

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris 200 mg/10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris 200 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

200 mg/10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε δισκίο περιέχει 200 mg εμτρισιταβίνη και τενοφοβίρη αλαφenaμίδη μονοφουμαρική που ισοδυναμεί με 10 mg τενοφοβίρη αλαφenaμίδη.

200 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε δισκίο περιέχει 200 mg εμτρισιταβίνη και τενοφοβίρη αλαφenaμίδη μονοφουμαρική που ισοδυναμεί με 25 mg τενοφοβίρη αλαφenaμίδη.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

200 mg/10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο, γκρι χρώματος, ορθογώνιου σχήματος, αμφίκυρτο δισκίο με λοξομημένο άκρο (περίπου 15 mm x 7 mm), που φέρει χαραγμένη την ένδειξη «ET 1» στη μία πλευρά του δισκίου και το γράμμα «V» στην άλλη πλευρά.

200 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο, μπλε χρώματος, ορθογώνιου σχήματος, αμφίκυρτο δισκίο με λοξομημένο άκρο (περίπου 15 mm x 7 mm), που φέρει χαραγμένη την ένδειξη «ET 2» στη μία πλευρά του δισκίου και το γράμμα «V» στην άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris ενδείκνυται σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες για τη θεραπεία ενηλίκων και εφήβων (ηλικίας 12 ετών και άνω με σωματικό βάρος τουλάχιστον 35 kg) που έχουν προσβληθεί από τον ιό ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας τύπου 1 (HIV-1) (βλ. παραγράφους 4.2 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

Το Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris πρέπει να χορηγείται όπως παρουσιάζεται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1: Δόση του Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris σύμφωνα με τον τρίτο παράγοντα στη θεραπευτική αγωγή κατά του HIV

Δόση του Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris	Τρίτος παράγοντας στη θεραπευτική αγωγή κατά του HIV (βλ. παράγραφο 4.5)
Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris 200/10 mg μία φορά την ημέρα	Αταζαναβίρη με ριτοναβίρη ή κομπισιστάτη Δαρουναβίρη με ριτοναβίρη ή κομπισιστάτη ¹ Λοπιναβίρη με ριτοναβίρη
Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris 200/25 mg μία φορά την ημέρα	Ντολουτεγκραβίρη, εφαβιρένζη, μαραβιρόκη, νεβιραπίνη, ριλπιβιρίνη, ραλτεγκραβίρη

¹ Το Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris 200/10 mg σε συνδυασμό με δαρουναβίρη 800 mg και κομπισιστάτη 150 mg, χορηγούμενο ως δισκίο συνδυασμού σταθερής δόσης, μελετήθηκε σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς, βλ. παράγραφο 5.1.

Παραλειφθείσες δόσεις

Εάν ο ασθενής παραλείψει δόση του Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris εντός 18 ωρών από την κανονική ώρα λήψης της δόσης, ο ασθενής πρέπει να πάρει το Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris όσο το δυνατό γρηγορότερα και να συνεχίσει το κανονικό δοσολογικό πρόγραμμα. Εάν ένας ασθενής παραλείψει δόση του Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris για περισσότερο από 18 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 1 ώρας από τη λήψη του Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris, πρέπει να πάρει ένα άλλο δισκίο.

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris σε ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

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

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris σε ενήλικες με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (εκτιμώμενη CrCl < 15 ml/min) σε χρόνια αιμοδιύλιση. Ωστόσο, το Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris θα πρέπει γενικά να αποφεύγεται, αλλά μπορεί να χρησιμοποιηθεί 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/Tenofovir alafenamide Viatris θα πρέπει να χορηγείται μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας αιμοδιύλισης.

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

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για να γίνει σύσταση για 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/Tenofovir alafenamide Viatris σε ασθενείς με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών ή βάρους < 35 kg δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση.

Το Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris πρέπει να λαμβάνεται μία φορά ημερησίως με ή χωρίς τροφή (βλ. παράγραφο 5.2). Συνιστάται το επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο να μην μασάται ή θρυμματίζεται λόγω της πικρής γεύσης.

Για ασθενείς που δε μπορούν να καταπιούν το δισκίο ολόκληρο, το δισκίο μπορεί να χωριστεί στη μέση και τα δύο μισά κομμάτια να ληφθούν το ένα μετά το άλλο, διασφαλίζοντας ότι η πλήρης δόση λαμβάνεται αμέσως.

4.3 Αντενδείξεις

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

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

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

Ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα B 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/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 δρα κατά του ιού της ηπατίτιδας B (HBV). Η διακοπή της αγωγής με Emtricitabine/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/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/Tenofovir alafenamide Viatris σε ασθενείς με σημαντικές υποκείμενες ηπατικές διαταραχές δεν έχουν τεκμηριωθεί (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Κατά τη διάρκεια συνδυασμένης αντιρετροϊκής αγωγής (CART), 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*

Νουκλεοσ(τ)ιδικά ανάλογα ενδέχεται να επηρεάσουν τη μιτοχονδριακή λειτουργία σε ποικίλο βαθμό, το οποίο είναι εντονότερο με τη σταβουδίνη, διδανοσίνη και ζιδοβουδίνη. Έχει αναφερθεί μιτοχονδριακή δυσλειτουργία σε HIV αρνητικά βρέφη τα οποία είχαν εκτεθεί *in utero* ή/και μετά τη γέννηση σε νουκλεοσιδικά ανάλογα. Οι αναφορές αυτές αφορούσαν κυρίως τη θεραπεία με θεραπευτικά σχήματα που περιείχαν ζιδοβουδίνη. Οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες αναφέρθηκαν, είναι αιματολογικές διαταραχές (αναιμία, ουδετεροπενία) και μεταβολικές διαταραχές (υπερλακταϊμία, υπερλιπασαιμία). Οι ενέργειες αυτές συχνά ήταν παροδικές. Έχουν αναφερθεί σπάνια νευρολογικές διαταραχές όψιμης έναρξης (υπέρτονία, ακούσιοι μυϊκοί σπασμοί, μη φυσιολογική συμπεριφορά). Δεν είναι γνωστό επί του παρόντος, εάν τέτοιες νευρολογικές διαταραχές είναι παροδικές ή μόνιμες. Τα ευρήματα αυτά θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για οποιοδήποτε παιδί που εκτέθηκε *in utero* σε νουκλεοσ(τ)ιδικά ανάλογα, το οποίο παρουσιάζει σοβαρά κλινικά ευρήματα αγνώστου αιτιολογίας, ιδίως νευρολογικά ευρήματα. Τα ευρήματα αυτά δεν επηρεάζουν τις παρούσες εθνικές συστάσεις για τη χρήση αντιρετροϊκής θεραπείας 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 παρουσιαστεί 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 κυμαινόμενος και αυτά τα συμβάντα μπορεί να συμβούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας.

Ασθενείς με HIV-1 που περιέχει μεταλλάξεις

Το Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris πρέπει να αποφεύγεται σε προθεραπευμένους με αντιρετροϊκή αγωγή ασθενείς, με HIV-1 που περιέχει την K65R μετάλλαξη (βλ. παράγραφο 5.1).

Θεραπεία τριπλών νουκλεοσιδίων

Υπάρχουν αναφορές για υψηλό ποσοστό ιολογικής αποτυχίας και εμφάνιση ανοχής σε πρώιμο στάδιο όταν η τενοφοβίρη δισοπροξίλη συνδυάστηκε με λαμιβουδίνη και αβακαβίρη καθώς και με λαμιβουδίνη και διδανοσίνη ως αγωγή χορηγούμενη μία φορά την ημέρα. Ως εκ τούτου, τα ίδια προβλήματα ενδέχεται να παρατηρηθούν εάν το Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris χορηγηθεί μαζί με ένα τρίτο νουκλεοσιδικό ανάλογο.

Ευκαιριακές λοιμώξεις

Ασθενείς οι οποίοι ελάμβαναν Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris ή οποιαδήποτε άλλη αντιρετροϊκή θεραπεία 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. Δυσνητικός κίνδυνος νεφροτοξικότητας που προκύπτει από χρόνια έκθεση σε χαμηλά επίπεδα τενοφοβίρη λόγω της δοσολογίας με τενοφοβίρη αλαφεναμίδη δε μπορεί να αποκλεισθεί (βλ. παράγραφο 5.3).

Συνιστάται η αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας σε όλους τους ασθενείς πριν ή κατά την έναρξη της θεραπείας με Emtricitabine/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/Tenofovir alafenamide Viatris.

Ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου υπό χρόνια αιμοδιύλιση

Το Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris θα πρέπει γενικά να αποφεύγεται, αλλά μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ενήλικες με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (εκτιμώμενη CrCl < 15 ml/min) υπό 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) υπό 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).

Συγχορήγηση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Η συγχορήγηση του Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris δε συνιστάται με ορισμένα αντιεπιληπτικά (π.χ. καρβαμαζεπίνη, οξκαρβαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη και φαινοτοΐνη), αντιμυκοβακτηριακά (π.χ. ριφαμπικίνη, ριφαμπουτίνη, ριφαπεντίνη), St. John's wort (*Hypericum perforatum*) και αναστολείς πρωτεάσης (PIs) του HIV άλλους από αταζαναβίρη, λοπιναβίρη και δαρουναβίρη (βλ. παράγραφο 4.5).

Το Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris δεν πρέπει να συγχορηγείται με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν τενοφοβίρη αλαφεναμίδη, τενοφοβίρη δισοπροξίλη, εμτρισιταβίνη, λαμβουδίνη ή αδεφοβίρη διπιβοξίλη.

Έκδοχα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν 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

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Το Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris δεν πρέπει να συγχωρηγείται με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν τενοφοβίρη αλαφεναμίδη, τενοφοβίρη δισοπροξίλη, εμτρισιταβίνη, λαμβουδίνη ή αδεφοβίρη διπιβοξίλη.

Εμτρισιταβίνη

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

Τενοφοβίρη αλαφεναμίδη

Η τενοφοβίρη αλαφεναμίδη μεταφέρεται από την P-γλυκοπρωτεΐνη (P-gp) και την πρωτεΐνη αντίστασης του καρκίνου του μαστού (BCRP). Τα φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν σε μεγάλο βαθμό τη δραστηριότητα της P-gp και της BCRP μπορεί να οδηγήσουν σε μεταβολές στην απορρόφηση της τενοφοβίνης αλαφεναμίδης. Φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν τη δραστηριότητα της P-gp (π.χ. ριφαμπικίνη, ριφαμπουτίνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη) αναμένεται να μειώσουν την απορρόφηση της τενοφοβίνης αλαφεναμίδης, με αποτέλεσμα μειωμένες συγκεντρώσεις πλάσματος της τενοφοβίνης αλαφεναμίδης, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια της θεραπευτικής δράσης του Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris και ανάπτυξη αντοχής. Η συγχωρήγηση Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν τη δραστηριότητα της P-gp και της BCRP (π.χ. κομπισιστάτη, ριτοναβίρη, κυκλοσπορίνη) αναμένεται να αυξήσει την απορρόφηση και τη συγκέντρωση πλάσματος της τενοφοβίνης αλαφεναμίδης. Σύμφωνα με δεδομένα από μελέτη *in vitro*, η συγχωρήγηση της τενοφοβίνης 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*. Δεν είναι αναστολέας ή επαγωγέας του CYP3A *in vivo*. Η τενοφοβίρη αλαφεναμίδη είναι ένα υπόστρωμα του OATP1B1 και OATP1B3 *in vitro*. Η κατανομή της τενοφοβίνης αλαφεναμίδης στο σώμα μπορεί να επηρεαστεί από τη δραστηριότητα του OATP1B1 και OATP1B3.

Άλλες αλληλεπιδράσεις

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

Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ των συστατικών του Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris και πιθανών συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων παρατίθενται στον Πίνακα 2 (η αύξηση υποδεικνύεται ως «↑», η μείωση ως «↓», καμία μεταβολή ως «↔»). Οι περιγραφόμενες αλληλεπιδράσεις βασίζονται σε μελέτες που διενεργήθηκαν με το Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris ή τα συστατικά του Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris ως μεμονωμένοι παράγοντες ή/και σε συνδυασμό ή αποτελούν ενδεχόμενες αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων που μπορεί να εμφανιστούν με το Emtricitabine/Tenofovir alafenamide.

