

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viartis 200 mg/25 mg/25 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

200 mg emtricitabint, 25 mg rilpivirinnek megfelelő rilpivirin-hidrokloridot és 25 mg tenofovir-alafenamidnak megfelelő tenofovir-alafenamid-fumarátot tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyagok

185 mg laktózt (monohidrát formájában) tartalmaz tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Fehér vagy törtfehér, filmbevonatú, módosított kapszula alakú, mindkét oldalán domború, metszett élű, 15,30 mm × 7,15 mm méretű filmtabletta, melynek egyik oldalán „T7” szerepel, másik oldala üres.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viartis olyan felnőttek, 12 éven felüli gyermekek és serdülők (12 éves és idősebb, legalább 35 kg testtömegű) kezelésére javallott, akik olyan 1-es típusú humán immundeficiencia vírussal (HIV-1) fertőzöttek, ami nem rendelkezik a nem nukleozid reverz transzkriptáz inhibitor (NNRTI) gyógyszerosztállyal, tenofovirral vagy emtricitabinnal szembeni rezisztenciával járó ismert mutációval, és a vírusterhelésük $\leq 100\,000$ HIV-1 RNS kópia/ml (lásd 4.2, 4.4 és 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést a HIV-fertőzés kezelésében gyakorlott orvosnak kell elkezdenie.

Adagolás

Naponta egyszer egy tablettát, étkezés közben bevéve (lásd 5.2 pont).

Ha a beteg a szokásos bevételi időponttól számított 12 órán belül elfelejti bevenni az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viartis dózist, a lehető leghamarabb vegye be azt étkezés közben, és folytassa a szokásos adagolást. Ha több, mint 12 óra telt el az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viartis dózis kihagyása óta, a beteg ne vegye be a kihagyott dózist, hanem egyszerűen folytassa a szokásos adagolást.

Ha az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viartis bevitelét követő 4 órán belül a beteg hány, étellel be kell vennie egy másik tablettát. Ha az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viartis bevitelét követő 4 órán túl a beteg hány, nem kell újabb dózist bevennie a következő szokásos bevételi időpontig.

Idősek

Idős betegeknel nem szükséges az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris dózisának módosítása (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

Nem szükséges az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris dózisának módosítása a legalább 30 ml/perces becsült kreatinin-clearance-szel (CrCl) rendelkező felnőtteknél, a 12 évesnél idősebb gyermekeknél és serdülőknél (12 éves és idősebb, legalább 35 kg testtömegű). Az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris alkalmazását abba kell hagyni, ha a kezelés során a becsült CrCl-érték 30 ml/perc alá csökken (lásd 5.2 pont).

Nem szükséges az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris dózisának módosítása a végstádiumú vesekárosodásban szenvedő, tartósan hemodializált felnőtteknél (becsült CrCl < 15 ml/perc), viszont ezeknél a betegeknel általában kerülni kell az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris alkalmazását. Az ő esetükben is alkalmazható az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris, ha a gyógyszer potenciális előnyei meghaladják a lehetséges kockázatokat (lásd 4.4 és 5.2 pont). A hemodialízis napjain az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris-t a hemodialízis-kezelés elvégzése után kell alkalmazni.

Az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris alkalmazását kerülni kell azoknál a betegeknel, akiknél a becsült CrCl-érték ≥ 15 ml/perc és < 30 ml/perc között, illetve a tartós hemodialízis-kezelésben nem részesülő betegeknel 15 ml/perc alatti CrCl esetén, mivel ezen betegcsoportok esetében az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris biztonságosságát még nem igazolták.

Nem állnak rendelkezésre adatok az ajánlott dózis tekintetében 18 év alatti, végstádiumú vesebetegségben szenvedő 12 évesnél idősebb gyermekek és serdülők esetén.

Májkárosodás

Enyhe (Child–Pugh A stádium) vagy közepesen súlyos (Child–Pugh B stádium) májkárosodásban szenvedő betegek esetében nem szükséges az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris dózisának módosítása. Közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknel az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris-t óvatosan kell alkalmazni. Az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris-t nem vizsgálták súlyos májkárosodásban (Child–Pugh C stádium) szenvedő betegeknel, ezért az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris alkalmazása nem javasolt súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknel (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

Az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris biztonságosságát és hatásosságát 12 évesnél fiatalabb vagy 35 kg-nál alacsonyabb testtömegű gyermekek esetében nem igazolták (lásd 5.2 pont). Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Orális alkalmazásra.

Az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris tablettát naponta egyszer, *per os*, étkezés közben kell bevenni (lásd 5.2 pont). A filmtablettát nem javasolt szétrágni, összetörni vagy kettétörni a keserű íze miatt.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris nem adható együtt olyan gyógyszerekkel, amelyek a rilpivirin plazmakoncentrációjának jelentős csökkenését okozhatják (a citokróm P450 [CYP]3A-enzimindukció vagy a gyomor pH-jának emelkedése miatt), ami az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris terápiás hatásának elvesztéséhez vezethet (lásd 4.5 pont), beleértve az alábbiakat:

- karbamazepin, oxkarbazepin, fenobarbitál, fenitoin,
- rifabutin, rifampicin, rifapentin,
- omeprazol, ezomeprazol, dexlanzaprazol, lanzoprazol, pantoprazol, rabeprazol,
- dexametazon (orális és parenterális dózisok), kivéve az egyszeri adagolást,
- közösleges orbáncfű (*Hypericum perforatum*).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Viroológiai hatástalanság és a rezisztencia kialakulása

Nincs elegendő adat, amely alátámasztaná az alkalmazást olyan betegek esetében, akiknek korábbi NNRTI-kezelése során a válasz elmaradt. Az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris használata a genotípusos rezisztencia tesztelésén és/vagy korábbi rezisztenciaadatokon alapszik (lásd 5.1 pont).

A két, felnőttek részvételével 96 héten át végzett III. fázisú klinikai vizsgálat (C209 [ECHO] és C215 [THRIVE]) összegzett hatásossági elemzése alapján az emtricitabinnal/tenofovir-dizoproxil-fumaráttal + rilpivirinnel kezelt, a kiinduláskor > 100 000 HIV-1 RNS kópia/ml vírusterheléssel rendelkező betegek a virológiai válasz elmaradásának nagyobb kockázatát (17,6% rilpivirinnel, szemben az 7,6%-kal efavirenz esetén) mutatták, mint a kiinduláskor ≤ 100 000 HIV-1 RNS kópia/ml vírusterheléssel rendelkezők (5,9% rilpivirinnel, szemben a 2,4%-kal efavirenz esetén). A virológiai hatástalansági arány az emtricitabinnal/tenofovir-dizoproxil-fumaráttal + rilpivirinnel kezelt betegek esetében a 48. héten 9,5%, a 96. héten pedig 11,5%, míg az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-fumarát + efavirenz-karon a 48. héten 4,2%, a 96. héten pedig 5,1% volt. A rilpivirin-, illetve az efavirenz-kar között a 48. héttől kezdődően a 96. héten elvégzett elemzés időpontjáig újonnan észlelt virológiai hatástalansági arányban tapasztalt különbség nem volt statisztikailag szignifikáns. A kiinduláskor > 100 000 HIV-1 RNS kópia/ml vírusterheléssel rendelkező betegeknek, akiknél a virológiai válasz elmaradt, magasabb arányban volt megfigyelhető a kezeléssel összefüggő rezisztencia az NNRTI osztályba tartozó gyógyszerek ellen. A rilpivirin-kezelésre virológiai választ nem adó betegek, illetve az efavirenzkezelésre virológiai választ nem adó betegek közül az előbbi csoportban alakult ki gyakrabban lamivudin/emtricitabin rezisztencia (lásd 5.1 pont).

A C213 vizsgálatban a 12 évesnél idősebb gyermekekre és serdülőkre (12–< 18 éves) vonatkozó megállapítások általánosságban összhangban voltak ezekkel az adatokkal (a részleteket lásd az 5.1 pontban).

Csak olyan serdülőket szabad rilpivirinnel kezelni, akiknél valószínűsíthető a jó adherencia az antiretrovirális terápiához, mivel a szuboptimális adherencia rezisztencia kialakulásához és a későbbi kezelési lehetőségek elvesztéséhez vezethet.

Kardiovaszkuláris tényezők

A rilpivirin szupraterápiás dózisa (75 mg és 300 mg naponta egyszer) az elektrokardiogram (EKG) QTc-intervallumának megnyúlását okozza (lásd 4.5 és 4.9 pont). A javasolt 25 mg-os napi egyszeri dózissal a rilpivirinnek nincs klinikailag jelentős hatása a QTc-intervallumra. Az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris elővigyázattal alkalmazható olyan gyógyszerekkel együtt, melyeknél ismert fennáll a Torsade de Pointes kockázata.

HIV-vel és hepatitis B- vagy C-vírussal egyidejűleg fertőzött betegek

Azokat a krónikus hepatitis B-ben vagy C-ben szenvedő betegeket, akik antiretrovirális kezelést kapnak, fokozottan veszélyeztetik a súlyos, esetenként végzetes kimenetelű hepatikus mellékhatások.

Az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatrix biztonságosságát és hatásosságát HIV-1-gyel és hepatitis C- (HCV) vírussal egyidejűleg fertőzött betegek esetében nem igazolták.

A tenofovir-alafenamid aktivitást mutat a HBV ellen. Az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatrix-kezelés befejezése HIV-vel és HBV-vel egyidejűleg fertőzött betegek hepatitisének súlyos, akut exacerbációjával járhat. A HIV-vel és HBV-vel egyidejűleg fertőzött betegek állapotát az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatrix-kezelés befejezése után klinikai és laboratóriumi vizsgálatok segítségével több hónapon át gondosan monitorozni kell.

Májbetegség

Jelentős májműködési zavarban szenvedő betegek esetében az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatrix biztonságosságát és hatásosságát nem igazolták.

A már korábban fennálló májműködési zavarban, többek között krónikus aktív hepatitisben szenvedő betegeknél gyakrabban fordulnak elő májműködési rendellenességek a kombinált antiretrovirális kezelés (*combination antiretroviral therapy*, CART) alatt, ezért állapotukat a szokásos gyakorlat szerint monitorozni kell. A májbetegség súlyosbodására utaló jelek esetén a kezelés felfüggesztése vagy megszakítása mérlegelendő.

Testtömeg és anyagcsere-paraméterek

Az antiretrovirális kezelés során testtömeg-növekedés, vérlipid- és vércukorszint-emelkedés fordulhat elő. Ezek a változások részben összefügghetnek a betegség kontrolljával és az életmóddal. A lipideknél egyes esetekben bizonyíték van a kezelés hatására vonatkozóan, míg a testtömeg-emelkedés kapcsán nincs erős bizonyíték, hogy ez összefüggene bármely konkrét kezeléssel. A vérlipid- és a vércukorszintek rendszeres ellenőrzését illetően lásd a rendelkezésre álló HIV-kezelési irányelveket. A lipid-rendellenességeket klinikailag megfelelő módon kell kezelni.

