Αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων, τα οποία περιέχουν:**
 - κλαριθρομυκίνη
 - ερυθρομυκίνη

Αυτά τα φάρμακα μπορούν να αυξήσουν την ποσότητα ριλπιβιρίνης και τενοφοβίρης αλαφεναμίδης (συστατικών του Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris) στο αίμα σας. Ο γιατρός σας θα σας δώσει διαφορετικό φάρμακο.
- **Αντιμυκητιασικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων:**
 - κετοконаζόλη
 - φλουконаζόλη
 - ιτρακοναζόλη
 - ποσακοναζόλη
 - βορικοναζόλη

Αυτά τα φάρμακα μπορούν να αυξήσουν την ποσότητα ριλπιβιρίνης και τενοφοβίρης αλαφεναμίδης (συστατικά του Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris) στο αίμα σας. Ο γιατρός σας θα σας δώσει διαφορετικό φάρμακο.
- **Φάρμακα για έλκη στομάχου, καούρες ή γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, όπως:**
 - **αντιόξινα** (υδροξείδιο του αλουμινίου/μαγνησίου ή ανθρακικό ασβέστιο)
 - **H₂ ανταγωνιστές** (φαμοτιδίνη, σιμετιδίνη, νιζατιδίνη ή ρανιτιδίνη)

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

 - **Εάν παίρνετε ένα αντιόξινο**, πάρτε το τουλάχιστον 2 ώρες πριν ή τουλάχιστον 4 ώρες μετά το Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris.
 - **Εάν παίρνετε κάποιον H₂-ανταγωνιστή**, πάρτε το τουλάχιστον 12 ώρες πριν ή τουλάχιστον 4 ώρες μετά το Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris. Οι H₂ ανταγωνιστές μπορούν να ληφθούν μόνο μία φορά την ημέρα αν λαμβάνετε Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris. Οι H₂ ανταγωνιστές δεν πρέπει να λαμβάνονται σε αγωγή που χορηγείται δύο φορές την ημέρα. Μιλήστε με τον γιατρό σας σχετικά με κάποια εναλλακτική θεραπεία (βλ. *Πώς να πάρετε το Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris*).
- **Κυκλοσπορίνη**, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη μείωση της ισχύος του ανοσοποιητικού συστήματος του σώματος:

Αυτό το φάρμακο μπορεί να αυξήσει την ποσότητα της ριλπιβιρίνης και της τενοφοβίρης αλαφεναμίδης (συστατικά του Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris) στο αίμα σας. Ο γιατρός σας θα σας δώσει διαφορετικό φάρμακο.

- **Μεθαδόνη**, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του εθισμού στα οπιοειδή, καθώς ο γιατρός σας ενδέχεται να χρειαστεί να αλλάξει τη δόση της μεθαδόνης που παίρνετε.
- **Ετεξιλική δαβιγατράνη**, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία καρδιοπαθειών, καθώς ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να παρακολουθεί τα επίπεδα αυτού του φαρμάκου στο αίμα σας.

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

Κύηση και θηλασμός

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

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

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

Μη θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris. Αυτό απαιτείται διότι ορισμένες από τις δραστικές ουσίες του φαρμάκου αυτού απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα.

Ο θηλασμός δεν συνιστάται σε γυναίκες που ζουν με τον ιό HIV, καθώς η λοίμωξη από τον ιό HIV μπορεί να μεταδοθεί στο βρέφος μέσω του μητρικού γάλακτος.

Εάν θηλάζετε ή εάν σκέπτεστε να θηλάσετε, θα πρέπει **να το συζητήσετε με τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν.**

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

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

Το Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris περιέχει λακτόζη και νάτριο

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

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

→ Εάν οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει για σας, **απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε το Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris.**

3. Πώς να πάρετε το Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris

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

Η συνιστώμενη δόση είναι:

Ενήλικες: ένα δισκίο την ημέρα με φαγητό

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

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

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

Εάν παίρνετε κάποιο αντιόξινο, όπως υδροξείδιο του αλουμινίου/μαγνησίου ή ανθρακικό ασβέστιο, πάρτε το τουλάχιστον 2 ώρες πριν ή τουλάχιστον 4 ώρες μετά το Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris.

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

Εάν υποβάλλεστε σε αιμοκάθαρση, πάρτε την καθημερινή δόση του Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris μετά την ολοκλήρωση της αιμοκάθαρσης.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris από την κανονική

Εάν πάρετε κατά λάθος μεγαλύτερη δόση Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris από τη συνιστώμενη, μπορεί να διατρέχετε αυξημένο κίνδυνο να παρουσιάσετε πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες με αυτό το φάρμακο (βλ. παράγραφο 4, *Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες*).

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

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris

Είναι σημαντικό να μην παραλείψετε καμία δόση Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris.

Εάν παραλείψετε κάποια δόση:

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

Αν κάνετε εμετό μέσα σε 4 ώρες από τη λήψη του Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris, πάρτε ένα άλλο δισκίο με φαγητό. Αν κάνετε εμετό σε διάστημα μεγαλύτερο από 4 ώρες μετά τη λήψη του Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris, δεν χρειάζεται να πάρετε άλλο δισκίο έως το επόμενο τακτικά προγραμματισμένο δισκίο.

Μην σταματάτε να παίρνετε το Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris

Μην σταματήσετε να παίρνετε το Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris χωρίς να μιλήσετε με τον γιατρό σας. Η διακοπή αυτού του φαρμάκου μπορεί να επηρεάσει σοβαρά την ανταπόκρισή σας σε μελλοντική θεραπεία. Εάν αυτό το φάρμακο διακοπεί για οποιονδήποτε λόγο, μιλήστε με τον γιατρό σας πριν αρχίσετε να παίρνετε ξανά τα δισκία Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris.