Πίνακας 2: Αλληλεπιδράσεις μεταξύ των μεμονωμένων συστατικών του Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή ¹	Επιδράσεις στα επίπεδα του φαρμακευτικού προϊόντος. Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min} ²	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris
ΑΝΤΙΛΟΙΜΩΔΗ		
Αντιμυκητιασικά		
Κετοконаζόλη Ιτραконаζόλη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί με οποιοδήποτε από τα συστατικά του Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris. Η συγχορήγηση κετοконаζόλης ή ιτραконаζόλης, τα οποία είναι ισχυροί αναστολείς της P-gp, αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της τενοφοβίρης αλαφenaμίδης στο πλάσμα.	Η συνιστώμενη δόση του Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris είναι 200/10 mg μία φορά την ημέρα.
Φλουконаζόλη Ισαβουκοναζόλη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί με οποιοδήποτε από τα συστατικά του Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris. Η συγχορήγηση φλουконаζόλης ή ισαβουκοναζόλης ενδέχεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της τενοφοβίρης αλαφenaμίδης στο πλάσμα.	Η δόση του Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris να καθορίζεται σύμφωνα με το συγχορηγούμενο αντιρετροϊκό (βλ. παράγραφο 4.2).
Αντιμυκοβακτηριακά		
Ριφαμπουτίνη Ριφαμπικίνη Ριφαπεντίνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί με οποιοδήποτε από τα συστατικά του Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris. Η συγχορήγηση ριφαμπικίνης, ριφαμπουτίνης και ριφαπεντίνης, όλες από τις οποίες είναι επαγωγείς της P-gp, ενδέχεται να μειώσει τις συγκεντρώσεις της τενοφοβίρης αλαφenaμίδης στο πλάσμα, το οποίο μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την απώλεια της θεραπευτικής δράσης και την ανάπτυξη αντοχής.	Η συγχορήγηση του Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris και της ριφαμπουτίνης, ριφαμπικίνης ή ριφαπεντίνης δε συνιστάται.
Φαρμακευτικά προϊόντα κατά του ιού της ηπατίτιδας C		
Λεντιπασβίρη (90 mg μία φορά την ημέρα)/ σοφοσπουβίρη (400 mg μία φορά την ημέρα), εμτρισιταβίνη (200 mg μία φορά την ημέρα)/ τενοφοβίρη αλαφenaμίδη (10 mg μία φορά την ημέρα) ³	Λεντιπασβίρη: AUC: ↑ 79% C_{max}: ↑ 65% C_{min}: ↑ 93% Σοφοσπουβίρη: AUC: ↑ 47% C_{max}: ↑ 29% Μεταβολίτης της σοφοσπουβίρης GS-331007: AUC: ↑ 48% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 66% Εμτρισιταβίνη: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Τενοφοβίρη αλαφenaμίδη: AUC: ↔ C_{max}: ↔	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της λεντιπασβίρης ή της σοφοσπουβίρης. Η δόση του Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris να καθορίζεται σύμφωνα με το συγχορηγούμενο αντιρετροϊκό (βλ. παράγραφο 4.2).

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή ¹	Επιδράσεις στα επίπεδα του φαρμακευτικού προϊόντος. Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min} ²	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris
Λεντιπασβίρη (90 mg μία φορά την ημέρα)/ σοφοσμπουβίρη (400 mg μία φορά την ημέρα), εμτρισιταβίνη (200 mg μία φορά την ημέρα)/ τενοφοβίρη αλαφεναμίδη (25 mg μία φορά την ημέρα) ⁴	Λεντιπασβίρη: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Σοφοσμπουβίρη: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Μεταβολίτης της σοφοσμπουβίρης GS-331007: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Εμτρισιταβίνη: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Τενοφοβίρη αλαφεναμίδη: AUC: ↑ 32% C_{max}: ↔	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της λεντιπασβίρης ή της σοφοσμπουβίρης. Η δόση του Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris να καθορίζεται σύμφωνα με το συγχορηγούμενο αντιρετροϊκό (βλ. παράγραφο 4.2).
Σοφοσμπουβίρη (400 mg μία φορά ημερησίως)/ βελπατασβίρη (100 mg μία φορά ημερησίως), εμτρισιταβίνη (200 mg μία φορά ημερησίως)/ τενοφοβίρη αλαφεναμίδη (10 mg μία φορά ημερησίως) ³	Σοφοσμπουβίρη: AUC: ↑ 37% C_{max}: ↔ Μεταβολίτης της σοφοσμπουβίρης GS-331007: AUC: ↑ 48% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 58% Βελπατασβίρη: AUC: ↑ 50% C_{max}: ↑ 30% C_{min}: ↑ 60% Εμτρισιταβίνη: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Τενοφοβίρη αλαφεναμίδη: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 20%	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της σοφοσμπουβίρης, της βελπατασβίρης ή της βοξилаπρεβίρης. Η δόση του Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris να καθορίζεται σύμφωνα με το συγχορηγούμενο αντιρετροϊκό (βλ. παράγραφο 4.2).

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή ¹	Επιδράσεις στα επίπεδα του φαρμακευτικού προϊόντος. Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min} ²	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris
Σοφοσμπουβίρη / βελπατασβίρη / βοξилаπρεβίρη (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg μία φορά ημερησίως) ⁷ / εμτρισιταβίνη (200 mg μία φορά ημερησίως)/ τενοφοβίρη αλαφεναμίδη (10 mg μία φορά ημερησίως) ³	Σοφοσμπουβίρη: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 27% Μεταβολίτης της σοφοσμπουβίρης GS-331007: AUC: ↑ 43% C_{max}: ↔ Βελπατασβίρη: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 46% C_{max}: ↔ Βοξилаπρεβίρη: AUC: ↑ 171% C_{min}: ↑ 350% C_{max}: ↑ 92% Εμτρισιταβίνη: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Τενοφοβίρη αλαφεναμίδη: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 21%	
Σοφοσμπουβίρη / βελπατασβίρη / βοξилаπρεβίρη(400 mg /100 mg/100 mg+100 mg μία φορά ημερησίως) ⁷ / εμτρισιταβίνη (200 mg μία φορά ημερησίως)/ τενοφοβίρη αλαφεναμίδη (25 mg μία φορά ημερησίως) ⁴	Σοφοσμπουβίρη: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Μεταβολίτης της σοφοσμπουβίρης GS-331007: AUC: ↔ C_{min}: ↔ Βελπατασβίρη: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Βοξилаπρεβίρη: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Εμτρισιταβίνη: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Τενοφοβίρη αλαφεναμίδη: AUC: ↑ 52% C_{max}: ↑ 32%	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της σοφοσμπουβίρης, της βελπατασβίρης ή της βοξилаπρεβίρης. Η δόση του Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris να καθορίζεται σύμφωνα με το συγχορηγούμενο αντιρετροϊκό (βλ. παράγραφο 4.2).

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή ¹	Επιδράσεις στα επίπεδα του φαρμακευτικού προϊόντος. Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min} ²	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris
ANTIPETΡΟΪΚΑ		
Αναστολείς πρωτεάσης του HIV		
Αταζαναβίρη/ κομπισιστάτη (300 mg/150 mg μία φορά την ημέρα), τενοφοβίρη αλαφεναμίδη (10 mg)	Τενοφοβίρη αλαφεναμίδη: AUC: ↑ 75% C _{max} : ↑ 80% Αταζαναβίρη: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Η συνιστώμενη δόση του Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris είναι 200/10 mg μία φορά την ημέρα.
Αταζαναβίρη/ ριτοναβίρη (300/100 mg μία φορά την ημέρα), τενοφοβίρη αλαφεναμίδη (10 mg)	Τενοφοβίρη αλαφεναμίδη: AUC: ↑ 91% C _{max} : ↑ 77% Αταζαναβίρη: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Η συνιστώμενη δόση του Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris είναι 200/10 mg μία φορά την ημέρα.
Δαρουναβίρη/ κομπισιστάτη (800/150 mg μία φορά την ημέρα), τενοφοβίρη αλαφεναμίδη (25 mg μία φορά την ημέρα) ⁵	Τενοφοβίρη αλαφεναμίδη: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Τενοφοβίρη: AUC: ↑ 224% C _{max} : ↑ 216% C _{min} : ↑ 221% Δαρουναβίρη: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Η συνιστώμενη δόση του Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris είναι 200/10 mg μία φορά την ημέρα.
Δαρουναβίρη/ ριτοναβίρη (800/100 mg μία φορά την ημέρα), τενοφοβίρη αλαφεναμίδη (10 mg μία φορά την ημέρα)	Τενοφοβίρη αλαφεναμίδη: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Τενοφοβίρη: AUC: ↑ 105% C _{max} : ↑ 142% Δαρουναβίρη: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Η συνιστώμενη δόση του Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris είναι 200/10 mg μία φορά την ημέρα.
Λοπιναβίρη/ριτοναβίρη (800/200 mg μία φορά την ημέρα), τενοφοβίρη αλαφεναμίδη (10 mg μία φορά την ημέρα)	Τενοφοβίρη αλαφεναμίδη: AUC: ↑ 47% C _{max} : ↑ 119% Λοπιναβίρη: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Η συνιστώμενη δόση του Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris είναι 200/10 mg μία φορά την ημέρα.

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή ¹	Επιδράσεις στα επίπεδα του φαρμακευτικού προϊόντος. Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min} ²	Σύσταση σχετικά με τη συγχωρήγηση με Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris
Τιπραναβίρη/ ριτοναβίρη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί με οποιοδήποτε από τα συστατικά του Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris. Η τιπραναβίρη/ριτοναβίρη έχει ως αποτέλεσμα επαγωγή της P-gr. Η έκθεση στην τενοφοβίρη αλαφεναμίδη αναμένεται να μειωθεί όταν η τιπραναβίρη/ριτοναβίρη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με το Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris.	Η συγχωρήγηση με το Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris δε συνιστάται.
Άλλοι αναστολείς πρωτεάσης	Η επίδραση είναι άγνωστη.	Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για να γίνουν δοσολογικές συστάσεις για τη συγχωρήγηση με άλλους αναστολείς πρωτεάσης.
Άλλα αντιρετροϊκά κατά του HIV		
Ντολουτεγκραβίρη (50 mg μία φορά την ημέρα), τενοφοβίρη αλαφεναμίδη (10 mg μία φορά την ημέρα) ³	Τενοφοβίρη αλαφεναμίδη: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Ντολουτεγκραβίρη: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Η συνιστώμενη δόση του Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris είναι 200/25 mg μία φορά την ημέρα.
Ριλιπιδινίνη (25 mg μία φορά την ημέρα), τενοφοβίρη αλαφεναμίδη (25 mg μία φορά την ημέρα)	Τενοφοβίρη αλαφεναμίδη: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Ριλιπιδινίνη: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Η συνιστώμενη δόση του Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris είναι 200/25 mg μία φορά την ημέρα.
Εφαβιρένζη (600 mg μία φορά την ημέρα), τενοφοβίρη αλαφεναμίδη (40 mg μία φορά την ημέρα) ⁴	Τενοφοβίρη αλαφεναμίδη: AUC: ↓ 14% C _{max} : ↓ 22%	Η συνιστώμενη δόση του Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris είναι 200/25 mg μία φορά την ημέρα.
Μαραβιρόκη Νεβιραπίνη Ραλτεγκραβίρη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί με οποιοδήποτε από τα συστατικά του Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris. Η έκθεση στην τενοφοβίρη αλαφεναμίδη δεν αναμένεται να επηρεαστεί από τη μαραβιρόκη, τη νεβιραπίνη ή τη ραλτεγκραβίρη, ούτε αναμένεται να επηρεάσει τη μεταβολική οδό και την οδό απέκκρισης που σχετίζονται με τη μαραβιρόκη, τη νεβιραπίνη ή τη ραλτεγκραβίρη.	Η συνιστώμενη δόση του Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris είναι 200/25 mg μία φορά την ημέρα.

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή ¹	Επιδράσεις στα επίπεδα του φαρμακευτικού προϊόντος. Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min} ²	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris
ΑΝΤΙΕΠΙΛΗΠΤΙΚΑ		
Οξκαρβαζεπίνη Φαινοβαρβιτάλη Φαινυτοΐνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί με οποιοδήποτε από τα συστατικά της Εμτρισιταβίνης/Τενοφοβίρης αλαφεναμίδης. Η συγχορήγηση οξκαρβαζεπίνης, φαινοβαρβιτάλης ή φαινυτοΐνης, όλα από τα οποία είναι επαγωγείς της P-grp, ενδέχεται να μειώσει τις συγκεντρώσεις της τενοφοβίρης αλαφεναμίδης στο πλάσμα, το οποίο μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την απώλεια της θεραπευτικής δράσης και την ανάπτυξη αντοχής.	Η συγχορήγηση Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris και οξκαρβαζεπίνης, φαινοβαρβιτάλης ή φαινυτοΐνης δε συνιστάται.
Καρβαμαζεπίνη (τιτλοποιημένη από 100 mg έως 300 mg δύο φορές την ημέρα), εμτρισιταβίνη/τενοφοβίρη αλαφεναμίδη (200 mg/25 mg μία φορά την ημέρα) ^{5,6}	Τενοφοβίρη αλαφεναμίδη: AUC: ↓ 55% C_{max}: ↓ 57% Η συγχορήγηση καρβαμαζεπίνης, ενός επαγωγέα της P-grp, μειώνει τις συγκεντρώσεις της τενοφοβίρης αλαφεναμίδης στο πλάσμα, το οποίο μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την απώλεια της θεραπευτικής δράσης και την ανάπτυξη αντοχής.	Η συγχορήγηση Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris και καρβαμαζεπίνης δε συνιστάται.
ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΗΠΤΙΚΑ		
Σερτραλίνη (50 mg μία φορά την ημέρα), τενοφοβίρη αλαφεναμίδη (10 mg μία φορά την ημέρα) ³	Τενοφοβίρη αλαφεναμίδη: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Σερτραλίνη: AUC: ↑ 9% C_{max}: ↑ 14%	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της σερτραλίνης. Η δόση του Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris να καθορίζεται σύμφωνα με το συγχορηγούμενο αντιρετροϊκό (βλ. παράγραφο 4.2).
ΦΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ		
St. John's wort (<i>Hypericum perforatum</i>)	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί με οποιοδήποτε από τα συστατικά του Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris. Η συγχορήγηση St. John's wort, ενός επαγωγέα της P-grp, ενδέχεται να μειώσει τις συγκεντρώσεις της τενοφοβίρης αλαφεναμίδης στο πλάσμα, το οποίο μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την απώλεια της θεραπευτικής δράσης και την ανάπτυξη αντοχής.	Η συγχορήγηση του Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris με St. John's wort δε συνιστάται.
ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΤΙΚΑ		
Κυκλοσπορίνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί με οποιοδήποτε από τα συστατικά του Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris. Η συγχορήγηση της κυκλοσπορίνης, ενός ισχυρού αναστολέα της P-grp, αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της τενοφοβίρης αλαφεναμίδης στο πλάσμα.	Η συνιστώμενη δόση του Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris είναι 200/10 mg μία φορά την ημέρα.