In utero expozíciót követő mitokondriális diszfunkció

A nukleozid- és nukleotidanalógok különböző mértékű mitokondriális károsodást okoznak, amely a sztavudin, didanozin és zidovudin esetében a legkifejezettebb. Mitokondriális diszfunkcióról számoltak be azoknál a HIV-negatív csecsemőknél, akik *in utero* és/vagy a születés után nukleozidanalóg-expozíciónak voltak kitéve; esetükben a kezelési rend többségében zidovudint tartalmazott. A legfontosabb mellékhatások haematológiai eltérések (anaemia, neutropenia) és anyagcserezavarok (hyperlactataemia, hyperlipasaemia) voltak. Ezek a mellékhatások gyakran csak átmenetiek voltak. Ritkán késői neurológiai zavarokról is beszámoltak (hypertonia, görcs, viselkedési zavarok). Egyelőre nem ismert, hogy átmeneti vagy tartós neurológiai zavarokról van-e szó. Ezeket az eredményeket figyelembe kell venni minden, *in utero* nukleozid- és nukleotidanalóg-expozíciónak kitett gyermek esetében, akinél súlyos, ismeretlen etiológiájú klinikai tünetek jelentkeznek, különös tekintettel a neurológiai tünetekre. Ezek az eredmények nem befolyásolják az antiretrovirális terápiára vonatkozó nemzeti ajánlásokat, amelyeket terhes nők számára, a HIV vertikális átvitelének megelőzése céljából dolgoztak ki.

Immunreaktivációs szindróma

Súlyos immunhiányban szenvedő, HIV-fertőzött betegekben a CART megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunistákkal szemben gyulladásos reakció léphet fel, ami súlyos klinikai állapot kialakulásához, vagy a tünetek súlyosbodásához vezethet. Ilyen reakciót általában a CART indítása utáni első hetekben vagy hónapokban figyeltek meg. Főbb példák közé tartozik a cytomegalovírus retinitis, a generalizált és/vagy fokális mycobacterium fertőzések, valamint a

Pneumocystis jirovecii okozta pneumonia. Minden gyulladáshozos tünetet ki kell vizsgálni, illetve szükség esetén kezelni kell.

Autoimmun betegségek (például Graves–Basedow-kór és autoimmun hepatitis) előfordulásáról szintén beszámoltak az immunreaktívációs szindróma keretében, ugyanakkor a kialakulásukig eltelt idő a beszámoló szerinti jelentős eltéréseket mutat, és ezek az események a kezelés megkezdése után több hónappal is felléphetnek.

Opportunista fertőzések

Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris-kezelésben részt vevő betegeknel továbbra is fennáll az opportunista fertőzések vagy a HIV-fertőzéssel járó egyéb komplikációk kialakulásának veszélye, ezért a betegek klinikai felügyeletét a HIV-vel összefüggésbe hozható betegségek kezelésében gyakorlott orvosnak kell végeznie.

Osteonecrosis

Annak ellenére, hogy az etiológiája multifaktoriálisnak tekintendő (beleértve a kortikoszteroidok használatát, az alkoholfogyasztást, a súlyos immunszuppressziót és a magasabb testtömegindexet), osteonecrosisos eseteket leginkább előrehaladott HIV-betegségben szenvedő és/vagy hosszú távú CART-ban részesült betegek esetében jelentettek. A betegeknek tanácsolni kell, hogy forduljanak orvoshoz, amennyiben ízületi fájdalmat, ízületi merevséget, illetve mozgási nehézséget észlelnek.

Nephrotoxicitás

A forgalomba hozatal után a tenofovir-alafenamidot tartalmazó készítményekkel kapcsolatban veseelégtelenségről számoltak be, beleértve az akut veseelégtelenséget és a proximális renális tubulopathiát. A tenofovir-alafenamid adagolásából eredő kis koncentrációjú krónikus tenofovir-expozíció okozta nephrotoxicitás potenciális kockázata nem zárható ki (lásd 5.3 pont).

Az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris-kezelés előtt vagy annak megkezdésekor a vesefunkciót minden betegnél javasolt megvizsgálni, majd a kezelés során klinikailag megfelelően monitorozni kell. Az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris-kezelés abbahagyását mérlegelni kell azoknál a betegeknel, akiknél bizonyított a vesefunkció klinikailag jelentős károsodása vagy proximális renális tubulopathia.

Végstádiumú vesebetegségben szenvedő, tartósan hemodializált betegek

Az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris alkalmazását általában kerülni kell, de a végstádiumú vesebetegségben szenvedő (becsült CrCl-érték < 15 ml/perc), tartósan hemodializált felnőtteknek adható, ha a potenciális előnyök meghaladják a lehetséges kockázatokat (lásd 4.2 pont). Egy vizsgálatban, amely során emtricitabin + tenofovir-alafenamid és elvitegravir + kobicisztát kombinációban fix dózisu kombinált tablettát (E / C / F / TAF) alkalmaztak felnőtt, végstádiumú vesebetegségben szenvedő és tartósan hemodializált HIV-1 fertőzöttet (becsült CrCl < 15 ml/perc), kezeltek a hatásosság 48 héten át maradt fenn, de az emtricitabin-expozíció szignifikánsan magasabb volt, mint a normális vesefunkciójú betegeknel. Bár új biztonságossági aggály nem merült fel, a megnövekedett emtricitabin-expozíció lehetséges következményei bizonytalanok maradnak (lásd 4.8 és 5.2 pont).

Terhesség

Alacsonyabb rilpivirin-expozíciót figyeltek meg terhesség során napi egyszeri 25 mg rilpivirin szedése mellett. A III. fázisú vizsgálatokban (C209 és C215) az alacsonyabb rilpivirin-expozíció, amely a terhesség alatt megfigyelhető hasonló volt, a virológiai elégtelenség magasabb kockázatával járt, ezért a vírusterhelést szigorúan ellenőrizni kell (lásd 4.6, 5.1 és 5.2 pont). Alternatívaként más antiretrovirális kezelési rendre történő áttérés mérlegelhető.

Más gyógyszerekkel való egyidejű alkalmazás

Bizonyos gyógyszerek nem alkalmazhatók együtt az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris-szal (lásd 4.3 és 4.5 pont).

Az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris nem alkalmazható együtt más antiretrovirális gyógyszerekkel (lásd 4.5 pont).

Az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris nem alkalmazható együtt más, tenofovir-alafenamidot, lamivudint, tenofovir-dizoproxilt vagy adefovir-dipivoxilt tartalmazó gyógyszerekkel (lásd 4.5 pont).

Segédanyagok

Ez a gyógyszer laktóz-monohidrátot tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris teljes körű terápiaként történő alkalmazásra javallt a HIV-1 fertőzés kezelésére, és tilos egyéb antiretrovirális készítményekkel együtt alkalmazni. Ezért az egyéb antiretrovirális készítményekkel tapasztalható gyógyszerkölsönhatásokról nincsenek megadva információk. Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

Emtricitabin

In vitro és klinikai gyógyszerkölsönhatás-vizsgálatok azt igazolták, hogy az emtricitabin és egyéb gyógyszerek közötti, CYP-mediált interakciók valószínűsége csekély. Az emtricitabin együttes alkalmazása aktív tubuláris szekréció útján kiválasztódó gyógyszerekkel növelheti az emtricitabin és/vagy az azzal együtt alkalmazott gyógyszer koncentrációját. A vesefunkciót csökkentő gyógyszerek emelhetik az emtricitabin koncentrációját.

Rilpivirin

A rilpivirint elsősorban a CYP3A metabolizálja. A CYP3A-t indukáló vagy gátló gyógyszerek ezáltal befolyásolhatják a rilpivirin clearance-ét (lásd 5.2 pont). A rilpivirin gátolja a P-glikoproteint (P-gp) *in vitro* (50%-os inhibíciós koncentrációja [IC₅₀] 9,2 µM). Egy klinikai vizsgálatban a rilpivirin nem befolyásolta jelentősen a digoxin farmakokinetikáját. Továbbá egy, az intesztinális P-gp-gátlásra érzékenyebb tenofovir-alafenamiddal végzett klinikai gyógyszerinterakciós vizsgálatban a rilpivirin egyidejű alkalmazás során nem befolyásolta a tenofovir-alafenamid expozícióját, ami azt jelzi, hogy a rilpivirin nem P-gp-inhibitor *in vivo*.

A rilpivirin *in vitro* a MATE-2K transzporter inhibitora, IC₅₀ értéke < 2,7 nM. Ennek a felfedezésnek a klinikai jelentősége jelenleg nem ismert.

Tenofovir-alafenamid

A tenofovir-alafenamidot a P-gp és az emlőrákrezisztencia-protein (BCRP) szállítja. A P-gp és a BCRP aktivitását erősen befolyásoló gyógyszerek változásokat idézhetnek elő a tenofovir-alafenamid felszívódásában (lásd 1. táblázat). A P-gp aktivitást indukáló gyógyszerek (pl. rifampicin, rifabutin, karbamazepin, fenobarbitál) várhatóan csökkentik a tenofovir-alafenamid felszívódását, ami a tenofovir-alafenamid plazmakoncentrációjának csökkenését eredményezi, ezáltal az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris-terápiás hatásának elvesztését és rezisztencia kialakulását okozhatja. Az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris és más P-gp és BCRP

aktivitást gátló gyógyszerek (pl. ketokonazol, flukonazol, itrakonazol, pozakonazol, vorikonazol, ciklosporin) egyidejű alkalmazása várhatóan növeli a tenofovir-alafenamid felszívódását és plazmakoncentrációját. Egy *in vitro* vizsgálat adatai alapján a tenofovir-alafenamid és xantin-oxidáz-gátlók (például febuxosztát) együttes alkalmazása esetén nem várható a tenofovir szisztémás expozíciójának növekedése *in vivo*.

A tenofovir-alafenamid *in vitro* nem inhibitora a CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 vagy CYP2D6-enzimeknek. A tenofovir-alafenamid *in vivo* nem inhibitora vagy induktora a CYP3A-enzimnek. A tenofovir-alafenamid *in vitro* az organikus anion transzporter polipeptid (OATP) 1B1 és OATP1B3 szubsztrátja. A tenofovir-alafenamid megoszlását a szervezetben befolyásolhatja az OATP1B1 és az OATP1B3 aktivitása.

Egyidejű alkalmazás ellenjavallt

Megfigyelték, hogy az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris és a CYP3A indukcióját okozó gyógyszerek együttes alkalmazása a rilpivirin plazmakoncentrációjának csökkenéséhez vezet, ami potenciálisan az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris által kiváltott virológiai válasz elvesztéséhez (lásd 4.3 pont), illetve a rilpivirinnel és az NNRTI gyógyszerosztállyal szembeni esetleges rezisztencia kialakulásához vezethet.

Megfigyelték, hogy az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris és a protonpumpa inhibitorok együttes alkalmazása a rilpivirin plazmakoncentrációjának csökkenéséhez vezet (a gyomor pH-jának emelkedése miatt), ami potenciálisan az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris által kiváltott virológiai válasz elvesztéséhez (lásd 4.3 pont), illetve a rilpivirinnel és az NNRTI gyógyszerosztállyal szembeni esetleges rezisztencia kialakulásához vezethet.

Együttes alkalmazás, ahol elővigyázat javasolt

CYP-enzimgátlók

Megfigyelték, hogy az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris és a CYP3A-enzimek aktivitását gátló gyógyszerek együttes alkalmazása a rilpivirin plazmakoncentrációjának emelkedéséhez vezet.

QT-szakasz-megnyúlást okozó gyógyszerek

Az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris elővigyázattal alkalmazható olyan gyógyszerrel együtt, melynél ismertén fennáll a Torsade de Pointes kockázata (lásd 4.4 pont).

Egyéb interakciók

A tenofovir-alafenamid *in vitro* nem inhibitora a humán uridin-difoszfát-glükuronozil-transzferáz (UGT) 1A1-enzimnek. Nem ismert, hogy az emtricitabin vagy a tenofovir-alafenamid inhibitorai-e más UGT-enzimeknek. Az emtricitabin *in vitro* nem gátolta a nem specifikus UGT szubsztrát glükuronidációs reakcióját.

Az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris, annak egyes összetevői, valamint a vele esetlegesen együttesen alkalmazott gyógyszerek összetevői között fellépő interakciók az alábbi, 1. táblázatban kerülnek felsorolásra (az emelkedést „↑”, a csökkenést „↓”, a változatlan állapotot „↔” jelzi).