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

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

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

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

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

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

Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες: ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας

- **Οποιαδήποτε σημεία φλεγμονής ή λοίμωξης.** Σε ορισμένους ασθενείς με προχωρημένη HIV λοίμωξη (AIDS) και ιστορικό ευκαιριακών λοιμώξεων (λοιμώξεις που εμφανίζονται σε άτομα με αδύναμο ανοσοποιητικό σύστημα), σημεία και συμπτώματα φλεγμονής από προηγούμενες λοιμώξεις μπορεί να εμφανιστούν λίγο μετά την έναρξη της θεραπείας κατά του HIV. Πιστεύεται ότι αυτά τα συμπτώματα οφείλονται σε μια βελτίωση στην ανοσολογική απάντηση του σώματος, η οποία επιτρέπει στο σώμα να καταπολεμήσει λοιμώξεις που μπορεί να ήταν παρούσες χωρίς έκδηλα συμπτώματα.
- **Αυτοάνοσες διαταραχές,** όταν το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται σε υγιή σωματικό ιστό, μπορεί επίσης να εμφανιστούν αφού αρχίσετε να παίρνετε φάρμακα για την HIV λοίμωξή σας. Αυτοάνοσες διαταραχές μπορεί να συμβούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Προσέχετε για οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης ή άλλα συμπτώματα όπως:
 - μυϊκή αδυναμία

- αδυναμία που αρχίζει από τα χέρια και πόδια και προχωρεί προς τα πάνω στον κορμό του σώματος
- αίσθημα παλμών, μυϊκό τρόμο ή υπερκινητικότητα

→ Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από αυτά τα συμπτώματα ή άλλα συμπτώματα φλεγμονής ή λοίμωξης, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

(μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

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

Οι εξετάσεις μπορούν επίσης να δείξουν:

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

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

(μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

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

Οι εξετάσεις μπορούν επίσης να δείξουν:

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

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

(μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- σημεία ή συμπτώματα φλεγμονής ή λοίμωξης
- χαμηλά επίπεδα ερυθρών αιμοσφαιρίων στο αίμα (αναιμία)
- σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, οι οποίες περιλαμβάνουν εξάνθημα συνοδευόμενο από πυρετό, οίδημα και ηπατικά προβλήματα
- προβλήματα στην πέψη που έχουν ως αποτέλεσμα δυσφορία μετά από τα γεύματα
- πρήξιμο σε πρόσωπο, χείλη, γλώσσα ή λαιμό (αγγειοοίδημα)
- κνησμός

- κνίδωση
- πόνος των αρθρώσεων (*αρθραλγία*)

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

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

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

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

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

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

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

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

5. Πώς να φυλάσσετε το Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris

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

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

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

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

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris

- Οι δραστικές ουσίες είναι εμτρισιταβίνη / ριλπιβιρίνη / τενοφοβίρη αλαφεναμίδη
- Τα άλλα έκδοχα είναι καρμελλόζη νατρίουχος διασταυρούμενη, στεατικό μαγνήσιο, ποβιδόνη (K-30), άμυλο αραβοσίτου, μονοϋδρική λακτόζη, πολυ(βινυλική αλκοόλη), ανθρακικό ασβέστιο, πολυαιθυλενογλυκόλη (MW 3350), τάλκης και μικροκρυσταλλική κυτταρίνη.

Εμφάνιση του Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris και περιεχόμενα της συσκευασίας

Λευκό έως υπόλευκο, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο, αμφίκυρτο δισκίο σχήματος καψακίου, διαστάσεων 15 mm x 7 mm που φέρει χαραγμένη την ένδειξη «T7» στη μία πλευρά του δισκίου και είναι κενό στην άλλη πλευρά.

Το Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris κυκλοφορεί σε συσκευασίες κυψέλης των 30 και των 90 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων και σε κυψέλες μονάδων δόσης (BUD) των 30 x 1 και των 90 x 1 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Το Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris κυκλοφορεί σε φιάλες των 30 και των 90 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων. Κάθε φιάλη περιέχει μια αποξηραντική γέλη πυριτικού οξέος που πρέπει να παραμένει μέσα στη φιάλη για να βοηθήσει στην προστασία των δισκίων σας. Η αποξηραντική γέλη πυριτικού οξέος περιέχεται σε ξεχωριστό φακελλίσκο ή δοχείο και δεν πρέπει να καταπίνεται.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Viatris Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15
DUBLIN
Ιρλανδία

Παρασκευαστής

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

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe,
Benzstrasse 1, Bad Homburg v. d. Hoehe, Hessen, 61352,
Γερμανία

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

België/Belgique/Belgien

Viatris
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatris UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Viatri CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

Danmark

Viatri ApS

Tlf.: +45 28 11 69 32

Deutschland

Viatri Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

Eesti

Viatri OÜ

Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Viatri Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

España

Viatri Pharmaceuticals, S.L.

Tel: + 34 900 102 712

France

Viatri Santé

Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Viatri Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Viatri Limited

Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Viatri Italia S.r.l.

Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Ltd

Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatri SIA

Tel: +371 676 055 80

Magyarország

Viatri 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 AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Viatri Austria GmbH

Tel: +43 1 86390

Polska

Viatri 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 d.o.o.

Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatri Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatri Oy

Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatri AB

Tel: +46 (0)8 630 19 00

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

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