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή ¹	Επιδράσεις στα επίπεδα του φαρμακευτικού προϊόντος. Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min} ²	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris
ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΧΟΡΗΓΟΥΜΕΝΑ ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΠΤΙΚΑ		
Νοργεστιμάτη (0,180/0,215/0,250 mg μία φορά την ημέρα), αιθινυλοιστραδιόλη (0,025 mg μία φορά την ημέρα), εμτρισιταβίνη/τενοφοβίρη αλαφεναμίδη (200/25 mg μία φορά την ημέρα) ⁵	Νορελγεστρομίνη: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Νοργεστρέλη: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Αιθινυλοιστραδιόλη: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης της νοργεστιμάτης/αιθινυλοιστραδιόλης. Η δόση του Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris να καθορίζεται σύμφωνα με το συγχορηγούμενο αντιρετροϊκό (βλ. παράγραφο 4.2).
ΗΡΕΜΙΣΤΙΚΑ/ΥΠΝΩΤΙΚΑ		
Χορηγούμενη από στόματος μιδαζολάμη (2,5 mg εφάπαξ δόση), τενοφοβίρη αλαφεναμίδη (25 mg μία φορά την ημέρα)	Μιδαζολάμη: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της μιδαζολάμης. Η δόση του Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris να καθορίζεται σύμφωνα με το συγχορηγούμενο αντιρετροϊκό (βλ. παράγραφο 4.2).
Χορηγούμενη ενδοφλεβίως μιδαζολάμη (1 mg εφάπαξ δόση), τενοφοβίρη αλαφεναμίδη (25 mg μία φορά την ημέρα)	Μιδαζολάμη: AUC: ↔ C _{max} : ↔	

¹ Όταν παρέχονται δόσεις, είναι οι δόσεις που χρησιμοποιήθηκαν σε κλινικές μελέτες αλληλεπίδρασης μεταξύ φαρμάκων.

² Όταν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα από μελέτες αλληλεπίδρασης μεταξύ φαρμάκων.

³ Μελέτη που διενεργήθηκε με το δισκίο συνδυασμού σταθερής δόσης ελβιτεγκραβίρη /κομπισιστάτη /εμτρισιταβίνη/τενοφοβίρη αλαφεναμίδη.

⁴ Μελέτη που διενεργήθηκε με το δισκίο συνδυασμού σταθερής δόσης εμτρισιταβίνη/ρίλπιβιρίνη/τενοφοβίρη αλαφεναμίδη.

⁵ Μελέτη που διενεργήθηκε με το Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris.

⁶ Η εμτρισιταβίνη/τενοφοβίρη αλαφεναμίδη ελήφθη μαζί με τροφή σε αυτήν τη μελέτη.

⁷ Μελέτη που διενεργήθηκε με επιπρόσθετη δόση βοξιλαιπρεβίρη 100 mg ώστε να επιτευχθούν εκθέσεις του βοξιλαιπρεβίρη που αναμένονται σε ασθενείς με λοίμωξη από HCV.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκείς και καλά ελεγχόμενες μελέτες του Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris ή των συστατικών του σε έγκυες γυναίκες. Δεν υπάρχουν ή είναι περιορισμένα τα δεδομένα (περιπτώσεις έκβασης κύησης λιγότερες από 300) από τη χρήση τενοφοβίρης αλαφεναμίδης σε εγκύους. Ωστόσο, ένας μεγάλος αριθμός δεδομένων σε έγκυες γυναίκες (περιπτώσεις έκβασης έκθεσης περισσότερες από 1000) καταδεικνύουν την μη ύπαρξη συγγενών δυσπλασιών ή τοξικότητας στο έμβρυο/νεογνό από την εμτρισιταβίνη.

Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα της εμτρισιταβίνης στις παραμέτρους της γονιμότητας, την κύηση, την εμβρυϊκή ανάπτυξη, τον τοκετό ή τη μεταγεννητική ανάπτυξη. Μελέτες της τενοφοβίρης αλαφεναμίδης σε ζώα δεν έδειξαν στοιχεία τοξικότητας στις παραμέτρους της γονιμότητας, την κύηση ή την εμβρυϊκή ανάπτυξη (βλ. παράγραφο 5.3).

Το Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης μόνο εάν το ενδεχόμενο όφελος δικαιολογεί τον ενδεχόμενο κίνδυνο για το έμβρυο.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η τενοφοβίρη αλαφεναμίδη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Η εμτρισιταβίνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν ότι η τενοφοβίρη απεκκρίνεται στο γάλα.

Υπάρχουν ανεπαρκείς πληροφορίες σχετικά με την επίδραση των εμτρισιταβίνη και τενοφοβίρη στα νεογνώντα/βρέφη. Συνεπώς, το Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την διάρκεια του θηλασμού.

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 σχετικά με τη γονιμότητα από τη χρήση του Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris στους ανθρώπους. Σε μελέτες σε ζώα δεν υπήρξαν επιδράσεις της εμτρισιταβίνης και της τενοφοβίρης αλαφεναμίδης στις παραμέτρους του ζευγαρώματος ή της γονιμότητας (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris μπορεί να έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Οι ασθενείς πρέπει να πληροφορούνται ότι κατά τη διάρκεια αγωγής με Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris αναφέρθηκε ζάλη.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η αξιολόγηση των ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζεται στα δεδομένα ασφάλειας από όλες τις μελέτες Φάσης 2 και 3 στις οποίες οι ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη έλαβαν φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν εμτρισιταβίνη και τενοφοβίρη αλαφεναμίδη και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία. Σε κλινικές μελέτες πρωτοθεραπευόμενων ενηλίκων ασθενών που έλαβαν εμτρισιταβίνη και τενοφοβίρη αλαφεναμίδη με ελβιτεγκραβίρη και κομπισιστάτη ως το δισκίο συνδυασμού σταθερής δόσης ελβιτεγκραβίρη 150 mg/κομπισιστάτη 150 mg/εμτρισιταβίνη 200 mg/τενοφοβίρη αλαφεναμίδη (ως φουμαρική) 10 mg (E/C/F/TAF) για 144 εβδομάδες, οι πλέον συχνά αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν διάρροια (7%), ναυτία (11%) και κεφαλαλγία (6%).

Συνοπτική περίληψη ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες στον Πίνακα 3 παρατίθενται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και συχνότητα εμφάνισης. Οι συχνότητες προσδιορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$) και όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$).

Πίνακας 3: Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων ενεργειών¹

Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
<i>Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος</i>	
Όχι συχνές:	αναιμία ²
<i>Ψυχιατρικές διαταραχές</i>	
Συχνές:	μη φυσιολογικά όνειρα
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</i>	
Συχνές:	κεφαλαλγία, ζάλη

Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
<i>Γαστρεντερικές διαταραχές</i>	
Πολύ συχνές:	ναυτία
Συχνές:	διάρροια, έμετος, κοιλιακό άλγος, μετεωρισμός
Όχι συχνές:	δυσπεψία
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</i>	
Συχνές:	εξάνθημα
Όχι συχνές:	αγγειοοίδημα ^{3, 4} , κνησμός, κνίδωση ⁴
<i>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</i>	
Όχι συχνές:	αρθραλγία
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης</i>	
Συχνές:	κόπωση

¹ Με την εξαίρεση του αγγειοοιδήματος, της αναιμίας και της κνίδωσης (βλ. υποσημειώσεις 2, 3 και 4), όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναγνωρίστηκαν από κλινικές μελέτες προϊόντων που περιέχουν F/TAF. Οι συχνότητες προέκυψαν από κλινικές μελέτες Φάσης 3 του E/C/F/TAF σε 866 πρωτοθεραπευόμενους ενήλικες ασθενείς για 144 εβδομάδες θεραπείας (GS-US-292-0104 και GS-US-292-0111).

² Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια δεν παρατηρήθηκε στις κλινικές μελέτες προϊόντων που περιέχουν F/TAF αλλά αναγνωρίστηκε από κλινικές μελέτες ή την εμπειρία μετά την κυκλοφορία για την εμπρισιταβίνη όταν χρησιμοποιείται μαζί με άλλα αντιρετροϊκά.

³ Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια αναγνωρίστηκε μέσω της παρακολούθησης των προϊόντων που περιέχουν εμπρισιταβίνη μετά την κυκλοφορία.

⁴ Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια αναγνωρίστηκε μέσω της παρακολούθησης των προϊόντων που περιέχουν τενοφοβίρη αλαφεναμίδη μετά την κυκλοφορία.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

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 ευκαιρικά παθογόνα. Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος του Graves και η αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος μέχρι την εμφάνιση είναι περισσότερο κυμαινόμενος 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).

Μεταβολές στις εργαστηριακές εξετάσεις λιπιδίων

Σε μελέτες σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς, αυξήσεις κατά την Εβδομάδα 144 παρατηρήθηκαν και στις δύο ομάδες θεραπείας που περιείχαν τενοφοβίρη αλαφεναμίδη φουμαρική και τενοφοβίρη δισοπροξίλη φουμαρική για τις παραμέτρους των λιπιδίων σε κατάσταση νηστείας ολική χοληστερόλη, άμεση λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας (LDL-χοληστερόλη) και λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας (HDL-χοληστερόλη) και τριγλυκερίδια σε σχέση με την έναρξη θεραπείας. Η διάμεση αύξηση σε σχέση με την έναρξη για αυτές τις παραμέτρους ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα E/C/F/TAF σε σύγκριση με την ομάδα ελβιτεγκραβίρη 150 mg/κομπισιστάτη 150 mg/εμπρισιταβίνη 200 mg/τενοφοβίρη δισοπροξίλη (ως φουμαρική) 245 mg (E/C/F/TDF) κατά την Εβδομάδα 144 ($p < 0,001$ 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 στον λόγο ολικής χοληστερόλης προς HDL-χοληστερόλη κατά την Εβδομάδα 144 σε σχέση με την έναρξη ήταν 0,2 (-0,3, 0,7) στην ομάδα E/C/F/TAF και 0,1 (-0,4, 0,6) στην ομάδα E/C/F/TDF ($p = 0,006$ για τη διαφορά μεταξύ των ομάδων θεραπείας).

Σε μια μελέτη σε ιολογικά κατεσταλμένους ασθενείς που πραγματοποίησαν αλλαγή από εμπρισιταβίνη/τενοφοβίρη δισοπροξίλη φουμαρική σε εμπρισιταβίνη/τενοφοβίρη αλαφεναμίδη, διατηρώντας παράλληλα τον τρίτο αντιρετροϊκό παράγοντα (Μελέτη GS-US-311-1089),

παρατηρήθηκαν αυξήσεις από την έναρξη θεραπείας στις παραμέτρους λιπιδίων σε κατάσταση νηστείας ολική χοληστερόλη, άμεση λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας (LDL-χοληστερόλη) και τριγλυκερίδια στο σκέλος εμτρισιταβίνη/τενοφοβίρη αλαφεναμίδη σε σύγκριση με μια μικρή μεταβολή στο σκέλος εμτρισιταβίνη/τενοφοβίρη δισοπροξίλη φουμαρική ($p \leq 0,009$ για τη διαφορά μεταξύ των ομάδων ως προς τις μεταβολές από την έναρξη θεραπείας). Παρουσιάστηκε μικρή μεταβολή από την έναρξη θεραπείας στις διάμεσες τιμές νηστείας για τη HDL-χοληστερόλη και τη γλυκόζη ή στο λόγο ολικής χοληστερόλης προς HDL-χοληστερόλη σε κατάσταση νηστείας σε οποιοδήποτε σκέλος θεραπείας την Εβδομάδα 96. Καμία από τις μεταβολές δεν θεωρήθηκε κλινικά σημαντική.

Σε μία μελέτη σε ιολογικά κατεσταλμένους ενήλικες ασθενείς που πραγματοποίησαν αλλαγή από αβακαβίρη/λαμβουδίνη σε εμτρισιταβίνη/τενοφοβίρη αλαφεναμίδη, διατηρώντας παράλληλα τον τρίτο αντιρετροϊκό παράγοντα (Μελέτη GS-US-311-1717), υπήρξαν ελάχιστες μεταβολές στις παραμέτρους των λιπιδίων.