1. táblázat: Az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatrix, annak egyes összetevői és egyéb gyógyszerek közötti interakciók

Gyógyszerek terápiás terület szerinti felsorolása	A gyógyszer szintekre gyakorolt hatások. Az AUC, C _{max} , C _{min} értékekben bekövetkezett átlagos százalékos változás	Az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatrix-szal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
FERTŐZÉSELLENES GYÓGYSZEREK		
Gombaellenes gyógyszerek		
Ketokonazol (400 mg napi egyszer)/rilpivirin ¹	Ketokonazol: AUC: ↓ 24% C_{min}: ↓ 66% C_{max}: ↔ Rilpivirin: AUC: ↑ 49% C_{min}: ↑ 76% C_{max}: ↑ 30% CYP3A-gátlás Várható: Tenofovir-alafenamid: AUC: ↑ C_{max}: ↑ P-gp-gátlás A tenofovir-alafenamiddal való interakciót nem vizsgálták. Ketokonazzal való együttes alkalmazás során a tenofovir-alafenamid plazmakoncentrációjának emelkedése várható (P-gp-gátlás).	Együttes alkalmazása nem javasolt.
Flukonazol Itrakonazol Pozakonazol Vorikonazol	Az interakciót nem vizsgálták az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatrix egyetlen összetevőjével sem. Antifungális gyógyszerekkel való együttadás során a rilpivirin plazmakoncentrációjának emelkedése (CYP3A-gátlás) és a tenofovir-alafenamid plazmakoncentrációjának emelkedése (P-gp-gátlás) várható.	Együttes alkalmazása nem javasolt.

Gyógyszerek terápiás terület szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások. Az AUC, C _{max} , C _{min} értékekben bekövetkezett átlagos százalékos változás	Az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-ala-fenamid Viatrix-szal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Mycobacterium-ellenes gyógyszerek		
Rifampicin/rilpivirin	Rifampicin: AUC: ↔ C_{min}: n.é. C_{max}: ↔ 25-dezacetil-rifampicin: AUC: ↓ 9% C_{min}: n.é. C_{max}: ↔ Rilpivirin: AUC: ↓ 80% C_{min}: ↓ 89% C_{max}: ↓ 69% CYP3A indukció Várható: Tenofovir-ala-fenamid: AUC: ↓ C_{max}: ↓ P-gp indukciója A tenofovir-ala-fenamiddal való interakciót nem vizsgálták. Az együttes alkalmazás valószínűleg a tenofovir-ala-fenamid plazmakoncentrációjának jelentős csökkenését okozza (a P-gp indukciója).	Az együttes alkalmazás ellenjavallt.
Rifapentin	Az interakciót nem vizsgálták az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-ala-fenamid Viatrix egyetlen összetevőjével sem. Az együttes alkalmazás valószínűleg a rilpivirin plazmakoncentrációjának (CYP3A-enzimek indukciója) és a tenofovir-ala-fenamid plazmakoncentrációjának jelentős csökkenését okozza (a P-gp indukciója).	Az együttes alkalmazás ellenjavallt.

Gyógyszerek terápiás terület szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások. Az AUC, C _{max} , C _{min} értékekben bekövetkezett átlagos százalékos változás	Az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatrix-szal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Rifabutin (300 mg napi egyszer)/rilpivirin ¹	Rifabutin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ 25-O-deza cetil-rifabutin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Az együttes alkalmazás ellenjavallt.
Rifabutin (300 mg napi egyszer)/rilpivirin	Rilpivirin: AUC: ↓ 42% C _{min} : ↓ 48% C _{max} : ↓ 31% CYP3A indukció Várható: Tenofovir-alafenamid: AUC: ↓ C _{max} : ↓ P-gp indukciója A tenofovir-alafenamiddal való interakciót nem vizsgálták. Az együttes alkalmazás valószínűleg a tenofovir-alafenamid plazmakoncentrációjának jelentős csökkenését okozza (a P-gp indukciója).	
Makrolid antibiotikumok		
Klaritromicin Eritromicin	Az interakciót nem vizsgálták az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatrix egyetlen összetevőjével sem. Az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatrix és a makrolid antibiotikumok együttes alkalmazása a rilpivirin plazmakoncentrációjának emelkedését (a CYP3A-enzimek gátlása) és a tenofovir-alafenamid plazmakoncentrációjának emelkedését (a P-gp gátlása) okozhatja.	Együttes alkalmazása nem javasolt.

Gyógyszerek terápiás terület szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások. Az AUC, C _{max} , C _{min} értékekben bekövetkezett átlagos százalékos változás	Az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatrix-szal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Antivirális gyógyszerek		
Ledipasvir/ szofoszbuvir (90 mg/400 mg napi egyszer)/ rilpivirin	Ledipasvir: AUC: ↑ 2% C_{min}: ↑ 2% C_{max}: ↑ 1% Szofoszbuvir AUC: ↑ 5% C_{max}: ↓ 4% A szofoszbuvir GS-331007 metabolitja: AUC: ↑ 8% C_{min}: ↑ 10% C_{max}: ↑ 8% Rilpivirin: AUC: ↓ 5% C_{min}: ↓ 7% C_{max}: ↓ 3%	Nem szükséges a dózis módosítása.
Ledipasvir/ szofoszbuvir (90 mg/400 mg napi egyszer)/tenofovir-alafenamid	Tenofovir-alafenamid: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↑ 3%	
Szofoszbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg napi egyszer)/Rilpivirin ²	Szofoszbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Szofoszbuvir metabolit GS-331007: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	Nem szükséges a dózis módosítása.

Gyógyszerek terápiás terület szerinti felsorolása	A gyógyszer szintekre gyakorolt hatások. Az AUC, C _{max} , C _{min} értékekben bekövetkezett átlagos százalékos változás	Az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viartis-szal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Szofoszbuvir/ Velpataszvir/ Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg + 100 mg napi egyszer) ³ / Emtricitabin/Rilpivirin/ Tenofovir-alafenamid (200 mg/25 mg/25 mg napi egyszer)	Szofoszbuvir: AUC: ↔ C_{min}: N/A C_{max}: ↔ Szofoszbuvir metabolit GS-331007: AUC: ↔ C_{min}: N/A C_{max}: ↔ Velpataszvir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Voxilaprevir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovir-alafenamid: AUC: ↑ 52% C_{min}: N/A C_{max}: ↑ 32%	Nem szükséges a dózis módosítása.
Szofoszbuvir (400 mg napi egyszer)/ rilpivirin (25 mg napi egyszer)	Szofoszbuvir AUC: ↔ C_{max}: ↑ 21% A szofoszbuvir GS-331007 metabolitja: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	Nem szükséges a dózis módosítása.

Gyógyszerek terápiás terület szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások. Az AUC, C _{max} , C _{min} értékekben bekövetkezett átlagos százalékos változás	Az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralafenamid Viatrix-szal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
ANTI KONVULZÍV GYÓGYSZEREK		
Karbamazepin Oxkarbazepin Fenobarbitál Fenitoin	Az interakciót nem vizsgálták az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralafenamid Viatrix egyetlen összetevőjével sem. Az együttes alkalmazás a rilpivirin plazmakoncentrációjának (CYP3A-enzimek indukciója) és a tenofoviralafenamid plazmakoncentrációjának jelentős csökkenését okozhatja (a P-gp indukciója).	Az együttes alkalmazás ellenjavallt.
GLÜKOKORTIKOIDOK		
Dexametazon (szisztémás, kivéve egyszeri dózisban alkalmazva)	Az interakciót nem vizsgálták az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralafenamid Viatrix egyetlen összetevőjével sem. A rilpivirin plazmakoncentrációjának jelentős, dóziszfüggő csökkenése várható (a CYP3A-enzimek indukciója)	Az együttes alkalmazás ellenjavallt.
PROTONPUMPA-INHIBITOROK		
Omeprazol (20 mg napi egyszer)/rilpivirin ¹	Omeprazol: AUC: ↓ 14% C _{min} : n.é. C _{max} : ↓ 14% Rilpivirin: AUC: ↓ 40% C _{min} : ↓ 33% C _{max} : ↓ 40% Csökkent felszívódás, gyomor-pH emelkedése	Az együttes alkalmazás ellenjavallt.
Lanzoprazol Rabeprazol Pantoprazol Esomeprazol Dexlanzaprazol	Az interakciót nem vizsgálták az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralafenamid Viatrix egyetlen összetevőjével sem. A rilpivirin plazmakoncentrációjának jelentős, dóziszfüggő csökkenése várható (csökkent felszívódás, gyomor-pH emelkedése).	Az együttes alkalmazás ellenjavallt.
GYÓGYNÖVÉNYKÉSZÍTMÉNYEK		
Közönséges orbáncfű (<i>Hypericum perforatum</i>)	Az interakciót nem vizsgálták az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralafenamid Viatrix egyetlen összetevőjével sem. Az együttes alkalmazás a rilpivirin plazmakoncentrációjának (CYP3A-enzimek indukciója) és a tenofoviralafenamid plazmakoncentrációjának jelentős csökkenését okozhatja (a P-gp indukciója).	Az együttes alkalmazás ellenjavallt.

Gyógyszerek terápiás terület szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások. Az AUC, C _{max} , C _{min} értékekben bekövetkezett átlagos százalékos változás	Az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir- alafenamid Viatris-szal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
H₂-RECEPTOR ANTAGONISTÁK		
Famotidin (40 mg egyszeri dózisban 12 órával a rilpivirin előtt)/rilpivirin ¹	Rilpivirin: AUC: ↓ 9% C _{min} : n.é. C _{max} : ↔	Csak napi egyszeri dózisban adható H ₂ -receptor antagonistákat szabad alkalmazni. Szigorú adagolási rend szükséges, a H ₂ -receptor antagonisták legalább 12 órával korábban vagy legalább 4 órával később vehetők be, mint az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris.
Famotidin (40 mg egyszeri dózisban 2 órával a rilpivirin előtt)/rilpivirin ¹	Rilpivirin: AUC: ↓ 76% C _{min} : n.é. C _{max} : ↓ 85% Csökkent felszívódás, gyomor-pH emelkedése	
Famotidin (40 mg egyszeri dózisban 4 órával a rilpivirin után)/rilpivirin ¹	Rilpivirin: AUC: ↑ 13% C _{min} : n.é. C _{max} : ↑ 21%	
Cimetidin Nizatidin Ranitidin	Az interakciót nem vizsgálták az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris egyetlen összetevőjével sem. Az egyidejű alkalmazás a rilpivirin plazmakoncentrációjának jelentős csökkenését okozhatja (csökkent felszívódás, gyomor-pH emelkedése)	
ANTACIDOK		
Antacidok (pl., alumínium- vagy magnézium-hidroxid, kalcium-karbonát)	Az interakciót nem vizsgálták az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris egyetlen összetevőjével sem. Az egyidejű alkalmazás a rilpivirin plazmakoncentrációjának jelentős csökkenését okozhatja (csökkent felszívódás, gyomor-pH emelkedése)	Az antacidokat legalább 2 órával korábban, vagy legalább 4 órával később szabad bevenni, mint az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris-t.
ORÁLIS FOGAMZÁSGÁTLÓK		
Etinil-ösztadiol (0,035 mg napi egyszer)/rilpivirin	Etinil-ösztadiol: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↑ 17%	Nem szükséges a dózis módosítása.
Noretindron (1 mg napi egyszer)/rilpivirin	Noretindron: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↔* C _{min} : ↔* C _{max} : ↔* *korábbi kontrollok alapján	

Gyógyszerek terápiás terület szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások. Az AUC, C _{max} , C _{min} értékekben bekövetkezett átlagos százalékos változás	Az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralafenamid Viatrix-szal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Norgesztimát (0,180/0,215/0,250 mg naponta egyszer)/etinil-ösztadiol (0,025 mg naponta egyszer)/emtricitabin/tenofoviralafenamid (200/25 mg naponta egyszer)	Norelgesztromin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Norgesztrel: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Etinil-ösztadiol: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Nem szükséges a dózis módosítása.
KÁBÍTÓ FÁJDALOMCSILLAPÍTÓK		
Metadon (60–100 mg naponta egyszer, személyre szabott dózis)/rilpivirin	R(-) metadon: AUC: ↓ 16% C _{min} : ↓ 22% C _{max} : ↓ 14% S(+) metadon: AUC: ↓ 16% C _{min} : ↓ 21% C _{max} : ↓ 13% Rilpivirin: AUC: ↔* C _{min} : ↔* C _{max} : ↔* *korábbi kontrollok alapján	Dózismódosítás nem szükséges. A klinikai monitorozás ajánlott, mivel egyes betegeknél szükség lehet a metadon fenntartó kezelésének beállítására.
FÁJDALOMCSILLAPÍTÓK		
Paracetamol (500 mg egyszeri dózis)/rilpivirin ¹	Paracetamol: AUC: ↔ C _{min} : n.é. C _{max} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C _{min} : ↑ 26% C _{max} : ↔	Nem szükséges a dózis módosítása.
ANTIARRITMIÁS GYÓGYSZEREK		
Digoxin/rilpivirin	Digoxin: AUC: ↔ C _{min} : n.é. C _{max} : ↔	Nem szükséges a dózis módosítása.
ANTIKOAGULÁNSOK		
Dabigatrán-etexilát	Az interakciót nem vizsgálták az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralafenamid Viatrix egyetlen összetevőjével sem. A dabigatrán plazmakoncentráció emelkedésének kockázata nem zárható ki (az intestinális P-gp gátlása).	Együttes alkalmazás során elővigyázatosság szükséges.

Gyógyszerek terápiás terület szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások. Az AUC, C _{max} , C _{min} értékekben bekövetkezett átlagos százalékos változás	Az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris-szal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
IMMUNSZUPPRESSZÍV GYÓGYSZEREK		
Ciklosporin	Az interakciót nem vizsgálták az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris egyetlen összetevőjével sem. A ciklosporinnal való együttes alkalmazás során a rilpivirin plazmakoncentrációjának (CYP3A-enzimek gátlása) és a tenofovir-alafenamid plazmakoncentrációjának jelentős emelkedése (P-gp gátlása) várható.	Együttes alkalmazása nem javasolt.
ANTIDIABETIKUMOK		
Metformin (850 mg egyszeri dózis)/rilpivirin	Metformin: AUC: ↔ C _{min} : n.é. C _{max} : ↔	Nem szükséges a dózis módosítása.
HMG-COA-REDUKTÁZ INHIBITOROK		
Atorvasztatin (40 mg napi egyszer)/rilpivirin ¹	Atorvasztatin: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 15% C _{max} : ↑ 35% Rilpivirin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↓ 9%	Nem szükséges a dózis módosítása.
FOSZFODIÉSZTERÁZ-5 (PDE-5) INHIBITOROK		
Szildenafil (50 mg egyszeri dózis)/rilpivirin ¹	Szildenafil: AUC: ↔ C _{min} : n.é. C _{max} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Nem szükséges a dózis módosítása.
Vardenafil Tadalafil	Az interakciót nem vizsgálták az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris egyetlen összetevőjével sem. Azonos osztályba tartozó gyógyszerek, amelyeknél hasonló gyógyszerköölcsönhatások valószínűsíthetőek.	Nem szükséges a dózis módosítása.

Gyógyszerek terápiás terület szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások. Az AUC, C _{max} , C _{min} értékekben bekövetkezett átlagos százalékos változás	Az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris-szal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
HIPNOTIKUMOK/SZEDATÍVUMOK		
Midazolám (2,5 mg, orálisan, egyszeri dózis)/tenofovir-alafenamid	Midazolám: AUC: ↑ 12% C _{min} : n.é. C _{max} : ↑ 2%	Nem szükséges a dózis módosítása.
Midazolám (1 mg, intravénásan, egyszeri dózis)/tenofovir-alafenamid	Midazolám: AUC: ↑ 8% C _{min} : n.é. C _{max} : ↓ 1%	

n.é. = nem értelmezhető

- 1 Ez a gyógyszerköcsönhatás-vizsgálat a rilpivirin-hidroklorid ajánlott dózisánál nagyobb dózissal történt, az együtt alkalmazott gyógyszerre kifejtett maximális hatás felmérése érdekében. Az adagolási javaslat a rilpivirin napi egyszeri 25 mg-os javasolt dózisára vonatkozik.
- 2 A vizsgálatot emtricitabin/rilpivirin/tenofovir-dizoproxil-fumarát fix dózisú kombinációs tablettával végezték.
- 3 További 100 mg voxilaprevirrel lefolytatott vizsgálat HCV-fertőzésben szenvedő betegek várható voxilaprevir-expozíciójának eléréséhez.

Más gyógyszerekkel végzett vizsgálatok

Az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris összetevőivel végzett gyógyszerinterakciós vizsgálatok alapján nem várható klinikailag szignifikáns interakció Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris és a következő hatóanyagok kombinációjakor: buprenorfin, naloxon és norbuprenorfin.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők/fogamzásgátlás férfiak és nők esetében

Az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris alkalmazása alatt hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazni.

Terhesség

Terhes nőkre vonatkozóan nem állnak rendelkezésre az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris-szal vagy annak összetevőivel végzett megfelelő és jól kontrollált vizsgálatok.

A tenofovir-alafenamid terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében csak korlátozott mennyiségű információ (kevesebb mint 300 terhességi vizsgálati eredmény) áll rendelkezésre. A rilpivirin terhes nőknél történő alkalmazásáról rendelkezésre álló közepes mennyiségű adat (300–1000 terhesség kimenetelének eredménye) azt igazolja, hogy a rilpivirinnek nincs malformatív vagy föto/neonatalis toxikus hatása (lásd 4.4, 5.1 és 5.2 pont). Terhesség alatt alacsonyabb rilpivirin-expozíciót figyeltek meg, ezért a vírusterhelést szigorúan ellenőrizni kell. Az emtricitabin terhes nőknél történő alkalmazásáról rendelkezésre álló nagy mennyiségű adat (több mint 1000 terhesség kimenetelének eredménye) nem igazolt sem malformatív, sem föto/neonatalis toxicitást.

Az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris összetevőivel állatokkal végzett vizsgálatok nem igazoltak közvetlen vagy közvetett káros hatásokat reprodukív toxicitás tekintetében (lásd 5.3 pont).

Az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris csak akkor alkalmazandó terhesség alatt, ha a lehetséges előnyök meghaladják a magzatra gyakorolt lehetséges kockázatot.

Szoptatás

Az emtricitabin kiválasztódik a humán anyatejbe. Nem ismert, hogy a rilpivirin vagy a tenofovir-alafenamid kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Állatkísérletekben igazolták, hogy a tenofovir kiválasztódik az anyatejbe. A rilpivirin kiválasztódik a patkány anyatejébe.

Az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris összetevőinek újszülött gyermekekre/csecsemőre gyakorolt hatásának megítéléséhez elégtelen mennyiségű információ áll rendelkezésre.

Az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris-kezelésben részesülő nőket fel kell világosítani arról, hogy a szoptatott csecsemőnél jelentkező mellékhatások lehetősége miatt ne szoptassanak.

A HIV-fertőzés csecsemőre való átvitelének elkerülése érdekében ajánlott, hogy a HIV-fertőzött nők ne szoptassák csecsemőjüket.

Termékenység

A termékenységre kifejtett hatással kapcsolatban nem állnak rendelkezésre az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris emberben történő alkalmazásából származó adatok. Állatkísérletek során az emtricitabin, a rilpivirin-hidroklorid vagy a tenofovir-alafenamid nem gyakorolt káros hatást a termékenységre (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris kismértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris összetevőivel történő kezelés során fáradtságot, szédülést és aluszékonyságot jelentettek (lásd 4.8 pont). Ezt figyelembe kell venni a beteg gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességek megítélésakor.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A korábban nem kezelt, emtricitabin + tenofovir-alafenamid és elvitegravir + kobicisztát kombinációval kezelt betegek bevonásával végzett klinikai vizsgálatok során leggyakrabban jelentett mellékhatások a hányinger (11%), a hasmenés (7%) és a fejfájás (6%) voltak. A korábban nem kezelt, rilpivirin-hidrokloriddal és emtricitabinnal + tenofovir-dizoproxil-fumaráttal kezelt betegeknél a leggyakrabban jelentett mellékhatások a hányinger (9%), a szédülés (8%), a különös álmok (8%), a fejfájás (6%), a hasmenés (5%) és az álmatlanság (5%) voltak.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A mellékhatások kiértékelése valamennyi II. és III. fázisú vizsgálatból származó biztonságossági adaton alapul, amelyek keretében emtricitabin + tenofovir-alafenamid és elvitegravir + kobicisztát fix dózisú kombinációjával kezelt betegeket, valamint a kontrollált TMC278-C209 és TMC278-C215 vizsgálatok napi egyszer 25 mg rilpivirinnel és más antiretrovirális gyógyszerrel kezelt betegeinek összesített adatain, a GS-US-366-1216 és GS-US-366-1160 vizsgálatokban Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris-szal kezelt betegek adatain, illetve a forgalomba hozatalt követően tapasztaltakon.

A 2. táblázatban szereplő mellékhatások szervrendszer és gyakoriság szerint vannak felsorolva. A gyakoriságok meghatározása a következő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100$ - $< 1/10$), illetve nem gyakori ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$).

2. táblázat: A mellékhatások táblázatos felsorolása

Gyakoriság	Mellékhatás
<i>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</i>	
Gyakori:	csökkent fehérvérsejtszám ¹ , csökkent hemoglobinszint ¹ , csökkent vérlemezkesszám ¹
Nem gyakori:	anaemia ²
<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek</i>	
Nem gyakori:	immunreaktívációs szindróma ¹
<i>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</i>	
Nagyon gyakori:	emelkedett összkoleszterinszint (éhgyomorra) ¹ , emelkedett LDL-koleszterinszint (éhgyomorra) ¹
Gyakori:	étvágycsökkenés ¹ , emelkedett trigliceridszint (éhgyomorra) ¹
<i>Pszichiátriai kórképek</i>	
Nagyon gyakori:	insomnia ¹
Gyakori:	depresszió ¹ , különös álmok ^{1,3} , alvászavarok ¹ , depressziós hangulat ¹
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek</i>	
Nagyon gyakori:	fejfájás ^{1,3} , szédülés ^{1,3}
Gyakori:	szomnolencia ¹
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i>	
Nagyon gyakori:	nausea ^{1,3} , emelkedett pancreas-amilázszt ¹
Gyakori:	hasfájás ^{1,3} , hányás ^{1,3} , emelkedett lipázszt ¹ , hasi diszkomfort ¹ , szájszárazság ¹ , flatulencia ³ , hasmenés ³
Nem gyakori:	dyspepsia ³
<i>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</i>	
Nagyon gyakori:	emelkedett transzamináz-szint (GOT és/vagy GPT) ¹
Gyakori:	emelkedett bilirubinszint ¹
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</i>	
Gyakori:	kiütés ^{1,3}
Nem gyakori:	szisztémás tünetekkel kísért, súlyos bőrreakciók ⁴ , angiooedema ^{5,6} , pruritus ³ , urticaria ⁶
<i>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</i>	
Nem gyakori:	arthralgia ³
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</i>	
Gyakori:	kimerültség ^{1,3}

1 A rilpivirin klinikai vizsgálatai során azonosított mellékhatások.

2 Ezt a mellékhatást nem figyelték meg az emtricitabin + tenofovir-alafenamid és elvitegravir + kobicisztát kombinációjának III. fázisú klinikai vizsgálataiban, sem az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris III. fázisú klinikai vizsgálatában, hanem az emtricitabin más antiretrovirális gyógyszerekkel való kombinációjának klinikai vizsgálataiban vagy forgalomba hozatalát követően azonosították.