Μεταβολικές παράμετροι

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Η ασφάλεια των εμτρισιταβίνη και 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 και τενοφοβίρη αλαφεναμίδη σε συνδυασμό με ελβιτεγκραβίρη και 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 της εμτρισιταβίνης και της τενοφοβίρης αλαφεναμίδης 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 και τενοφοβίρη αλαφεναμίδη σε συνδυασμό με ελβιτεγκραβίρη και κομπισιστάτη ως δισκίο συνδυασμού σταθερής δόσης. Δεν εντοπίστηκαν νέα ζητήματα ασφάλειας σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου σε χρόνια αιμοδιύλιση που έλαβαν εμτρισιταβίνη και τενοφοβίρη αλαφεναμίδη σε συνδυασμό με ελβιτεγκραβίρη και 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 και 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 λοίμωξη HIV/HBV οι οποίοι λάμβαναν 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 τενοφοβίρη δισοπροξίλη φουμαρική [TDF] σε 69

από τους 72 ασθενείς) σε E/C/F/TAF. Με βάση αυτά τα περιορισμένα δεδομένα, το προφίλ ασφάλειας του εμτρισιταβίνης και του τενοφοβίρης αλαφεναμίδης σε συνδυασμό με ελβιτεγκραβίρη και κομπισιστάτη ως δισκίο συνδυασμού σταθερής δόσης, σε ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη HIV/HBV ήταν παρόμοιο με εκείνο σε ασθενείς με λοίμωξη μόνο από τον ιό HIV-1 (βλ. παράγραφο 4.4).

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). Η θεραπεία της υπερδοσολογίας με το Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis αποτελείται από γενικά υποστηρικτικά μέτρα συμπεριλαμβανομένης της παρακολούθησης των ζωτικών παραμέτρων καθώς και την παρατήρηση της κλινικής κατάστασης του ασθενούς.

Η εμτρισιταβίνη μπορεί να απομακρυνθεί μέσω αιμοδιύλισης, η οποία απομακρύνει περίπου το 30% της δόσης της εμτρισιταβίνης κατά τη διάρκεια μιας συνεδρίας αιμοδιύλισης διάρκειας 3 ωρών εάν αυτή ξεκινήσει εντός 1,5 ώρας από τη χορήγηση 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.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντικό για συστηματική χρήση, αντικά για τη θεραπεία των HIV λοιμώξεων, συνδυασμοί. Κωδικός ATC: J05AR17.

Μηχανισμός δράσης

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 την αντιγραφή του HIV μέσω της ενσωμάτωσης στο ιικό δεοξυριβονουκλεϊκό οξύ (DNA) από την ανάστροφη μεταγραφάση (RT) του HIV, οδηγώντας στον τερματισμό της αλυσού του DNA. Η εμτρισιταβίνη εμφανίζει δραστηριότητα κατά των ιών HIV-1, HIV-2 και HBV.

Η τενοφοβίρη αλαφεναμίδης είναι ένας νουκλεοτιδικός αναστολέας της ανάστροφης μεταγραφάσης (NtRTI) και φωσφοροαμιδικό προφάρμακο της τενοφοβίρης (ανάλογο της μονοφωσφορικής 2'-δεοξαδενοσίνης). Η τενοφοβίρη αλαφεναμίδης διαπερνά τα κύτταρα και λόγω της αυξημένης σταθερότητας στο πλάσμα και της ενδοκυτταρικής ενεργοποίησης μέσω υδρόλυσης από την καθεψίνη A, η τενοφοβίρη αλαφεναμίδης είναι πιο αποτελεσματική από την τενοφοβίρη δισοπροξίλη φουμαρική όσον αφορά στη συγκέντρωση της τενοφοβίρης στα μονοπύρηννα κύτταρα του περιφερικού αίματος (PBMCs) ή κύτταρα-στόχους του HIV συμπεριλαμβανομένων των λεμφοκυττάρων και στα μακροφάγα. Η ενδοκυτταρική τενοφοβίρη στη συνέχεια φωσφορυλιώνεται στον φαρμακολογικά ενεργό μεταβολίτη διφωσφορική τενοφοβίρη. Η διφωσφορική τενοφοβίρη αναστέλλει την αντιγραφή του HIV μέσω ενσωμάτωσης στο ιικό DNA από την RT του HIV, 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 εμπρισιταβίνη και τενοφοβίρη αλαφεναμίδη επέδειξαν συνεργιστική αντιική δράση στην κυτταρική καλλιέργεια. Δεν παρατηρήθηκε ανταγωνισμός με την εμπρισιταβίνη ή την τενοφοβίρη αλαφεναμίδη όταν συνδυάστηκαν με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες.

Η αντιική δράση της εμπρισιταβίνης έναντι εργαστηριακών και κλινικά απομονωθέντων στελεχών του HIV-1 αξιολογήθηκε σε λεμφοβλαστοειδείς κυτταρικές σειρές, στην MAGI CCR5 κυτταρική σειρά και σε PBMCs. Οι τιμές 50% αποτελεσματικής συγκέντρωσης (EC_{50}) για την εμπρισιταβίνη κυμαίνονταν από 0,0013 έως 0,64 μ M. Η εμπρισιταβίνη επέδειξε αντιική δράση σε κυτταρική καλλιέργεια κατά των HIV-1 κλάδων A, B, C, D, E, F και G (οι τιμές EC_{50} κυμαίνονταν από 0,007 έως 0,075 μ M) και κατέδειξε ειδική για το στέλεχος δραστικότητα έναντι του HIV-2 (οι τιμές EC_{50} κυμαίνονταν από 0,007 έως 1,5 μ M).

Η αντιική δράση της τενοφοβίρης αλαφεναμίδης έναντι εργαστηριακών και κλινικά απομονωθέντων στελεχών HIV-1 υπότυπου B αξιολογήθηκε σε λεμφοβλαστοειδείς κυτταρικές σειρές, PBMCs, πρωτογενή μονοκύτταρα/μακροφάγα κύτταρα και CD4+-T λεμφοκύτταρα. Οι τιμές EC_{50} 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 EC_{50} κυμαίνονταν από 0,10 έως 12,0 nM) και εμφάνισε ειδική για το στέλεχος δραστικότητα έναντι του HIV-2 (οι τιμές EC_{50} κυμαίνονταν από 0,91 έως 2,63 nM).

Αντοχή

In vitro

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

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

Σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς

Σε μια συγκεντρωτική ανάλυση πρωτοθεραπευόμενων με αντιρετροϊκή αγωγή ασθενών που έλαβαν εμπρισιταβίνη και τενοφοβίρη αλαφεναμίδη (10 mg) χορηγούμενα με ελβιτεγκραβίρη και κομπισιστάτη ως δισκίο συνδυασμού σταθερής δόσης στις μελέτες Φάσης 3 GS-US-292-0104 και GS-US-292-0111, διεξήχθη γονοτυπικός έλεγχος σε απομονωθέντα από το πλάσμα στελέχη HIV-1 από όλους τους ασθενείς με HIV-1 RNA ≥ 400 αντίγραφα/ml κατά την επιβεβαιωμένη ιολογική αποτυχία, κατά την Εβδομάδα 144 ή κατά τη στιγμή της πρόωρης διακοπής του φαρμάκου της μελέτης. Μέχρι την Εβδομάδα 144, η ανάπτυξη μίας ή περισσότερων πρωτογενών μεταλλάξεων σχετιζόμενων με την αντοχή στην εμπρισιταβίνη, στη τενοφοβίρη αλαφεναμίδη ή στην ελβιτεγκραβίρη παρατηρήθηκε σε απομονωθέντα στελέχη HIV-1, των 12 εκ των 22 ασθενών με αξιολογήσιμα γονοτυπικά δεδομένα από ζευγαρωμένα κατά την έναρξη και κατά την αποτυχία της θεραπείας με το E/C/F/TAF απομονωθέντα στελέχη (12 από 866 ασθενείς [1,4%]) σε σύγκριση με 12 από 20 απομονωθέντα στελέχη κατά την αποτυχία της θεραπείας από ασθενείς με αξιολογήσιμα γονοτυπικά δεδομένα στην ομάδα με E/C/F/TDF (12 από 867 ασθενείς [1,4%]). Στην ομάδα E/C/F/TAF, οι μεταλλάξεις που εμφανίστηκαν ήταν οι M184V/I (n = 11) και K65R/N (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. Από τα απομονωθέντα στελέχη HIV-1 από 12 ασθενείς με ανάπτυξη αντοχής στην ομάδα E/C/F/TDF, οι μεταλλάξεις που εμφανίστηκαν ήταν οι M184V/I (n = 9), K65R/N (n = 4) και L210W (n = 1) στην RT και οι E92Q/V (n = 4) και Q148R (n = 2) και N155H/S (n = 3) στην ιντεγκράση. Τα περισσότερα απομονωθέντα στελέχη HIV-1 των ασθενών και των δύο ομάδων θεραπείας οι οποίοι ανέπτυξαν μεταλλάξεις αντοχής στην ελβιτεγκραβίρη στην ιντεγκράση ανέπτυξαν επίσης μεταλλάξεις αντοχής στην εμπρισιταβίνη στην RT.

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 εμτρισιταβίνη και τενοφοβίρη αλαφεναμίδη, χορηγούμενα με ελβιτεγκραβίρη και κομπισιστάτη ως δισκίο συνδυασμού σταθερής δόσης (E/C/F/TAF), για 48 εβδομάδες (GS-US-292-1249, n = 72), 2 ασθενείς πληρούσαν τις προϋποθέσεις για την ανάλυση αντοχής. Σε αυτούς τους 2 ασθενείς, δεν εντοπίστηκαν αντικαταστάσεις αμινοξέων που να σχετίζονται με αντοχή σε οποιοδήποτε από τα συστατικά του E/C/F/TAF στον HIV-1 ή HBV.

Διασταυρούμενη αντοχή σε ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη, πρωτοθεραπευόμενους ή ιολογικά κατεσταλμένους

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.

Οι μεταλλάξεις K65R και K70E έχουν ως αποτέλεσμα τη μειωμένη ευαισθησία στην αβακαβίρη, τη διδανασίνη, τη λαμβουδίνη, την εμτρισιταβίνη και την τενοφοβίρη, αλλά διατηρούν την ευαισθησία στη ζιδοβουδίνη.

Ανθεκτικός στα νουκλεοσίδια HIV-1 με T69S μετάλλαξη διπλής παρεμβολής ή με σύμπλεγμα Q151M μεταλλάξεων συμπεριλαμβανομένης της K65R έδειξε μειωμένη ευαισθησία στην τενοφοβίρη αλαφεναμίδη.

Κλινικά δεδομένα

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες αποτελεσματικότητας και ασφάλειας σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς με εμτρισιταβίνη/τενοφοβίρη αλαφεναμίδη.

Η κλινική αποτελεσματικότητα της εμτρισιταβίνης/τενοφοβίρης αλαφεναμίδης τεκμηριώθηκε από μελέτες που πραγματοποιήθηκαν με την εμτρισιταβίνη και την τενοφοβίρη αλαφεναμίδη όταν χορηγήθηκαν με ελβιτεγκραβίρη και κομπισιστάτη ως το δισκίο συνδυασμού σταθερής δόσης E/C/F/TAF.

Πρωτοθεραπευόμενοι ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη

Στις μελέτες GS-US-292-0104 και GS-US-292-0111, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 για να λάβουν είτε εμτρισιταβίνη 200 mg και τενοφοβίρη αλαφεναμίδη 10 mg (n = 866) μία φορά την ημέρα είτε εμτρισιταβίνη 200 mg + τενοφοβίρη δισοπροξίλη (ως φουμαρική) 245 mg (n = 867) μία φορά την ημέρα και τα δύο χορηγούμενα με ελβιτεγκραβίρη 150 mg + κομπισιστάτη 150 mg ως δισκίο συνδυασμού σταθερής δόσης. Η μέση ηλικία ήταν 36 έτη (εύρος: 18-76), 85% ήταν άνδρες, 57% ήταν λευκοί, 25% ήταν μαύροι και 10% ήταν Ασιάτες. Δέκα εννέα τοις εκατό των ασθενών αναγνωρίστηκαν ως ισπανόφωνοι/λατινόφωνοι. Ο μέσος HIV-1 RNA στο πλάσμα κατά την έναρξη της μελέτης ήταν 4,5 log₁₀ αντιγράφων/ml (εύρος: 1,3-7,0) και 23% είχαν ιικά 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.

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 4.

Πίνακας 4: Συγκεντρωτικές ιολογικές εκβάσεις στις Μελέτες GS-US-292-0104 και GS-US-292-0111 κατά τις Εβδομάδες 48 και 144^{α,β}

	Εβδομάδα 48		Εβδομάδα 144	
	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF ^ε (n = 867)	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)
HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml	92%	90%	84%	80%
Διαφορά θεραπείας	2,0% (95% CI: -0,7% έως 4,7%)		4,2% (95% CI: 0,6% έως 7,8%)	
HIV-1 RNA ≥ 50 αντίγραφα/ml^γ	4%	4%	5%	4%
Χωρίς ιολογικά δεδομένα στο παράθυρο Εβδομάδας 48 ή 144	4%	6%	11%	16%
Διέκοψαν το φάρμακο της μελέτης λόγω ΑΕ ή θανάτου ^δ	1%	2%	1%	3%
Διέκοψαν το φάρμακο της μελέτης για άλλους λόγους και τελευταία διαθέσιμη τιμή HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml ^ε	2%	4%	9%	11%
Ελλιπή δεδομένα κατά τη διάρκεια του παραθύρου αλλά συνεχίζουν το φάρμακο της μελέτης	1%	< 1%	1%	1%
Αναλογία (%) ασθενών με HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml κατά υποκατηγορία				
Αναλογία (%) ασθενών με HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml κατά υποκατηγορία				
Ηλικία				
< 50 έτη	716/777 (92%)	680/753 (90%)	647/777 (83%)	602/753 (80%)
≥ 50 έτη	84/89 (94%)	104/114 (91%)	82/89 (92%)	92/114 (81%)
Φύλο				
Ανδρας	674/733 (92%)	673/740 (91%)	616/733 (84%)	603/740 (81%)
Γυναίκα	126/133 (95%)	111/127 (87%)	113/133 (85%)	91/127 (72%)
Φυλή				
Μαύρος	197/223 (88%)	177/213 (83%)	168/223 (75%)	152/213 (71%)
Μη μαύρος	603/643 (94%)	607/654 (93%)	561/643 (87%)	542/654 (83%)
Ιικό φορτίο κατά την έναρξη της μελέτης				
≤ 100.000 αντίγραφα/ml	629/670 (94%)	610/672 (91%)	567/670 (85)	537/672 (80%)
> 100.000 αντίγραφα/ml	171/196 (87%)	174/195 (89%)	162/196 (83%)	157/195 (81%)
Αριθμός κυττάρων CD4+ κατά την έναρξη της μελέτης				
< 200 κύτταρα/mm ³	96/112 (86%)	104/117 (89%)	93/112 (83%)	94/117 (80%)
≥ 200 κύτταρα/mm ³	703/753 (93%)	680/750 (91%)	635/753 (84%)	600/750 (80%)
HIV-1 RNA < 20 αντίγραφα/ml	84,4%	84,0%	81,1%	75,8%
Διαφορά θεραπείας	0,4% (95% CI: -3,0% έως 3,8%)		5,4% (95% CI: 1,5% έως 9,2%)	

E/C/F/TAF = ελβιτεγκραβίρη/κομπισιστάτη /εμτρισιταβίνη/τενοφοβίρη αλαφεναμίδη

E/C/F/TDF = ελβιτεγκραβίρη/κομπισιστάτη /εμτρισιταβίνη/τενοφοβίρη δισοπροξίλη φουμαρική

^α Το παράθυρο Εβδομάδας 48 ήταν μεταξύ της Ημέρας 294 και 377 (συμπεριλαμβανομένης), το παράθυρο Εβδομάδας 144 ήταν μεταξύ της Ημέρας 966 και 1049 (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), κατά αριθμό κυττάρων CD4+ (< 50 κύτταρα/μλ, 50-199 κύτταρα/μλ ή ≥ 200 κύτταρα/μλ) και κατά περιοχή (Η.Π.Α. ή εκτός Η.Π.Α.).

^γ Συμπεριλήφθηκαν ασθενείς οι οποίοι είχαν ≥ 50 αντίγραφα/ml στο παράθυρο Εβδομάδας 48 ή 144, ασθενείς που διέκοψαν πρόωμα 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 ιική τιμή ≥ 50 αντίγραφα/ml.

- ^δ Περιλαμβάνει 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.
- ^ε Περιλαμβάνει ασθενείς που διέκοψαν για λόγους διαφορετικούς από ΑΕ, θάνατο ή έλλειψη ή απώλεια αποτελεσματικότητας, π.χ. απόσυρση συναίνεσης, απώλεια παρακολούθησης, κ.ο.κ.

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

Η κλινική αποτελεσματικότητα της εμτρισιταβίνης/τενοφοβίρης αλαφεναμίδης σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς τεκμηριώθηκε επίσης από μια μελέτη που πραγματοποιήθηκε με εμτρισιταβίνη και τενοφοβίρη αλαφεναμίδη (10 mg) όταν χορηγήθηκαν με δαρουναβίρη (800 mg) και κομπισιστάτη ως δισκίο συνδυασμού σταθερής δόσης (D/C/F/TAF). Στη Μελέτη GS-US-299-0102, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 για να λάβουν είτε συνδυασμό σταθερής δόσης D/C/F/TAF μία φορά την ημέρα (n = 103) είτε δαρουναβίρη και κομπισιστάτη και εμτρισιταβίνη/τενοφοβίρη δισοπροξίλη φουμαρική μία φορά την ημέρα (n = 50). Οι αναλογίες των ασθενών με HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml στο πλάσμα και < 20 αντίγραφα/ml παρουσιάζονται στον Πίνακα 5.

Πίνακας 5: Ιολογικές εκβάσεις στη Μελέτη GS-US-299-0102 κατά την Εβδομάδα 24 και 48^α

	Εβδομάδα 24		Εβδομάδα 48	
	D/C/F/TAF (n = 103)	Δαρουναβίρη, κομπισιστάτη και εμτρισιταβίνη/ τενοφοβίρη δισοπροξίλη φουμαρική (n = 50)	D/C/F/TAF (n = 103)	Δαρουναβίρη, κομπισιστάτη και εμτρισιταβίνη/ τενοφοβίρη δισοπροξίλη φουμαρική (n = 50)
HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml	75%	74%	77%	84%
Διαφορά θεραπείας	3,3% (95% CI: -11,4% έως 18,1%)		-6,2% (95% CI: -19,9% έως 7,4%)	
HIV-1 RNA ≥ 50 αντίγραφα/ml^β	20%	24%	16%	12%
Χωρίς ιολογικά δεδομένα στο παράθυρο Εβδομάδας 48	5%	2%	8%	4%
Διέκοψαν το φάρμακο της μελέτης λόγω ΑΕ ή θανάτου ^γ	1%	0	1%	2%
Διέκοψαν το φάρμακο της μελέτης για άλλους λόγους και τελευταία διαθέσιμη τιμή HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml ^δ	4%	2%	7%	2%
Ελλιπή δεδομένα κατά τη διάρκεια του παραθύρου αλλά συνεχίζουν στο φάρμακο της μελέτης	0	0	0	0
HIV-1 RNA < 20 αντίγραφα/ml	55%	62%	63%	76%
Διαφορά θεραπείας	-3,5% (95% CI: -19,8% έως 12,7%)		-10,7% (95% CI: -26,3% έως 4,8%)	

D/C/F/TAF = δαρουναβίρη/κομπισιστάτη /εμτρισιταβίνη/τενοφοβίρη αλαφεναμίδη

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

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

- ⁷ Περιλαμβάνει 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.
- ⁸ Περιλαμβάνει ασθενείς που διέκοψαν για λόγους διαφορετικούς από ΑΕ, θάνατο ή έλλειψη ή απώλεια αποτελεσματικότητας, π.χ. απόσυρση συναίνεσης, απώλεια παρακολούθησης, κ.ο.κ.

Ιολογικά κατεσταλμένοι ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη

Στη Μελέτη GS-US-311-1089, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της αλλαγής από εμτρισιταβίνη/τενοφοβίρη δισοπροξίλη φουμαρική σε εμτρισιταβίνη/τενοφοβίρη αλαφεναμίδη, διατηρώντας παράλληλα τον τρίτο αντιετρεοϊκό παράγοντα, αξιολογήθηκαν σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη ιολογικά κατεσταλμένων ενηλίκων με HIV-1 λοίμωξη (n = 663). Οι ασθενείς έπρεπε να είναι σταθερά κατεσταλμένοι (HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml) υπό την αγωγή που λάμβαναν κατά την έναρξη για τουλάχιστον 6 μήνες και να έχουν HIV-1 χωρίς μεταλλάξεις αντοχής στην εμτρισιταβίνη ή στην τενοφοβίρη αλαφεναμίδη πριν από την ένταξη στη μελέτη. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 είτε σε αλλαγή σε εμτρισιταβίνη/τενοφοβίρη αλαφεναμίδη (n = 333), είτε σε παραμονή στην αγωγή τους που περιείχε εμτρισιταβίνη/τενοφοβίρη δισοπροξίλη φουμαρική (n = 330). Οι ασθενείς στρωματοποιήθηκαν σύμφωνα με την κατηγορία του τρίτου παράγοντα στην προηγούμενη θεραπευτική τους αγωγή. Κατά την έναρξη, 46% των ασθενών λάμβαναν εμτρισιταβίνη/τενοφοβίρη δισοπροξίλη φουμαρική σε συνδυασμό με έναν ενισχυμένο PI και 54% των ασθενών ελάμβαναν εμτρισιταβίνη/τενοφοβίρη δισοπροξίλη φουμαρική σε συνδυασμό με έναν μη ενισχυμένο τρίτο παράγοντα.

Οι εκβάσεις θεραπείας στη Μελέτη GS-US-311-1089 μέχρι 48 και 96 εβδομάδες παρουσιάζονται στον Πίνακα 6.

Πίνακας 6: Ιολογικές εκβάσεις στη Μελέτη GS-US-311-1089 κατά τις Εβδομάδες 48^α και 96^β

	Εβδομάδα 48		Εβδομάδα 96	
	Αγωγή που περιέχει εμτρισιταβίνη/τενοφοβίρη αλαφεναμίδη (n = 333)	Αγωγή που περιέχει εμτρισιταβίνη/τενοφοβίρη δισοπροξίλη φουμαρική (n = 330)	Αγωγή που περιέχει εμτρισιταβίνη/τενοφοβίρη αλαφεναμίδη (n = 333)	Αγωγή που περιέχει εμτρισιταβίνη/τενοφοβίρη δισοπροξίλη φουμαρική (n = 330)
HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml	94%	93%	89%	89%
Διαφορά θεραπείας	1,3% (95% CI: -2,5% έως 5,1%)		-0,5% (95% CI: -5,3% έως 4,4%)	
HIV-1 RNA ≥ 50 αντίγραφα/ml^γ	< 1%	2%	2%	1%
Χωρίς ιολογικά δεδομένα στο παράθυρο Εβδομάδας 48 ή 96	5%	5%	9%	10%
Διέκοψαν το φάρμακο της μελέτης λόγω ΑΕ ή θανάτου ^δ	2%	1%	2%	2%
Διέκοψαν το φάρμακο της μελέτης για άλλους λόγους και τελευταία διαθέσιμη τιμή HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml ^ε	3%	5%	7%	9%
Ελλιπή δεδομένα κατά τη διάρκεια του παραθύρου αλλά συνεχίζουν το φάρμακο της μελέτης	< 1%	0	0	<1%
Αναλογία (%) ασθενών με HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml κατά την προηγούμενη θεραπευτική αγωγή				
Ενισχυμένοι PI	142/155 (92%)	140/151 (93%)	133/155 (86%)	133/151 (88%)
Άλλοι τρίτοι παράγοντες	172/178 (97%)	167/179 (93%)	162/178 (91%)	161/179 (90%)

PI = αναστολέας πρωτεάσης

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

^β Το παράθυρο Εβδομάδας 96 ήταν μεταξύ της Ημέρας 630 και 713 (συμπεριλαμβανομένης).

- ⁷ Συμπεριλήφθηκαν ασθενείς οι οποίοι είχαν ≥ 50 αντίγραφα/ml στο παράθυρο Εβδομάδας 48 ή Εβδομάδας 96, 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 ιική τιμή ≥ 50 αντίγραφα/ml.
- ⁸ Περιλαμβάνει 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.
- ⁹ Περιλαμβάνει ασθενείς που διέκοψαν για λόγους διαφορετικούς από ΑΕ, θάνατο ή έλλειψη ή απώλεια αποτελεσματικότητας, π.χ. απόσυρση συναίνεσης, απώλεια παρακολούθησης, κ.ο.κ.

Στη Μελέτη GS-US-311-1717, οι ιολογικά κατεσταλμένοι ασθενείς (HIV-1 RNA <50 αντίγραφα/ml) υπό αγωγή που περιείχε αβακαβίρη/λαμιβουδίνη για τουλάχιστον 6 μήνες τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 ώστε είτε να αλλάξουν σε εμτρισιταβίνη/τενοφοβίρη αλαφεναμίδη (N = 280) διατηρώντας ταυτόχρονα τον τρίτο τους παράγοντα κατά την έναρξη είτε να παραμείνουν στην αρχική αγωγή που περιείχε αβακαβίρη/λαμιβουδίνη (N = 276).

Οι ασθενείς στρωματοποιήθηκαν σύμφωνα με την κατηγορία του τρίτου παράγοντα στο προηγούμενο σχήμα θεραπείας τους. Κατά την έναρξη, το 30% των ασθενών λάμβανε αβακαβίρη/λαμιβουδίνη σε συνδυασμό με ένα ενισχυμένο αναστολέα πρωτεάσης και το 70% των ασθενών λάμβανε αβακαβίρη/λαμιβουδίνη σε συνδυασμό με μη ενισχυμένο τρίτο παράγοντα. Τα ποσοστά ιολογικής επιτυχίας στην Εβδομάδα 48 ήταν: αγωγή που περιείχε εμτρισιταβίνη/τενοφοβίρη αλαφεναμίδη: 89,7% (227 από τα 253 άτομα), αγωγή που περιείχε αβακαβίρη/λαμιβουδίνη: 92,7% (230 από τα 248 άτομα). Στην Εβδομάδα 48, η αλλαγή σε αγωγή που περιείχε εμτρισιταβίνη/τενοφοβίρη αλαφεναμίδη ήταν μη κατώτερη της παραμονής στην αρχική αγωγή που περιείχε αβακαβίρη/λαμιβουδίνη στη διατήρηση HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml.

Ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία

Στη Μελέτη GS-US-292-0112, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια των εμτρισιταβίνη και τενοφοβίρη αλαφεναμίδη αξιολογήθηκαν σε μια κλινική μελέτη ανοικτής επισήμανσης στην οποία 242 ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (eGFR_{CG}: 30-69 ml/min) άλλαξαν σε εμτρισιταβίνη και τενοφοβίρη αλαφεναμίδη (10 mg) χορηγούμενα με ελβιτεγκραβίρη και κομπισιστάτη ως δισκίο συνδυασμού σταθερής δόσης. Οι ασθενείς ήταν ιολογικά κατεσταλμένοι (HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml) για τουλάχιστον 6 μήνες πριν την αλλαγή.

Η μέση ηλικία ήταν 58 έτη (εύρος: 24-82), με 63 ασθενείς (26%) οι οποίοι ήταν ηλικίας ≥ 65 ετών. Εβδομήντα εννέα τοις εκατό ήταν άνδρες, 63% ήταν λευκοί, 18% ήταν μαύροι και 14% ήταν Ασιάτες. Δέκα τρία τοις εκατό των ασθενών αναγνωρίστηκαν ως ισπανόφωνοι/λατινόφωνοι. Κατά την έναρξη, ο διάμεσος eGFR ήταν 56 ml/min και 33% των ασθενών είχαν eGFR 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 εμτρισιταβίνη και τενοφοβίρη αλαφεναμίδη χορηγούμενα με ελβιτεγκραβίρη και κομπισιστάτη ως δισκίο συνδυασμού σταθερής δόσης.

Στη Μελέτη GS-US-292-1825, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της εμτρισιταβίνης και της τενοφοβίρης αλαφεναμίδης, χορηγούμενα με ελβιτεγκραβίρη και κομπισιστάτη ως δισκίο συνδυασμού σταθερής δόσης, 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 είχαν υποβληθεί σε χρόνια αιμοδιύλιση για τουλάχιστον 6 μήνες πριν από την αλλαγή σε εμτρισιταβίνη και τενοφοβίρη αλαφεναμίδη, χορηγούμενα με ελβιτεγκραβίρη και κομπισιστάτη ως δισκίο συνδυασμού σταθερής δόσης. 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 εμτρισιταβίνη και τενοφοβίρη αλαφεναμίδη,

χορηγούμενα μαζί με ελβιτεγκραβίρη και κομπισιστάτη ως δισκίο συνδυασμού σταθερής δόσης. 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 της εμτρισιταβίνης και της τενοφοβίρης αλαφεναμίδης, χορηγούμενης με ελβιτεγκραβίρη και κομπισιστάτη ως δισκίο συνδυασμού σταθερής δόσης (E/C/F/TAF), αξιολογήθηκαν σε ενήλικες ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό HIV-1 και χρόνια ηπατίτιδα B. 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 εμτρισιταβίνη και τενοφοβίρη αλαφεναμίδη, χορηγούμενα μαζί με ελβιτεγκραβίρη και κομπισιστάτη ως δισκίο συνδυασμού σταθερής δόσης. 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.

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, οι εμτρισιταβίνη και τενοφοβίρη αλαφεναμίδη χορηγούμενες με ελβιτεγκραβίρη και κομπισιστάτη ως δισκίο συνδυασμού σταθερής δόσης συσχετίστηκαν με μικρότερες μειώσεις στην οστική πυκνότητα (ΟΠ) σε σύγκριση με το E/C/F/TDF για 144 εβδομάδες θεραπείας, όπως αυτή μετρήθηκε με ανάλυση απορροφησιμετρίας 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%, $p < 0,001$). Σε μια ξεχωριστή μελέτη, οι εμτρισιταβίνη και τενοφοβίρη αλαφεναμίδη χορηγούμενες με δαρουναβίρη και κομπισιστάτη ως δισκίο συνδυασμού σταθερής δόσης συσχετίστηκαν επίσης με μικρότερες μειώσεις στην ΟΠ (όπως αυτή μετρήθηκε με ανάλυση DXA ισχίου και οσφυϊκής μοίρας) για 48 εβδομάδες θεραπείας σε σύγκριση με τα δαρουναβίρη, κομπισιστάτη, εμτρισιταβίνη και τενοφοβίρη δισοπροξίλη φουμαρική.

Σε μια μελέτη σε ιολογικά κατεσταλμένους ενήλικες ασθενείς, βελτιώσεις στην ΟΠ παρατηρήθηκαν καθ' όλη τη διάρκεια των 96 εβδομάδων μετά την αλλαγή από μια αγωγή που περιείχε TDF σε αγωγή με εμτρισιταβίνη/τενοφοβίρη αλαφεναμίδη σε σύγκριση με τις ελάχιστες μεταβολές που παρατηρήθηκαν με τη διατήρηση της αγωγής που περιείχε TDF, όπως αυτές μετρήθηκαν με ανάλυση DXA ισχίου (μέση μεταβολή από την έναρξη θεραπείας 1,9% σε σύγκριση με -0,3%, $p < 0,001$) και οσφυϊκής μοίρας (μέση μεταβολή από την έναρξη θεραπείας 2,2% σε σύγκριση με -0,2%, $p < 0,001$).

Σε μια μελέτη σε ιολογικά κατεσταλμένους ενήλικες ασθενείς, η ΟΠ δεν μεταβλήθηκε σημαντικά καθ' όλη τη διάρκεια των 48 εβδομάδων μετά την αλλαγή σε εμτρισιταβίνη/τενοφοβίρη αλαφεναμίδη από μία αγωγή που περιείχε αβακαβίρη/λαμιβουδίνη συγκριτικά με τη διατήρηση της αγωγής που περιείχε αβακαβίρη/λαμιβουδίνη όπως μετράται με την ανάλυση DXA του ισχίου (μέση μεταβολή από την έναρξη θεραπείας 0,3% σε σύγκριση με 0,2%, $p = 0,55$) και οσφυϊκής μοίρας (μέση μεταβολή από την έναρξη θεραπείας 0,1% σε σύγκριση με $< 0,1\%$, $p = 0,78$).

Μεταβολές στις μετρήσεις της νεφρικής λειτουργίας

Σε μελέτες σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς, οι εμτρισιταβίνη και τενοφοβίρη αλαφεναμίδη χορηγούμενες με ελβιτεγκραβίρη και κομπισιστάτη ως δισκίο συνδυασμού σταθερής δόσης για 144 εβδομάδες συσχετίστηκαν με μικρότερη επίπτωση στις παραμέτρους νεφρικής ασφάλειας (όπως μετρήθηκαν μετά από 144 εβδομάδες θεραπείας μέσω του $eGFR_{CG}$ και τον λόγο πρωτεΐνης προς κρεατινίνη ούρων και μετά από 96 εβδομάδες θεραπείας με τον λόγο λευκωματίνης προς κρεατινίνη ούρων) σε σύγκριση με το E/C/F/TDF. Για 144 εβδομάδες θεραπείας, κανένας ασθενής δεν διέκοψε το E/C/F/TAF λόγω νεφρικής ανεπιθύμητης ενέργειας εμφανιζόμενης λόγω της θεραπείας σε σύγκριση με τους 12 ασθενείς που διέκοψαν το E/C/F/TDF ($p < 0,001$).

Σε μια ξεχωριστή μελέτη σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς, οι εμτρισιταβίνη και τενοφοβίρη αλαφεναμίδη χορηγούμενες με δαρουναβίρη και κομπισιστάτη ως δισκίο συνδυασμού σταθερής δόσης συσχετίστηκαν με μικρότερη επίπτωση στις παραμέτρους νεφρικής ασφάλειας για 48 εβδομάδες θεραπείας σε σύγκριση με δαρουναβίρη και κομπισιστάτη χορηγούμενες με εμτρισιταβίνη/τενοφοβίρη δισοπροξίλη φουμαρική (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

Σε μία μελέτη σε ιολογικά κατεσταλμένους ενήλικες ασθενείς, οι μετρήσεις της σωληναριακής πρωτεϊνουρίας ήταν παρόμοιες στους ασθενείς που άλλαξαν σε αγωγή που περιέχει εμτρισιταβίνη/τενοφοβίρη αλαφεναμίδη συγκριτικά με τους ασθενείς που παρέμειναν σε αγωγή που περιείχε αβακαβίρη/λαμιβουδίνη κατά την έναρξη. Στην Εβδομάδα 48, η διάμεση ποσοστιαία μεταβολή στο λόγο δεσμευμένης πρωτεΐνης της ρετινόλης προς κρεατινίνη ούρων ήταν 4% στην ομάδα της εμτρισιταβίνης/τενοφοβίρη αλαφεναμίδης και 16% στους ασθενείς που παρέμειναν σε αγωγή που περιείχε αβακαβίρη/λαμιβουδίνη και ο λόγος βήτα-2 μικροσφαιρίνης προς κρεατινίνη ούρων ήταν 4% συγκριτικά με το 5%.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Στη Μελέτη GS-US-292-0106, η αποτελεσματικότητα, η ασφάλεια και η φαρμακοκινητική των εμτρισιταβίνη και τενοφοβίρη αλαφεναμίδης αξιολογήθηκαν σε μια μελέτη ανοικτής επισημάνσης στην οποία 50 πρωτοθεραπευόμενοι έφηβοι με HIV-1 λοίμωξη έλαβαν εμτρισιταβίνη και τενοφοβίρη αλαφεναμίδη (10 mg) χορηγούμενες με ελβιτεγκραβίρη και κομπισιστάτη ως δισκίο συνδυασμού σταθερής δόσης. Οι ασθενείς είχαν μέση ηλικία 15 έτη (εύρος: 12-17) και κατά 56% ήταν θήλεις, 12% ήταν Ασιάτες και 88% ήταν μαύροι. Κατά την έναρξη, η διάμεση τιμή HIV-1 RNA πλάσματος ήταν $4,7 \log_{10}$ αντιγράφων/ml, ο διάμεσος αριθμός κυττάρων CD4+ ήταν 456 κύτταρα/ mm^3 (εύρος: 95-1.110) και το διάμεσο CD4+% ήταν 23% (εύρος: 7-45%). Συνολικά, 22% είχαν HIV-1 RNA πλάσματος > 100.000 αντίγραφα/ml κατά την έναρξη. 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. Η μέση αύξηση από την έναρξη στον αριθμό κυττάρων CD4+ κατά την Εβδομάδα 48 ήταν 224 κύτταρα/ mm^3 . Δεν ανιχνεύθηκε εμφανιζόμενη αντοχή στο E/C/F/TAF μέχρι την Εβδομάδα 48.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που περιέχει εμτρισιταβίνη/τενοφοβίρη αλαφεναμίδη σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία της HIV-1 λοίμωξης (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

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, οι ανώτατες συγκεντρώσεις σταθεροποιημένης κατάστασης στο πλάσμα (μέση $\pm$ SD) της εμτρισιταβίνης ($C_{\max}$) ήταν $1,8 \pm 0,7$ $\mu\text{g/ml}$ και η 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 σταθεροποιημένης κατάστασης στο πλάσμα 24 ώρες μετά τη δόση ήταν ίση με ή μεγαλύτερη από τη μέση *in vitro* τιμή IC₉₀ για τη δραστηριότητα κατά του HIV-1.

Η συστηματική έκθεση στην εμτρισιταβίνη δεν επηρεάστηκε όταν η εμτρισιταβίνη χορηγήθηκε με τροφή.

Μετά τη χορήγηση τροφής σε υγιή άτομα, ανώτατες συγκεντρώσεις στο πλάσμα παρατηρήθηκαν περίπου 1 ώρα μετά τη δόση για την τενοφοβίρη αλαφεναμίδη χορηγούμενη ως F/TAF (25 mg) ή E/C/F/TAF (10 mg). Η μέση $C_{\max}$ και AUC_{last} (μέση $\pm$ SD) υπό συνθήκες πρόσληψης τροφής μετά από μια εφάπαξ δόση 25 mg της τενοφοβίρης αλαφεναμίδης χορηγούμενη στην εμτρισιταβίνη/τενοφοβίρη αλαφεναμίδη ήταν $0,21 \pm 0,13$ $\mu\text{g/ml}$ και $0,25 \pm 0,11$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, αντίστοιχα. Η μέση $C_{\max}$ και AUC_{last} μετά από μια εφάπαξ δόση 10 mg της τενοφοβίρης αλαφεναμίδης χορηγούμενη στο E/C/F/TAF ήταν $0,21 \pm 0,10$ $\mu\text{g/ml}$ και $0,25 \pm 0,08$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, αντίστοιχα.

Σε σχέση με τις συνθήκες νηστείας, η χορήγηση της τενοφοβίρης αλαφεναμίδης με ένα γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά (~800 kcal, 50% λιπαρά) είχε ως αποτέλεσμα μια μείωση στην $C_{\max}$ της τενοφοβίρης αλαφεναμίδης (15-37%) και μια αύξηση στην AUC_{last} (17-77%).