3 Az emtricitabint + tenofovir-alafenamidot tartalmazó készítmények klinikai vizsgálataiban azonosított mellékhatások.

4 Ezt a mellékhatást az emtricitabin/rilpivirin/tenofovir-dizoproxil-fumarát forgalomba hozatalát követő ellenőrzése során azonosították.

5 Ezt a mellékhatást az emtricitabint tartalmazó készítmények esetében a forgalomba hozatalát követő *surveillance* során azonosították.

6 Ezt a mellékhatást a tenofovir-alafenamidot tartalmazó készítmények esetében a forgalomba hozatalát követő *surveillance* során azonosították.

Laboratóriumi eltérések

A szérum-kreatinin változásai rilpivirin-tartalmú kezelési rend esetén

A korábban nem kezelt betegek bevonásával végzett III. fázisú TMC278-C209 és TMC278-C215 vizsgálatok összesített adatai igazolják, hogy a szérum-kreatininszint emelkedett, és a becsült glomeruláris filtrációs ráta (eGFR) csökkent a rilpivirin kezelés 96 hete során. A kreatininszint emelkedése és az eGFR csökkenése nagyrészt a kezelés első négy hetében történt. A rilpivirin-kezelés 96 hete alatt az átlagos változás 0,1 mg/dl volt (tartomány: 0,3 mg/dl és 0,6 mg/dl között) kreatinin esetében és -13,3 ml/perc/1,73 m² (tartomány: -63,7 ml/perc/1,73 m² és 40,1 ml/perc/1,73 m²) az eGFR esetében. A vizsgálatba belépő, enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél a szérum-kreatininszint emelkedése azonos volt a normál vesefunkciójú betegeknél megfigyelttel. Ezek a változások nem tükrözik a tényleges glomeruláris filtrációs ráta (GFR) változását.

Változások a lipidszintek laboratóriumi eredményeiben

Korábban nem kezelt, emtricitabin + tenofovir-alafenamiddal (FTC + TAF) vagy emtricitabin + tenofovir-dizoproxil-fumaráttal (FTC + TDF) (mindkettő elvitegravir + kobicisztáttal együtt, fix dózisú kombinációs tabletta formájában) kezelt betegekkel végzett vizsgálatokban a 144. héten mindkét kezelési csoportban növekedést figyeltek meg a kiindulási szintekhez képest az éhomi lipidparaméterekben, vagyis az összkoleszterinszintben, a direkt alacsony sűrűségű lipoprotein (LDL)- és magas sűrűségű lipoprotein (HDL)-koleszterinszintben és a trigliceridszintben. A kiindulási értékhez képest a medián emelkedés ezeknél a paramétereknél nagyobb mértékű volt az FTC + TAF csoportban, mint az FTC + TDF csoportban (az éhomi összkoleszterinszintben, a direkt LDL- és HDL-koleszterinszintben, valamint a trigliceridszintben a kezelési csoportok között tapasztalt különbség p-értéke < 0,001). Az összkoleszterinszint és a HDL-koleszterinszint arányában a kiinduláshoz képest a 144. hétre bekövetkezett medián (Q1, Q3) változás 0,2 (-0,3; 0,7) volt az FTC + TAF csoportban és 0,1 (-0,4; 0,6) az FTC + TDF csoportban (a kezelési csoportok között tapasztalt különbség p értéke = 0,006).

Egy TDF alapú terápiáról Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatrix-terápiára való átállás a lipid paraméterek kismértékű növekedéséhez vezethet. Virologiai szuppressziót mutató, FTC/RPV/TDF-kezelésről Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatrix-kezelésre (GS-US-366-1216 Vizsgálat) átállított betegeknél a kiindulási értékhez viszonyítva az összkoleszterin, direkt LDL-koleszterin, HDL-koleszterin és a trigliceridek éhomi értékeinek a növekedését figyelték meg az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatrix-karon. Emellett az összkoleszterinszint és a HDL-koleszterinszint arányát illetően a kiindulási értékhez képest nem mutattak ki klinikailag jelentős változásokat a 96. héten az éhomi értékek mediánjában, egyik kezelési karon sem. Virologiai szuppressziót mutató, EFV/FTC/TDF-kezelésről Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatrix-kezelésre (GS-US-366-1160 vizsgálat) átállított betegeknél a kiindulási értékhez viszonyítva az összkoleszterin és HDL-koleszterin éhomi értékeinek csökkenését figyelték meg az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatrix-karon. Emellett az összkoleszterinszint és a HDL-koleszterinszint arányát, a direkt LDL-koleszterint vagy a triglicerideket illetően a kiindulási értékhez képest nem mutattak ki klinikailag jelentős változásokat a 96. héten az éhomi értékek mediánjában, egyik kezelési karon sem.

Kortizol

Az összegzett, III. fázisú TMC278-C209 és TMC278-C215 számú, korábban nem kezelt betegekkel végzett vizsgálatok 96. hetében a bazális kortizolszint kiindulási értékéhez viszonyított összesített átlagos változása a rilpivirin-karon -19,1 (-30,85; -7,37) nmol/l, míg az efavirenz-karon -0,6 (-13,29; 12,17) nmol/l volt. A 96. héten az ACTH-stimulált kortizolszint kiinduláshoz viszonyított átlagos változása alacsonyabb volt a rilpivirin-karon (+18,4 ± 8,36 nmol/l), mint az efavirenz-karon (+54,1 ± 7,24 nmol/l). A rilpivirin-karon a bazális és az ACTH-stimulált kortizolszintek esetében egyaránt a normál tartományban voltak az átlagértékek a 96. héten. Ezek a változások a mellékvese biztonságossági paraméterek vonatkozásában klinikai szempontból nem voltak jelentősek. Felnőttek esetében nem voltak mellékvese- vagy gonadalis diszfunkcióra utaló klinikai jelek vagy tünetek.

Egyes kiválasztott mellékhatások ismertetése

Anyagcsere-paraméterek

Antiretrovirális terápia során a testtömeg, valamint a vérlipid- és vércukorszint megemelkedhet (lásd 4.4 pont).

Immunreaktivációs szindróma

Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegekben a CART megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunist fertőzésekkel szemben gyulladásoos reakció léphet fel. Autoimmun betegségek (például Graves-Basedow-kór és autoimmun hepatitis) előfordulásáról szintén beszámoltak, ugyanakkor a kialakulásukig eltelt idő a beszámolóok szerint jelentős eltéréseket mutat, és ezek az események a kezelés megkezdése után több hónappal is felléphetnek (lásd 4.4 pont).

Osteonecrosis

Osteonecrosisos esetekről számoltak be, különösen az általánosan ismert rizikófaktorú betegek, az előrehaladott HIV-fertőzésben szenvedők és a hosszú távú CART-ban részesült betegek esetében. Ennek gyakorisága nem ismert (lásd 4.4 pont).

Súlyos bőrreakciók

Szisztémás tünetekkel kísért, súlyos bőrreakciókkal járó eseteket jelentettek az emtricitabin/rilpivirin/tenofovir-dizoproxil-fumarát forgalomba hozatalát követően, többek között az alábbiakkal: lázzal kísért kiütések, hólyagok, conjunctivitis, angiooedema, emelkedett májfunkciós értékek és/vagy eosinophilia.

Gyermekek és serdülők

Az emtricitabin + tenofovir-alafenamid biztonságosságát HIV-1-fertőzött, korábban nem kezelt, 12 és 18 év közötti gyermekgyógyászati betegeknél értékelték 48 héten át egy nyílt elrendezésű klinikai vizsgálat során (GS-US-292-0106), amelyben 50 HIV-1-fertőzött, korábban nem kezelt, 12 és 18 év közötti gyermek és serdülő kapott emtricitabin + tenofovir-alafenamid és elvitegravir + kobicisztát fix dózisú kombinációs tablettát. Ebben a vizsgálatban a 12 évesnél idősebb gyermekeknél és serdülőknél hasonló biztonságossági profilt tapasztaltak, mint felnőtteknél (lásd 5.1 pont).

A rilpivirin biztonságossági elemzése egy egykaros, nyílt elrendezésű vizsgálat (a TMC278-C213) 48. heti adatainak analízisének alapul, amelyben 36, 12 és 18 év közötti, legalább 32 kg-os gyermekgyógyászati beteg vett részt. Nem volt olyan beteg, aki gyógyszer okozta mellékhatások miatt abbahagyta volna a rilpivirinkezelést. A felnőtteknél észleltékhez képest nem azonosítottak új mellékhatásokat. A legtöbb mellékhatás 1. vagy 2. fokozatú volt. A nagyon gyakori mellékhatások (minden súlyossági fokozatban) a fejfájás, a depresszió, a szomnolencia és a hányinger voltak. Nem számoltak be az GOT/GTP 3–4. fokozatú laboratóriumi eltéréseiről, illetve 3–4. fokozatú mellékhatásként jelentkező transzamináz-emelkedésről (lásd 5.1 pont).

Egyéb különleges betegcsoportok

Vesekárosodásban szenvedő betegek

Az emtricitabin + tenofovir-alafenamid biztonságosságát 248 HIV-1-fertőzött, korábban nem kezelt (n = 6) vagy virológiai szuppressziót mutató (n = 242), enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő (a Cockcroft–Gault-módszerrel számított glomerularis filtrációs ráta [eGFR_{CG}]: 30-69 ml/perc) beteg esetében értékelték 144 héten át egy nyílt elrendezésű klinikai vizsgálatban (GS-US-292-0112) emtricitabin + tenofovir-alafenamid és elvitegravir + kobicisztát fix dózisú kombinációs kezelés során. Enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél a biztonságossági profil hasonló volt a normális veseműködésű betegeknél tapasztaltnak (lásd 5.1 pont).

Az emtricitabin + tenofovir-alafenamid biztonságosságát egy egykarú, nyílt, 48 héten át tartó, klinikai vizsgálatban (GS-US-292-1825) értékelték, amelyben 55 virológiailag szuppresszált HIV-1-gyel fertőzött, végstádiumú vesebetegségben (eGFR_{CG} < 15 ml/perc) szenvedő, tartósan hemodializált beteg emtricitabint és tenofovir-alafenamidot kapott elvitegravirral és kobicisztáttal kombinációban, fix dózisú kombinációs tabletták formájában. Az emtricitabint és a tenofovir-alafenamidot az elvitegravir és a kobicisztát kombinációjú fix dózisú kombinált tablettával együtt kapó, tartósan hemodializált végstádiumú vesebetegeknél nem észleltek új biztonságossági problémákat (lásd 5.2 pont).

Egyidejű HIV- és HVB-vírusfertőzésben szenvedő betegek

Az emtricitabin + tenofovir-alafenamid elvitegravir és kobicisztát fix dózisú kombinációjával (elvitegravir/kobicisztát/emtricitabin/tenofovir-alafenamid [E/C/F/TAF]) való együttadásának biztonságosságát 72, egyidejű HIV/HBV-fertőzésben szenvedő, HIV elleni kezelésben részesülő beteg esetében értékelték egy nyílt elrendezésű klinikai vizsgálatban (GS-US-292-1249) a 48. hétig, melyben a betegeket más antiretrovirális kezelésről (mely 72 beteg közül 69 esetben tenofovir-dizoproxil-fumarátot [TDF] tartalmazott) állították át E/C/F/TAF-kezelésre. Az ebből a

vizsgálatból származó korlátozott mennyiségű adat alapján a fix dóziskombinációjú tablettá formájában, elvitegravirral és kobicisztáttal együtt adott emtricitabin + tenofovir-alafenamid biztonságossági profilja egyidejű HIV/HBV-fertőzésben szenvedő betegeknél hasonló volt a HIV-1-monoinfekcióban szenvedő betegeknél tapasztaltnak.

A májenzimszintek emelkedése magasabb volt a rilpivirinnel kezelt, hepatitis B- vagy C-társfertőzésben szenvedő betegeknél, mint a rilpivirinnel kezelt, de társfertőzésben nem szenvedőknél. A rilpivirin farmakokinetikai expozíciója összevethető volt társfertőzött és társfertőzésben nem szenvedő betegeknél.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Túladagolás esetén a betegeknél monitorozni kell a toxicitásra utaló tüneteket (lásd 4.8 pont), és általános szupportív intézkedéseket tenni, amelybe beletartozik a beteg klinikai státuszának megfigyelése és az élettani paraméterek, illetve az EKG (QT-intervallum) monitorozása.

Az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatrix túladagolásának nincs specifikus antidotuma. Az emtricitabin dózisának legfeljebb 30%-a hemodialízissel eltávolítható. A tenofovir hatékonyan eltávolítható hemodialízissel, az extrakciós koefficiens megközelítőleg 54%. Ezidáig nem ismert, hogy az emtricitabin vagy a tenofovir eltávolítható-e peritoneális dialízis útján. Mivel a rilpivirin nagymértékben kötődik fehérjékhez, nem valószínű, hogy a dialízis jelentős mértékben eltávolítja a hatóanyagot. A további kezelést a klinikai javallatoktól függően, illetve az országos toxikológiai központ (ha van ilyen) ajánlásai szerint kell végezni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: szisztémás vírusellenes gyógyszerek; a HIV-fertőzés kezelésére szolgáló antivirális gyógyszerek, kombinációk, ATC-kód: J05AR19

Hatásmechanizmus és farmakodinámiás hatások

Az emtricitabin egy nukleozid reverz transzkriptáz inhibitor (NRTI) és a 2'-deoxicitidin nukleozid analógja. Az emtricitabint a sejt enzimei foszforilálják, amelynek során emtricitabin-trifoszfát keletkezik. Az emtricitabin-trifoszfát kompetitíven gátolja a HIV-1 reverz transzkriptázt (RT), ami a dezoxiribonukleinsav (DNS) lánc terminációját eredményezi. Az emtricitabin aktivitást mutat a HIV-1, HIV-2 és HBV ellenében.

A rilpivirin egy diarilpirimidin, amely a HIV-1 NNRTI-ja. A rilpivirin hatását a HIV-1 RT nem kompetitív gátlásával fejt ki. A rilpivirin nem gátolja az emberi sejtek α , β és a mitokondriális DNS γ -polimerázát.

A tenofovir-alafenamid egy nukleotid reverz transzkriptáz inhibitor (NtRTI) és a tenofovir (2'-deoxiadenozin-monofoszfát analóg) prodrug-ja. Fokozottabb plazmabeli stabilitásának, valamint a katepszin A általi hidrolízissel történő intracelluláris aktiválásának köszönhetően a tenofovir-alafenamid hatékonyabb a tenofovir-dizoproxil-fumarátnál a tenofovirnak a vér perifériás mononuclearis sejteiben (PBMC, peripheral blood mononuclear cell) (beleértve a lymphocytákat és a HIV egyéb célsejtjeit), valamint a macrophagokba történő felhalmozása terén. Az intracelluláris

tenofovir ezt követően az aktív tenofovir-difoszfát metabolittá foszforilálódik. A tenofovir-difoszfát gátolja a HIV RT-t, ami a DNS-lánc terminációját eredményezi. A tenofovir aktivitást mutat a HIV-1-, a HIV-2- és hepatitis B-vírussal szemben.

In vitro antivirális hatás

Az emtricitabin, rilpivirin és tenofovir-alafenamid kombinációi nem antagonizálták egymást, és sejtkultúrában szinergista antivirális hatást mutattak.

Az emtricitabin laboratóriumi és klinikai HIV-1 izolátumok elleni antivirális aktivitását lymphoblastoid sejtvonalakban, a MAGI-CCR5 sejtvonalban és perifériás vérből származó mononukleáris sejtekben vizsgálták. Az emtricitabin 50%-os effektív koncentrációjának (EC_{50}) értékei a 0,0013–0,64 μM tartományban voltak. Az emtricitabin sejtkultúrában a HIV-1 A, B, C, D, E, F, és G altípusok ellen mutatott antivirális aktivitást (az EC_{50} értékek 0,007 és 0,075 μM között voltak), és aktivitást mutatott a HIV-2 ellen (EC_{50} értékek 0,007 és 1,5 μM között).

Akut módon fertőzött T-sejtvonalban a rilpivirin aktivitást mutatott a HIV-1 vad típusának laboratóriumi törzseivel szemben, ahol a HIV-1/IIIB elleni medián EC_{50} érték 0,73 nM (0,27 ng/ml) volt. A rilpivirin ugyancsak antivirális aktivitást mutatott az M csoportba tartozó HIV-1 elsődleges izolátumok széles skálájával (A, B, C, D, F, G, H altípusok) szemben (az EC_{50} értékek 0,07 és 1,01 nM (0,03 és 0,37 ng/ml) között voltak), valamint az O csoportba tartozó elsődleges izolátumokkal szemben (az EC_{50} értékek 2,88 és 8,45 nM (1,06 és 3,10 ng/ml) között voltak), és korlátozott *in vitro* aktivitást mutatott a HIV-2 ellen (EC_{50} értékek 2510 és 10 830 μM (920 és 3970 ng/ml) között).

A tenofovir-alafenamid antivirális aktivitását laboratóriumi és B altípusú HIV-1 klinikai izolátumokkal szemben lymphoblastoid sejtvonalakban, PBMC-kben, elsődleges monocita/makrofág sejtekben és CD4+-T-lymphocytákban vizsgálták. A tenofovir-alafenamid EC_{50} értékei a 2,0 és 14,7 nM közötti tartományban voltak. A tenofovir-alafenamid sejtkultúrában a HIV-1 valamennyi csoportja (M, N és O) ellen mutatott antivirális aktivitást, beleértve az A, B, C, D, E, F és G alcsoportokat (az EC_{50} értékek 0,10 és 12,0 nM között voltak), és törzsspecifikus aktivitást mutatott a HIV-2 ellen (EC_{50} értékek 0,91 és 2,63 nM között).

Rezisztencia

Az összes rendelkezésre álló *in vitro* adat és a korábban nem kezelt betegeknél szerzett adatok figyelembe vételével az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris aktivitását a HIV-1 reverz transzkriptázban a kiinduláskor fennálló, rezisztenciával társuló alábbi mutációk érinthetik: K65R, K70E, K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138Q, E138R, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, M184I, M184V, Y188L, H221Y, F227C, M230I, M230L és az L100I és K103N kombinációja.

A fentiekben felsoroltakon kívüli egyéb NNRTI mutációk (például a K103N vagy az L100I egyedüli mutációként) kedvezőtlen hatása nem zárható ki, mivel ezt *in vivo* nem vizsgálták elegendő számú betegnél.

Akárcsak más antiretrovirális gyógyszerek esetében, az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris használata a rezisztencia tesztelésén és/vagy a rezisztenciára vonatkozó korábbi adatokon alapszik (lásd 4.4 pont).

In vitro

Az emtricitabinnal szembeni csökkent érzékenység a HIV-1 RT-ban bekövetkező M184V/I mutációkkal jár együtt.

A rilpivirin-rezisztens törzseket sejtkultúrában szelektálták különböző eredetű és altípusokba tartozó vad típusú HIV-1, valamint NNRTI-rezisztens HIV-1 törzsek közül. A leggyakrabban megfigyelt aminosav-szubsztitúciók az alábbiak voltak: L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C és M230I.

A tenofovir-alafenamiddal szemben csökkent érzékenységgű HIV-1-izolátumok K65R mutációt expresszáltak a HIV-1 RT-ban, ezen kívül átmeneti jelleggel K70E mutációt figyeltek meg a HIV-1 RT-ban.

Korábban nem kezelt felnőtt betegek

Az antiretrovirális gyógyszerekkel korábban nem kezelt, a III. fázisú GS-US-292-0104 és GS-US-292-0111 vizsgálatokban elvitegravirral/kobicisztáttal/emtricitabinnal/tenofovir-alafenamiddal (E/C/F/TAF) kezelt 866 beteg 144. heti összevont elemzésében 12 beteg HIV-1 izolátumában (1,4%) figyelték meg elsődleges rezisztenciával járó, egy vagy több mutáció kialakulását. Ennél a 12 betegből származó HIV-1 izolátum esetében a következő mutációk jelentkeztek: M184V/I (n = 11) és K65R/N (n = 2) a RT-ban és T66T/A/I/V (n = 2), E92Q (n = 4), Q148Q/R (n = 1) és N155H (n = 2) az integrázban.

A TMC278-C209 és TMC278-C215 III. fázisú klinikai vizsgálatokban emtricitabinnal vagy tenofovir-dizoproxil-fumaráttal (FTC/TDF) + rilpivirin-hidrokloriddal kezelt betegek 96. heti összevont elemzésben 43 betegből származó HIV-1 izolátum esetében találtak NNRTI- (n = 39) vagy NRTI-rezisztenciával (n = 41) összefüggő aminosav-szubsztitúciót. A leggyakrabban kialakuló, NNRTI-rezisztenciával összefüggő mutációk a következők voltak: V90I, K101E, E138K/Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y és F227C. A V90I és V189I jelenléte a kiinduláskor nem befolyásolta a válaszreakciót. A rilpivirin-karon lévő, virológiai hatástalanságot mutató betegek HIV-1 izolátumainak ötvenkét százalékánál alakult ki egyidejűleg NNRTI és NRTI mutáció, leggyakrabban E138K és M184V. A kezelés ideje alatt 3 vagy annál több beteg izolátumában kifejlődött NRTI rezisztenciával társuló mutációk az alábbiak voltak: K65R, K70E, M184V/I és K219E.

A 96. hétig a rilpivirin-kar azon betegeinél, akiknél a kiindulási vírusterhelés legfeljebb 100 000 kópia/ml volt, kevesebb, rezisztenciával társuló szubsztitúció és/vagy a rilpivirinnel szembeni fenotípusos rezisztencia jelentkezett (7/288), mint azoknál, akiknél a kiindulási vírusterhelés több mint 100 000 kópia/ml (30/262) volt.

Virológiai szuppressziót mutató betegek

Virológiai szuppressziót mutató betegekkel végzett egyik olyan klinikai vizsgálatban, melynek során a betegek emtricitabin + tenofovir-dizoproxil-fumarát tartalmú terápiáról váltottak át E/C/F/TAF fix dózisú kombinációjára (FDC) (GS-US-292-0109, n = 959), egy olyan beteget azonosítottak, aki rezisztenssé (M184M/I) vált.

Emtricitabin/rilpivirin/tenofovir-dizoproxil-fumarát-kezelésről (FTC/RPV/TDF) vagy efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-fumarát-kezelésről (EFV/FTC/TDF) Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatrix-kezelésre (GS-US-366-1216 és GS-US-366-1160 Vizsgálatok; n = 754) váltott betegeknél a 96. hétig nem mutattak ki a kezelés következtében fellépő rezisztenciával összefüggő mutációt.