Κατανομή

Η *in vitro* σύνδεση της εμτρισιταβίνης με τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος ήταν $< 4\%$ και η ανεξάρτητη από τη συγκέντρωση στο εύρος 0,02-200 $\mu\text{g/ml}$. Στην ανώτατη συγκέντρωση στο πλάσμα, ο λόγος της μέσης συγκέντρωσης στο πλάσμα προς τη συγκέντρωση φαρμάκου στο αίμα ήταν ~1,0 και ο λόγος της μέσης συγκέντρωσης στο σπέρμα προς τη συγκέντρωση φαρμάκου στο πλάσμα ήταν ~4,0.

Η *in vitro* σύνδεση της τενοφοβίρης με τις 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* σύνδεση της τενοφοβίρης αλαφεναμίδης με τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος σε δείγματα που συλλέχθηκαν κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών ήταν περίπου 80%.

Βιομετασχηματισμός

In vitro μελέτες υποδεικνύουν ότι η εμτρισιταβίνη δεν είναι αναστολέας των ανθρώπινων ενζύμων CYP. Μετά τη χορήγηση [¹⁴C]-εμτρισιταβίνης, πλήρης ανάκτηση της δόσης της εμτρισιταβίνης επετεύχθη στα ούρα (~86%) και στα κόπρανα (~14%). Το 13% της δόσης ανακτήθηκε στα ούρα ως τρεις θεωρούμενοι μεταβολίτες. Ο βιομετασχηματισμός της εμτρισιταβίνης περιλαμβάνει την οξείδωση του δακτυλίου των θειολών και τον σχηματισμό των 3'-sulfoxide διαστερομερών (~9% της δόσης) και τη σύζευξη με γλυκουρονικό οξύ για να σχηματίσει το 2'-O-γλυκουρονίδιο (~4% της δόσης). Δεν αναγνωρίστηκαν άλλοι μεταβολίτες.

Ο μεταβολισμός είναι μια κύρια οδός αποβολής για την τενοφοβίρη αλαφεναμίδη στους ανθρώπους, αντιπροσωπεύοντας $> 80\%$ της από στόματος χορηγούμενης δόσης. *In vitro* μελέτες έχουν καταδείξει ότι η τενοφοβίρη αλαφεναμίδη μεταβολίζεται σε τενοφοβίρη (κύριος μεταβολίτης) από την καθεψίνη A στα PBMCs (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), το οποίο φωσφορυλιώνεται στον ενεργό μεταβολίτη διφωσφορική τενοφοβίρη. Στις κλινικές μελέτες σε ανθρώπους, μια από στόματος δόση 10 mg τενοφοβίρη αλαφεναμίδη (χορηγούμενη με εμτρισιταβίνη και ελβιτεγκραβίρη και κομπισιστάτη) είχε ως αποτέλεσμα να επιτευχθούν συγκεντρώσεις της διφωσφορικής τενοφοβίρης > 4 φορές υψηλότερες στα PBMCs και > 90% χαμηλότερες συγκεντρώσεις της τενοφοβίρης στο πλάσμα σε σύγκριση με μια από στόματος δόση 245 mg τενοφοβίρη δισοπροξίλη (ως φουμαρική) (χορηγούμενη με εμτρισιταβίνη και ελβιτεγκραβίρη και κομπισιστάτη).

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 συγχρόνηση με εφαιρένζη, η οποία 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 χρονοεξαρτώμενο προφίλ με την τενοφοβίρη αλαφεναμίδη να είναι το πιο άφθονο είδος στις πρώτες λίγες ώρες και το ουρικό οξύ κατά 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 13% της δόσης της εμτρισιταβίνης ανακτήθηκε στα ούρα με τη μορφή τριών μεταβολιτών. Ο μέσος όρος της συστηματικής 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.

Η νεφρική απέκκριση της αναλλοίωτης τενοφοβίρης αλαφεναμίδης αποτελεί δευτερεύουσα οδό με < 1% της δόσης να αποβάλλεται στα ούρα. Η τενοφοβίρη αλαφεναμίδη αποβάλλεται κυρίως μετά από μεταβολισμό σε τενοφοβίρη. Η τενοφοβίρη αλαφεναμίδη και η τενοφοβίρη έχουν διάμεση ημίσεια ζωή στο πλάσμα 0,51 και 32,37 ώρες, αντίστοιχα. Η τενοφοβίρη αποβάλλεται από τους νεφρούς 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 ή την τενοφοβίρη αλαφεναμίδη.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι εκθέσεις στις εμτρισιταβίνη και τενοφοβίρη αλαφεναμίδη (χορηγούμενες με ελβιτεγκραβίρη και κομπισιστάτη) που επετεύχθησαν σε 24 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 12 έως < 18 ετών οι οποίοι έλαβαν εμτρισιταβίνη και τενοφοβίρη αλαφεναμίδη χορηγούμενες με ελβιτεγκραβίρη και κομπισιστάτη στη Μελέτη GS-US-292-0106 ήταν παρόμοιες με τις εκθέσεις που επετεύχθησαν σε πρωτοθεραπευόμενους ενήλικες (Πίνακας 7).

Πίνακας 7: Φαρμακοκινητική των εμτρισιταβίνη και τενοφοβίρη αλαφεναμίδη σε πρωτοθεραπευόμενους με αντρετροϊκή αγωγή εφήβους και ενήλικες

	Έφηβοι			Ενήλικες		
	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)

E/C/F/TAF = ελβιτεγκραβίρη/κομπισιστάτη /εμτρισιταβίνη/τενοφοβίρη αλαφεναμίδη φουμαρική

FTC = εμτρισιταβίνη, TAF = τενοφοβίρη αλαφεναμίδη φουμαρική, 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 σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική της τενοφοβίρης αλαφεναμίδης ή της τενοφοβίρης μεταξύ υγιών ατόμων και ασθενών με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (εκτιμώμενη CrCl ≥ 15 ml/min και < 30 ml/min) στη 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 και τενοφοβίρη αλαφεναμίδης δεν έχει τεκμηριωθεί σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (εκτιμώμενη CrCl ≥ 15 ml/min και < 30 ml/min).

Οι εκθέσεις των εμτρισιταβίνη και τενοφοβίρη σε 12 ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (εκτιμώμενη CrCl < 15 ml/min) σε χρόνια αιμοδιύλιση που έλαβαν εμτρισιταβίνη και τενοφοβίρη αλαφεναμίδη σε συνδυασμό με ελβιτεγκραβίρη και 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 και τενοφοβίρη αλαφεναμίδη σε συνδυασμό με ελβιτεγκραβίρη και κομπισιστάτη ως δισκίο συνδυασμού σταθερής δόσης (βλ. παράγραφο 4.8).

Δεν υπάρχουν φαρμακοκινητικά δεδομένα για τις εμτρισιταβίνη ή 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 αλαφεναμίδης δεν έχει τεκμηριωθεί σε αυτούς τους ασθενείς.

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

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

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 (ελεύθερης) 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 και της τενοφοβίρης αλαφεναμίδης δεν έχει αξιολογηθεί πλήρως σε ασθενείς με συνυπάρχουσα HBV ή/και HCV λοίμωξη.

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. Η εμτρισιταβίνη έχει καταδείξει χαμηλή ενδεχόμενη καρκινογόνο δράση σε ποντικούς και αρουραίους.

Οι μη κλινικές μελέτες της τενοφοβίρης αλαφεναμίδης σε αρουραίους και σκύλους αποκάλυψαν ότι τα οστά και οι νεφροί είναι τα κύρια όργανα-στόχοι τοξικότητας. Η οστική τοξικότητα παρατηρήθηκε ως ελάττωση της ΟΠ σε αρουραίους και σκύλους σε εκθέσεις στην τενοφοβίρη τουλάχιστον τέσσερις φορές μεγαλύτερες από εκείνες που αναμένονται μετά τη χορήγηση εμτρισιταβίνης/τενοφοβίρης αλαφεναμίδης. Μια ελάχιστη διήθηση ιστιοκυττάρων ήταν παρούσα στον οφθαλμό σε σκύλους σε εκθέσεις στην τενοφοβίρη αλαφεναμίδη και στην τενοφοβίρη περίπου 4 και 17 φορές μεγαλύτερες, αντίστοιχα, από εκείνες που αναμένονται μετά τη χορήγηση εμτρισιταβίνης/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 την τενοφοβίρη δισοπροξίλη φουμαρική, μελέτες καρκινογένεσης και μια περι- και μεταγεννητική μελέτη σε αρουραίους διενεργήθηκαν μόνο με τη τενοφοβίρη δισοπροξίλη φουμαρική. Δεν αποκαλύφθηκε ιδιαίτερος κίνδυνος για τον άνθρωπο στις συμβατικές μελέτες ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης και τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και ανάπτυξη. Μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας σε αρουραίους και κουνέλια δεν κατέδειξαν καμία επίδραση στις παραμέτρους του ζευγαρώματος, της γονιμότητας, της κύησης ή στις εμβρυϊκές παραμέτρους. Ωστόσο, η τενοφοβίρη δισοπροξίλη φουμαρική 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

200 mg/10 mg επικαλυμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πυρήνας δισκίου

Κυτταρίνη, μικροκρυσταλλική

Καρμελλόζη νατρίουχος διασταυρούμενη

Στεατικό μαγνήσιο

Επικάλυψη με υμένιο

Πολυ(βινυλική αλκοόλη) μερικώς υδρολυμένη

Διοξείδιο του τιτανίου (E171)

Πολυαιθυλενογλυκόλη

Τάλκης

Οξείδιο του σιδήρου μέλαν (E172)

200 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πυρήνας δισκίου

Κυτταρίνη, μικροκρυσταλλική
Καρμελλόζη νατρίουχος διασταυρούμενη
Στεατικό μαγνήσιο

Επικάλυψη με υμένιο

Πολυ(βινυλική αλκοόλη) μερικώς υδρολυμένη
Διοξειδίο του τιτανίου (E171)
Πολυαιθυλενογλυκόλη
Τάλκης
Λάκα αργιλούχου ινδικοκαρμινίου (E132)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

Συσκευασίες κυψέλης

21 μήνες

Φιάλη HDPE

2 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Συσκευασίες κυψέλης

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Φιάλη HDPE

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

200 mg/10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Φιάλη από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE), με λευκό αδιαφανές ειδικό πώμα ασφαλείας για παιδιά φτιαγμένο από πολυπροπυλένιο (PP) με αποξηραντικό, που περιέχει 30 και 90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

200 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Συσκευασία κυψέλης (OPA/alu/PE/αποξηραντικό/HDPE-alu/PE) που περιέχει 30 και 90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Διάτρητη συσκευασία κυψέλης μονάδων δόσης (OPA/alu/PE/αποξηραντικό/HDPE-alu/PE) που περιέχει 30 x 1 και 90 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Φιάλη από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE) με λευκό αδιαφανές ειδικό πώμα ασφαλείας για παιδιά φτιαγμένο από πολυπροπυλένιο (PP) με αποξηραντικό που περιέχει 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

200 mg/10 mg επικαλυμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/25/1952/001

EU/1/25/1952/002

200 mg/25 mg επικαλυμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/25/1952/003

EU/1/25/1952/004

EU/1/25/1952/005

EU/1/25/1952/006

EU/1/25/1952/007

EU/1/25/1952/008

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: {HH Μήνας EEEE}

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

{MM/EEEE}

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

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) 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(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών που είναι υπεύθυνοι για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

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

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

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

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

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

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

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

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

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

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ ΦΙΑΛΗΣ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis 200 mg/10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
εμτρισιταβίνη/τενοφοβίρη αλαφεναμίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 200 mg εμτρισιταβίνη και τενοφοβίρη αλαφεναμίδη μονοφουμαρική που
ισοδυναμεί με 10 mg τενοφοβίρη αλαφεναμίδη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

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

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris 200 mg/10 mg

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

PC
SN
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΤΙΚΕΤΑΣ ΦΙΑΛΗΣ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris 200 mg/10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
εμπρισιταβίνη/τενοφοβίρη αλαφεναμίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 200 mg εμπρισιταβίνη και τενοφοβίρη
αλαφεναμίδη μονοφουμαρική που ισοδυναμεί με 10 mg τενοφοβίρη αλαφεναμίδη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

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

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

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

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ ΚΥΨΕΛΗΣ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis 200 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
εμτρισιταβίνη/τενοφοβίρη αλαφεναμίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 200 mg εμτρισιταβίνη και τενοφοβίρη
αλαφεναμίδη μονοφουμαρική που ισοδυναμεί με 25 mg τενοφοβίρη αλαφεναμίδη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

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 30 °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/1/25/1952/003
EU/1/25/1952/004
EU/1/25/1952/005
EU/1/25/1952/006

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

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

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris 200 mg/25 mg

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

PC
SN
NN

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

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis 200 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
εμτρισιταβίνη/τενοφοβίρη αλαφεναμίδη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Viartis Limited

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

BUD: Από στόματος χρήση

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ ΦΙΑΛΗΣ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris 200 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
εμτρισιταβίνη/τενοφοβίρη αλαφεναμίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 200 mg εμτρισιταβίνη και τενοφοβίρη
αλαφεναμίδη μονοφουμαρική που ισοδυναμεί με 25 mg τενοφοβίρη αλαφεναμίδη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ 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

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis 200 mg/25 mg

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

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis 200 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
εμτρισιταβίνη/ τενοφοβίρη αλαφεναμίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ

Κάθε δισκίο περιέχει 200 mg εμτρισιταβίνη και τενοφοβίρη αλαφεναμίδη μονοφουμαρική που
ισοδυναμεί με 25 mg τενοφοβίρη αλαφεναμίδη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ 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

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

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

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris 200 mg/10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris 200 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
εμτρισιταβίνη/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/Tenofovir alafenamide Viatris και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris
3. Πώς να πάρετε το Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

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

Το Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris περιέχει δύο δραστικές ουσίες:

- **εμτρισιταβίνη**, ένα αντιρετροϊκό φάρμακο ενός τύπου γνωστού ως νουκλεοσιδικού αναστολέα της ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTI)
- **τενοφοβίρη αλαφεναμίδη**, ένα αντιρετροϊκό φάρμακο ενός τύπου γνωστού ως νουκλεοτιδικού αναστολέα της ανάστροφης μεταγραφάσης (NtRTI)

Το Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris αποκλείει τη δράση του ενζύμου ανάστροφη μεταγραφάση, το οποίο είναι απαραίτητο για τον πολλαπλασιασμό του ιού. Το Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris, επομένως, μειώνει την ποσότητα του HIV στο σώμα σας.