Egyidejű HIV- és HBV-fertőzésben szenvedő betegek

Egy egyidejűleg HIV- és krónikus hepatitis B-fertőzésben szenvedő, virológiai szuppressziót mutató betegek körében végzett klinikai vizsgálatban azok közül, akik E/C/F/TAF-kezelést kaptak 48 héten át (GS-US-292-1249, n = 72), 2 betegnél vált indokolttá a rezisztencia-analízis elvégzése. A 2 betegnél a HIV-1- és HBV-vírusokban nem azonosítottak aminosav szubsztitúciót az E/C/F/TAF bármely összetevőjével szemben mutatott rezisztenciával összefüggésben.

Keresztrezisztencia

Az emtricitabinra rezisztens M184V/I szubsztitúciót hordozó vírusok keresztrezisztensnek bizonyultak a lamivudinna szemben, viszont érzékenyek maradtak a didanozinra, sztavudinra, tenofovirra és zidovudinra.

Az NNRTI rezisztenciával kapcsolatos RT pozíciókban egyetlen rezisztenciával társuló mutációval rendelkező 67 HIV-1 rekombináns laboratóriumi törzs esetén a rilpivirinnel szembeni érzékenység

elvesztéséért felelős rezisztenciával társuló mutációk a K101P és a Y181V/I voltak. Önmagában a K103N-szubsztitúció nem eredményezett csökkent érzékenységet a rilpivirinnel szemben, de a K103N és az L100I kombinációja a rilpivirinnel szembeni érzékenység 7-szeres csökkenését eredményezte. Egy másik vizsgálatban, az Y188L szubsztitúció a rilpivirinnel szembeni érzékenység 9-szeres csökkenéséhez vezetett a klinikai izolátumok és 6-szoros csökkenéshez vezetett a helyspecifikus (site-directed) mutánsok esetén.

A III. fázisú vizsgálatokban (TMC278-C209 és a TMC278-C215 összesített adatok) rilpivirin-hidrokloridot és FTC/TDF kombinációt szedő betegeknél a rilpivirinnel szembeni fenotípusos rezisztenciával rendelkező HIV-1 izolátumok nagy része (28/31) legalább egy másik NNRTI-vel szemben is keresztrezisztens volt.

A K65R és a K70E szubsztitúció csökkent érzékenységet eredményez az abakavirral, didanozinnal, lamivudinnal, emtricitabinnal és tenofovirral szemben, viszont megőrzi az érzékenységet a zidovudinnal szemben.

Klinikai adatok

Az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viartis klinikai hatásosságát az elvitegravir + kobicisztáttal együtt, E/C/F/TAF FDC kombinációs tablettá formájában adott emtricitabin + tenofovir-alafenamiddal végzett vizsgálatok, az FTC/TDF-vel külön komponensként, illetve FTC/RPV/TDF FDC tablettá formájában adott rilpivirinnel végzett vizsgálatok, valamint Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viartis alkalmazásával lefolytatott vizsgálatok igazolták.

Emtricitabin + tenofovir-alafenamid alapú terápia

Terápiánál és virológiai szuppressziót mutató HIV-1-fertőzött felnőttek

A GS-US-292-0104 és GS-US-292-0111 vizsgálatokban a betegek E/C/F/TAF (n = 866) vagy elvitegravir/kobicisztát/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-fumarát- (E/C/F/TDF) (n = 867) kezelést kaptak napi egyszer, mindkettőt FDC tablettá formájában.

Az átlagéletkor 36 év volt (tartomány: 18–76); 85% volt férfi, 57% fehér bőrű, 25% fekete bőrű és 10% ázsiai. Az átlagos kiindulási plazma HIV-1 RNS-szint 4,5 log₁₀ kópia/ml (tartomány: 1,3–7,0) volt, és a betegek 23%-ánál állt fenn 100 000 kópia/ml-t meghaladó kiindulási vírusterhelés. Az átlagos kiindulási CD4+ sejtszám 427 sejt/mm³ (tartomány: 0–1360) volt, és a betegek 13%-ánál állt fenn 200 sejt/mm³ alatti CD4+sejtszám³.

A GS-US-292-0104 és GS-US-292-0111 vizsgálatokban a 144. héten az E/C/F/TAF az E/C/F/TDF-tal történő összehasonlítás alapján statisztikai szuperioritást mutatott az 50 kópia/ml alatti HIV-1 RNS-szint elérését illetően. A százalékos eltérés 4,2% volt (95%-os CI: 0,6% – 7,8%). A 48. és a 144. héten kapott összesített kezelési eredmények a 3. táblázatban láthatók.

A GS-US-292-0109 vizsgálatban az EFV/FTC/TDF, FTC/TDF plusz atazanavir (kobicisztáttal vagy ritonavirral felerősített hatású) vagy E/C/F/TDF-terápiáról E/C/F/TAF FDC-tablettá kezelésre történő váltás hatásosságát és biztonságosságát értékelték virológiai szuppressziót mutató (HIV-1 RNS < 50 kópia/ml), HIV-1-fertőzött felnőttek (n = 959 váltott E/C/F/TAF-ra, n = 477 maradt a kiindulási kezelésén [Stayed on Baseline Regimen, SBR]) bevonásával végzett randomizált, nyílt elrendezésű vizsgálat során. A betegek átlagéletkora 41 év (tartomány: 21-77) volt; 89%-uk volt férfi, 67%-uk fehér bőrű és 19%-uk fekete bőrű. Az átlagos kiindulási CD4+ sejtszám 697 sejt/mm³ (tartomány: 79–1951) volt.

A GS-US-292-0109 vizsgálatban a tenofovir-dizoproxil-fumarát alapú terápiáról az E/C/F/TAF-kezelésre történő váltás a kiindulási terápia további alkalmazásával összehasonlítva előnyösebb hatású volt az 50 kópia/ml alatti HIV-1 RNS-szint fenntartása tekintetében. A 48. héten kapott összesített kezelési eredmények a 3. táblázatban láthatók.

3. táblázat: A GS-US-292-0104, GS-US-292-0111 vizsgálatok összesített virológiai eredményei a 48. és a 144. héten^a, és a GS-US-292-0109 vizsgálat virológiai eredményei a 48. héten^a

	A GS-US-292-0104 és a GS-US-292-0111 vizsgálatokban részt vevő, korábban nem kezelt felnőttek ^b				Virológiai szuppressziót mutató felnőttek a GS-US-292-0109 vizsgálatban	
	48. hét		144. hét		48. hét	
	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)	E/C/F/TAF (n = 959)	Kiindulási kezelési rend (n = 477)
HIV-1 RNS < 50 kópia/ml	92%	90%	84%	80%	97%	93%
Kezelési különbség	2,0% (95%-os CI: -0,7% és 4,7% között)		4,2% (95%-os CI: 0,6% és 7,8% között)		4,1% (95%-os CI: 1,6% és 6,7% között, p < 0,001 ^c)	
HIV-1 RNS ≥ 50 kópia/ml^d	4%	4%	5%	4%	1%	1%
Nincs virológiai adat a 48. vagy 144. heti ablakperiódusban	4%	6%	11%	16%	2%	6%
Nemkívánatos esemény vagy elhalálozás miatt abbahagyta a vizsgálati készítmény szedését ^e	1%	2%	1%	3%	1%	1%
Egyéb ok miatt abbahagyta a vizsgálati készítmény szedését, és az utolsó meglévő HIV-1 RNS eredmény < 50 kópia/ml ^f	2%	4%	9%	11%	1%	4%
Nincs adat az ablakperiódusban, de szedi a vizsgálati készítményt	1%	< 1%	1%	1%	0%	< 1%
HIV-1 RNS < 20 kópia/ml	84%	84%	81%	76%		
Kezelési különbség	0,4% (95%-os CI: -3,0% és 3,8% között)		5,4% (95%-os CI: 1,5% és 9,2% között)			
Az 50 kópia/ml alatti HIV-1 RNS-szinttel rendelkező betegek aránya (%) a korábban alkalmazott terápia szerint^d						
EFV/FTC/TDF					96%	90%
FTC/TDF plusz felerősített hatású atazanavir					97%	92%
E/C/F/TDF					98%	97%

- a A 48. heti ablakperiódus a 294. és a 377. (beleszámított) nap között volt; a 144. heti ablakperiódus a 966. és a 1049. (beleszámított) nap között volt.
- b A betegeket mindkét vizsgálatban rétegezték a kiindulási HIV-1 RNS-szint ($\leq 100\,000$ kópia/ml, $> 100\,000$ – $\leq 400\,000$ kópia/ml vagy $> 400\,000$ kópia/ml), a CD4+ sejt szám (< 50 sejt/ μ l, 50–199 sejt/ μ l vagy ≥ 200 sejt/ μ l), valamint régió (USA vagy nem USA) szerint.
- c A virológiai hatásosság arányát összehasonlító szuperioritási teszt CMH (Cochran-Mantel-Haenszel) teszten alapuló p-értéke a korábbi kezelés (EFV/FTC/TDF, FTC/TDF plusz felerősített hatású atazanavir vagy E/C/F/TDF) szerint rétegezve.
- d Azok a betegek tartoznak ide, akiknek a 48. heti vagy 144. heti ablakperiódusban ≥ 50 kópia/ml volt a vírusterhelésük; akik a hatásosság hiánya vagy megszűnése miatt idő előtt abbahagyták a kezelést; azok a betegek, akik a nemkívánatos esemény kialakulásán, elhalálozáson vagy a hatásosság hiányán, illetve megszűnésén kívül egyéb ok miatt léptek ki a vizsgálatból, és a kilépés időpontjában ≥ 50 kópia/ml-es vírusterheléssel rendelkeztek.
- e Azok a betegek tartoznak ide, akik az 1. naptól az ablakperiódus végéig bármikor abbahagyták a vizsgálatot nemkívánatos esemény kialakulása vagy elhalálozás miatt, ha emiatt nem volt a kezelésre vonatkozóan virológiai adat a megadott ablakperiódusban.
- f Azok a betegek tartoznak ide, akik nemkívánatos esemény kialakulásán, elhalálozáson vagy a hatásosság hiányán, illetve megszűnésén kívül egyéb ok miatt léptek ki a vizsgálatból, például visszavonták beleegyezésüket, nem jelentek meg az utánkövetésen stb.

A GS-US-292-0104 és a GS-US-292-0111 vizsgálatban a virológiai hatásosság aránya hasonló volt a különböző betegcsoportokban (életkor, nem, rassz, kiindulási HIV-1 RNS vagy kiindulási CD4+ sejt szám).

A CD4+ sejt számban a kiindulási értékhez képest bekövetkezett átlagos emelkedés 230 sejt/mm³ volt az E/C/F/TAF-terápiával kezelt betegeknél és 211 sejt/mm³ az E/C/F/TDF-val kezelt betegeknél (p = 0,024) a 48. héten, majd 326 sejt/mm³ az E/C/F/TAF-terápiával kezelt betegeknél, és 305 sejt/mm³ az E/C/F/TDF-val kezelt betegeknél (p = 0,06) a 96. héten.

Rilpivirin alapú kezelési rendek

Terápián kívüli HIV-1-fertőzött felnőtt betegek

A rilpivirin hatásossága két, terápia-naív betegeken végzett, randomizált, kettős vak, aktív kontrollos III. fázisú vizsgálat (TMC278-C209 és a TMC278-C215 emtricitabin + tenofovir-dizoproxil-fumarát alcsoporthoz) 96 hetes adatainak az értékelésén alapul.