Το Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα προορίζεται για τη **θεραπεία της λοίμωξης από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας 1 (HIV-1)** σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω, βάρους τουλάχιστον 35 kg.

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

Μην πάρετε το Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris

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

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

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

Το φάρμακο αυτό δε θεραπεύει την HIV λοίμωξη. Ενώ λαμβάνετε το Emtricitabine/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/Tenofovir alafenamide Viatris:

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

Αν έχετε λοίμωξη από ηπατίτιδα Β, τα ηπατικά προβλήματα μπορεί να επιδεινωθούν αφού σταματήσετε να παίρνετε το Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris. Μην σταματήσετε να παίρνετε το Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris χωρίς να μιλήσετε στον γιατρό σας: βλ. παράγραφο 3, *Μην σταματήσετε να παίρνετε το Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris.*

- Ο γιατρός σας ενδέχεται να επιλέξει να μη συνταγογραφήσει το Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris σε σας εάν ο ιός που έχετε έχει μία συγκεκριμένη μετάλλαξη αντοχής, καθώς το Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris ενδέχεται να μην μπορεί να μειώσει την ποσότητα του HIV στον οργανισμό σας τόσο αποτελεσματικά.
- **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/Tenofovir alafenamide Viatris.

Ενώσω παίρνετε το Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris

Αφού ξεκινήσετε να παίρνετε το Emtricitabine/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 εάν παίρνετε το Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris 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/Tenofovir alafenamide Viatris σε παιδιά ηλικίας 11 ετών ή κάτω δεν έχει ακόμα μελετηθεί.

Άλλα φάρμακα και Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Το Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris μπορεί να αλληλεπιδράσει με άλλα φάρμακα. Ως αποτέλεσμα, οι ποσότητες του Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris ή άλλων φαρμάκων στο αίμα σας μπορεί να μεταβληθούν. 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 χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της λοίμωξης από ηπατίτιδα Β:

Δεν πρέπει να πάρετε το Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris με φάρμακα που περιέχουν:

- **τενοφοβίρη αλαφεναμίδη**
- **τενοφοβίρη δισοπροξίλη**
- **λαμβιβουδίνη**
- **αδεφοβίρη διπιβοξίλη**

→ **Ενημερώστε τον γιατρό σας** εάν παίρνετε οποιαδήποτε από αυτά τα φάρμακα.

Άλλοι τύποι φαρμάκων:

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε:

- **αντιβιοτικά**, χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένης της φυματίωσης, που περιέχουν:
 - ριφαμπουτίνη, ριφαμικίνη και ριφαπεντίνη
- **αντικα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του HIV:**
 - εμτρισιταβίνη και τιπραναβίρη
- **αντιεπιληπτικά**, χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της επιληψίας, όπως:
 - καρβαμαζεπίνη, οξκαρβαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη και φαινοτοΐνη
- **βότανα** που χρησιμοποιούνται για την καταπολέμηση της κατάθλιψης και του άγχους που περιέχουν:
 - St. John's wort (*Hypericum perforatum*/βαλσαμόχορτο)

→ **Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε αυτά ή οποιαδήποτε άλλα φάρμακα.** Μη 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 ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.
- Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως εάν μείνετε έγκυος και ρωτήστε σχετικά με τα πιθανά οφέλη και τους πιθανούς κινδύνους της αντιρετροϊκής θεραπείας για εσάς και το παιδί σας.

Εάν έχετε πάρει το Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σας, ο γιατρός σας μπορεί να ζητήσει να κάνετε τακτικές εξετάσεις αίματος και άλλους διαγνωστικούς ελέγχους προκειμένου να παρακολουθεί την ανάπτυξη του παιδιού σας. Σε παιδιά των οποίων οι μητέρες έλαβαν NRTIs κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, το όφελος της προστασίας από τον HIV υπερείχε του κινδύνου ενδεχόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών.

Μη θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris.

Αυτό απαιτείται διότι μία από τις δραστικές ουσίες του φαρμάκου αυτού απεκκρίνεται 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

Το Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris μπορεί να προκαλέσει ζάλη. Αν νιώσετε ζάλη όταν παίρνετε Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris, μην οδηγείτε και μη χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανήματα.

Το Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris περιέχει νάτριο

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

3. Πώς να πάρετε το Emtricitabine/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 ή χωρίς φαγητό

Έφηβοι 12 ετών και άνω, βάρους τουλάχιστον 35 kg: ένα δισκίο την ημέρα με ή χωρίς φαγητό

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

Αν δυσκολεύεστε να καταπιείτε το δισκίο ολόκληρο, μπορείτε να το χωρίσετε στη μέση. Πάρτε και τα δύο μισά κομμάτια του δισκίου το ένα μετά το άλλο για να πάρετε την πλήρη δόση. Μη φυλάσσετε το χωρισμένο δισκίο.

Πάντοτε να παίρνετε τη δόση που σας συνέστησε ο γιατρός σας. Έτσι θα εξασφαλίσετε ότι το φάρμακό σας είναι πλήρως αποτελεσματικό και θα μειώσετε την πιθανότητα ανάπτυξης αντοχής στην αγωγή. Μην αλλάξετε τη δοσολογία χωρίς να σας το πει ο γιατρός σας.

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

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris από την κανονική

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris από τη συνιστώμενη, μπορεί να διατρέχετε υψηλότερο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών αυτού του φαρμάκου (βλ. παράγραφο 4, *Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες*).

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

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris

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

Εάν παραλείψετε κάποια δόση:

- **Εάν το παρατηρήσετε εντός 18 ωρών** από την ώρα που συνήθως παίρνετε το Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris, πρέπει να πάρετε το δισκίο όσο το δυνατό γρηγορότερα. Στη συνέχεια πάρτε την επόμενη προγραμματισμένη δόση όπως συνήθως.
- **Εάν το παρατηρήσετε μετά από 18 ώρες ή περισσότερο** από την ώρα που συνήθως παίρνετε το Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris, τότε μην πάρετε τη δόση που παραλείψατε. Περιμένετε και πάρτε την επόμενη δόση στη συνηθισμένη της ώρα.

Αν κάνετε εμετό μέσα σε 1 ώρα από τη λήψη του Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris, πάρτε ένα άλλο δισκίο.

Μην σταματήσετε να παίρνετε το Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris

Μην σταματήσετε να παίρνετε το Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris χωρίς να μιλήσετε με τον γιατρό σας. Η διακοπή του Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris μπορεί να επηρεάσει σοβαρά το πόσο καλά θα λειτουργήσει μια μελλοντική θεραπεία. Εάν το

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris διακοπεί για οποιονδήποτε λόγο, μιλήστε με τον γιατρό σας πριν αρχίσετε να παίρνετε ξανά τα δισκία Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris.

Όταν το απόθεμά σας του Emtricitabine/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 λίγες ημέρες. Η νόσος μπορεί τότε να γίνει δυσκολότερο να αντιμετωπιστεί.

Αν έχετε μαζί HIV λοίμωξη και ηπατίτιδα Β, είναι πολύ σημαντικό να μην σταματήσετε να παίρνετε το Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris χωρίς πρώτα να ενημερώσετε 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, η διακοπή της αγωγής πιθανόν να έχει ως αποτέλεσμα την επιδείνωση της ηπατίτιδας, 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 σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες: ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας

- **Οποιαδήποτε σημεία φλεγμονής ή λοίμωξης.** Σε ορισμένους ασθενείς με προχωρημένη HIV λοίμωξη (AIDS) και οι οποίοι είχαν ευκαιριακές λοιμώξεις στο παρελθόν (λοιμώξεις που εμφανίζονται σε άτομα με αδύναμο ανοσοποιητικό σύστημα), σημεία και συμπτώματα φλεγμονής από προηγούμενες λοιμώξεις μπορεί να εμφανιστούν λίγο μετά την έναρξη της αντιρετροϊκής θεραπείας. 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** (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 τις ανεπιθύμητες ενέργειες που περιγράφονται παραπάνω, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.**

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

(μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία)

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

(μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- μη φυσιολογικά όνειρα
- πονοκέφαλο

- ζάλη
- διάρροια
- έμετος
- στομαχικός πόνος
- αέρια (μετεωρισμός)
- εξάνθημα
- κόπωση

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

(μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- χαμηλά επίπεδα ερυθρών αιμοσφαιρίων στο αίμα (αναιμία)
- προβλήματα στην πέψη που έχουν ως αποτέλεσμα δυσφορία μετά από τα γεύματα (δυσπεψία)
- πρήξιμο στο 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 ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να παρατηρηθούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας 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/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 πόνοι των αρθρώσεων (ιδιαίτερα στο ισχίο, γόνατα και ώμο)
 - 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 καθ'αυτά 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/Tenofovir alafenamide Viatris

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν 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.

Συσκευασίες κυψέλης: Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30 °C.

Φιάλες: Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του.

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

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris

Οι δραστικές ουσίες είναι η εμτρισιταβίνη και η τενοφοβίρη αλαφεναμίδη.

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris περιέχει 200 mg εμτρισιταβίνη και τενοφοβίρη αλαφεναμίδη μονοφουμαρική που ισοδυναμεί με 10 mg τενοφοβίρη αλαφεναμίδη ή 200 mg εμτρισιταβίνη και τενοφοβίρη αλαφεναμίδη μονοφουμαρική που ισοδυναμεί με 25 mg τενοφοβίρη αλαφεναμίδη.

Τα άλλα συστατικά είναι

Πυρήνας δισκίου:

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, καρμελλόζη νατρίουχος διασταυρούμενη, στεατικό μαγνήσιο.

Επικάλυψη με υμένιο:

Πολυ(βινυλική αλκοόλη) μερικώς υδρολυμένη, Διοξείδιο του τιτανίου (E171), Οξείδιο του σιδήρου μέλαν (E172) (200 mg/10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία μόνο), Πολυαιθυλενογλυκόλη, Τάλκης, Λάκα αργιούχου ινδικοκαρμινίου (E132) (200 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία μόνο).

Εμφάνιση του Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris 200 mg/10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (δισκία) είναι γκρι χρώματος, ορθογώνιου σχήματος, αμφίκυρτα με λοξοτμημένο άκρο (περίπου 15 mm x 7 mm), που φέρουν χαραγμένη την ένδειξη «ET 1» στη μία πλευρά του δισκίου και το γράμμα «V» στην άλλη πλευρά.

Τα Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris 200 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (δισκία) είναι μπλε χρώματος, ορθογώνιου σχήματος, αμφίκυρτα με λοξοτμημένο άκρο διαστάσεων περίπου 15 mm x 7 mm, που φέρουν χαραγμένη την ένδειξη «ET 2» στη μία πλευρά του δισκίου και το γράμμα «V» στην άλλη πλευρά.

Το Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris παρέχεται σε φιάλες των 30 και 90 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων (με 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.

Οι παρακάτω συσκευασίες είναι διαθέσιμες: Κουτιά που περιέχουν 1 φιάλη με 30 και 90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Τα 200 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι επίσης διαθέσιμα σε εξωτερικά κουτιά που περιέχουν συσκευασίες κυψέλης των 30 και 90 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων και

διάτρητες συσκευασίες κυψέλης μονάδων δόσης των 30 x 1 και 90 x 1 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας:

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

Παρασκευαστής:

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Viatriis UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Viatriis ApS
Tlf.: +45 28 11 69 32

Malta

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

Deutschland

Viatriis Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

Mylan BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

Viatriis OÜ
Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatriis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatriis Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Viatriis Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

España

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

Polska

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

France

Viatis Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

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

Ireland

Viatis Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatis SIA
Tel: + 371 676 055 80

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viatis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις <{μήνας ΕΕΕΕ}>.

Άλλες πηγές πληροφοριών

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