Az 1096, FTC/TDF háttérkezelést (background regimen, BR) kapott beteg részvételével végzett TMC278-C209 és a TMC278-C215 összesített elemzésében a demográfiai és kiindulási jellemzők kiegyenlítettek voltak a rilpivirin- és az efavirenz- (EFV) karok között. A medián életkor 36 év volt, 78% volt férfi, 62% fehér bőrű és 24% fekete bőrű/afroamerikai. A medián plazma-HIV-1 RNS 5,0 log₁₀ kópia/ml volt, és a medián CD4+ sejt szám 255 sejt/mm³.

Az összesített válasz és a virológiai válasz alcsoporthoz tartozó elemzése (< 50 HIV-1 RNS kópia/ml) a 48. és a 96. héten, illetve a vírusterhelés szerinti virológiai hatástalanság (összesített adatok a két III. fázisú klinikai vizsgálatból: TMC278-C209 és TMC278-C215, az FTC/TDF BR-kezelést kapó betegekre) a 4. táblázatban vannak feltüntetve.

4. táblázat: A TMC278-C209 és TMC278-C215 vizsgálatok randomizált kezeléseinek virológiai kimenetelei (összesített adatok a rilpivirin-hidrokloridot vagy efavirenzt és FTC/TDF-kezelést kapó betegekre vonatkozóan) a 48. héten (elsődleges) és a 96. héten

	RPV + FTC/TDF (n = 550)	EFV + FTC/TDF (n = 546)	RPV + FTC/TDF (n = 550)	EFV + FTC/TDF (n = 546)
	48. hét		96. hét	
Teljes válasz (HIV-1 RNS < 50 kópia/ml (TLOVR ^a)) ^b	83,5% (459/550)	82,4% (450/546)	76,9% (423/550)	77,3% (422/546)
A kiindulási vírusterhelés (kópia/ml) szerint				
≤ 100 000	89,6% (258/288)	84,8% (217/256)	83,7% (241/288)	80,8% (206/255)
> 100 000	76,7% (201/262)	80,3% (233/290)	69,5% (182/262)	74,2% (216/291)
Nem válaszoló				
Virológiai hatástalanság (minden beteg)	9,5% (52/550)	4,2% (23/546)	11,5% (63/550) ^c	5,1% (28/546) ^d
	RPV + FTC/TDF (n = 550)	EFV + FTC/TDF (n = 546)	RPV + FTC/TDF (n = 550)	EFV + FTC/TDF (n = 546)
	48. hét		96. hét	
A kiindulási vírusterhelés (kópia/ml) szerint				
≤ 100 000	4,2% (12/288)	2,3% (6/256)	5,9% (17/288)	2,4% (6/255)
> 100 000	15,3% (40/262)	5,9% (17/290)	17,6% (46/262)	7,6% (22/291)
Haláleset	0	0,2% (1/546)	0	0,7% (4/546)
Mellékhatás miatt abbahagyott kezelés	2,2% (12/550)	7,1% (39/546)	3,6% (20/550)	8,1% (44/546)
Nem mellékhatás miatt abbahagyott kezelés ^e	4,9% (27/550)	6,0% (33/546)	8% (44/550)	8,8% (48/546)

EFV = efavirenz; RPV = rilpivirin

a ITT TLOVR = a virológiai válaszreakció eltűnéséig eltelt idő.

b A válaszarány különbsége a 48. héten 1% (95%-os konfidencia intervallum -3% és 6% között) normál approximáción alapján.

c 17 új virológiai hatástalansági eset fordult elő a 48. heti elsődleges analízis és a 96. hét között (6 betegnél a kiindulási vírusterhelés ≤ 100 000 kópia/ml volt, és 11 beteg esetén volt a kiindulási vírusterhelés > 100 000 kópia/ml. Átsorolások is történtek a 48. heti elsődleges elemzésben, leggyakrabban a virológiai hatástalanságot sorolták át a nemkívánatos eseménytől eltérő okból való megszakítás kategóriájába.

- d 10 új virológiai hatástalansági eset fordult elő a 48. heti elsődleges analízis és a 96. hét között (3 betegnél a kiindulási vírusterhelés $\leq 100\,000$ kópia/ml és 7 beteg esetén volt a kiindulási vírusterhelés $> 100\,000$ kópia/ml). Átsorolások is történtek a 48. heti elsődleges elemzésben, leggyakrabban a virológiai hatástalanságot sorolták át a nemkívánatos eseménytől eltérő okból való megszakítás kategóriájába.
- e Pl., követésből eltűnt, nem együttműködő, visszavonta a beleegyezést.

Kimutatták, hogy az FTC/TDF + rilpivirin-hidroklorid hasonló eredményeket ért el a HIV-1 RNS < 50 kópia/ml érték elérésében, mint az FTC/TDF + efavirenz.

*Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatrix alapú kezelési rendek
HIV-1-fertőzött, virológiai szuppressziót mutató felnőtt betegek*

A GS-US-366-1216 vizsgálatban az FTC/RPV/TDF-kezelésre való áttérés hatásosságát és biztonságosságát egy randomizált, kettős-vak, virológiai szuppressziót mutató, HIV-1-fertőzött felnőtteken végzett vizsgálatban értékelték. A betegek átlagéletkora 45 év (tartomány: 23–72) volt, 90%-uk volt férfi, 75%-uk fehérbőrű és 19%-uk feketebőrű. Az átlagos kiindulási CD4+ sejtszám 709 sejt/mm³ volt (tartomány 104–2527).

A GS-US-366-1160 vizsgálatban az EFV/FTC/TDF-kezelésről Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatrix-kezelésre való áttérés hatásosságát és biztonságosságát egy randomizált, kettős-vak, virológiai szuppressziót mutató HIV-1-fertőzött felnőtteken végzett vizsgálatban értékelték. A betegek átlagéletkora 48 év (tartomány: 19–76) volt, 87%-uk volt férfi, 67%-uk fehérbőrű és 27%-uk feketebőrű. Az átlagos kiindulási CD4+ sejtszám 700 sejt/mm³ (tartomány: 140–1862).

A GS-US-366-1216 és GS-US-366-1160 vizsgálatok kezelési eredményeit az 5. táblázat foglalja össze.

5. táblázat: A GS-US-366-1216 és GS-US-366-1160 vizsgálatok virológiai eredményei a 48.^a és a 96.^b héten

	GS-US-366-1216				GS-US-366-1160			
	48. hét		96. hét		48. hét		96. hét	
	FTC/ RPV/TAF (n = 316)	FTC/ RPV/TD (n = 313) ^c	FTC/ RPV/TAF (n = 316)	FTC/ RPV/TD (n = 313) ^c	FTC/ RPV/TAF (n = 438)	EFV/ FTC/TD (n = 437)	FTC/ RPV/TAF (n = 438)	EFV/ FTC/TD (n = 437)
HIV-1 RNS < 50 kópia/ml	94%	94%	89%	88%	90%	92%	85%	85%
Kezelési eltérés	–0,3% (95%-os CI: –4,2%; 3,7%)		0,7% (95%-os CI: –4,3%; 5,8%)		–2,0% (95%-os CI: –5,9%; 1,8%)		0% (95%-os CI: –4,8%; 4,8%)	
HIV-1 RNS ≥ 50 kópia/ml^d	1%	0%	1%	1%	1%	1%	1%	1%

	GS-US-366-1216				GS-US-366-1160			
	48. hét		96. hét		48. hét		96. hét	
	FTC/ RPV/TAF (n = 316)	FTC/ RPV/TD (n = 313) ^c	FTC/ RPV/TAF (n = 316)	FTC/ RPV/TD (n = 313) ^c	FTC/ RPV/TAF (n = 438)	EFV/ FTC/TD (n = 437)	FTC/ RPV/TAF (n = 438)	EFV/ FTC/TD (n = 437)
Nem áll rendelkezésre virológiai adat a 48. vagy a 96. heti ablakperiódusban	6%	6%	10%	11%	9%	7%	14%	14%
Mellékhatás vagy halál miatt abbahagyott vizsgálati gyógyszer, és utolsó rendelkezésre álló HIV-1 RNS < 50 kópia/ml	2%	1%	2%	3%	3%	1%	4%	3%
Más okok miatt abbahagyott vizsgálati gyógyszer, és utolsó rendelkezésre álló HIV-1 RNS < 50 kópia/ml ^e	4%	4%	8%	8%	5%	5%	10%	11%
Hiányzó adat az ablakperiódusban, de a vizsgálati gyógyszer alkalmazása	< 1%	1%	1%	0	1%	1%	<1%	0

FTC/RPV/TAF = Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatrix

a A 48. ablakperiódus a 295. és a 378. nap között volt (a szélső napokat is beleértve).

b A 96. heti ablakperiódus a 631. és a 714. nap között volt (a szélső napokat is beleértve).

c Egy beteg, aki nem kapott FTC/RPV/TDF-kezelést a szűrés előtt, ki lett zárva az elemzésből.

d Idetartoznak azok a betegek, akik ≥ 50 kópia/ml szintet mutattak a 48. vagy a 96. heti ablakperiódusban; azok, akik korán kiléptek a hatásosság hiánya vagy megszűnése miatt; azok, akik a hatásosság hiányától vagy megszűnésétől eltérő ok miatt léptek ki, és kilépéskor a virológiai értékük ≥ 50 kópia/ml volt.

e Idetartoznak azok a betegek, akik egyéb okok miatt léptek ki a vizsgálatból, nem pedig nemkívánatos esemény (AE), halál, a hatásosság hiánya vagy megszűnése miatt, pl. visszavonták a belegegyezését vagy eltűntek a követés során.

A 96. héten az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatrix-kezelésre való átállítás nem volt rosszabb a HIV-1 RNS < 50 kópia/ml szint fenntartásában, mint azoknál a betegeknél, akik FTC/RPV/TDF- vagy EFV/FTC/TDF-kezelésen maradtak az egyes vizsgálatokban.

A GS-US-366-1216 vizsgálatban a 96. héten a CD4+ sejtszámra vonatkozó átlagos eltérés a kiinduláshoz viszonyítva 12 sejt/mm³ volt az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatrix-re átállított betegeknél, és 16 sejt/mm³ volt azoknál a betegeknél, akik az FTC/RPV/TDF-kezelés mellett maradtak. A GS-US-366-1160 vizsgálatban a 96. héten a CD4+ sejtszámra vonatkozó átlagos eltérés a kiinduláshoz viszonyítva 12 sejt/mm³ volt az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatrix-re átállított betegeknél, és 6 sejt/mm³ volt azoknál a betegeknél, akik továbbra is az FTC/RPV/TDF-kezelést kapták.

Enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő, HIV-1-fertőzött betegek

A GS-US-292-0112 vizsgálatban az E/C/F/TAF FDC tabletta hatásosságát és biztonságosságát értékelték 242, enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban (eGFR_{CG}: 30–69 ml/perc) szenvedő, virológiailag szuppresszált HIV-1-fertőzött beteg bevonásával végzett nyílt elrendezésű klinikai vizsgálatban.

A betegek átlagéletkora 58 év (tartomány: 24–82) volt; ebből 63 beteg volt legalább 65 éves. Hetvenkilenc százalékuk volt férfi, 63%-uk fehér bőrű, 18%-uk fekete bőrű és 14% ázsiai. A betegek harmincöt százaléka volt olyan kezelési rendre besorolva, amely nem tartalmazott tenofovir-dizoproxil-fumarátot. A kiinduláskor a medián eGFR_{CG} 56 ml/perc volt, és a betegek 33%-ánál volt az eGFR_{CG} 30 és 49 ml/perc között. Az átlagos kiindulási CD4+ sejtszám 664 sejt/mm³ (tartomány 126–1813).

A 144. héten a betegek 83,1%-ánál (197/237 beteg) maradt fenn az 50 kópia/ml alatti HIV-1 RNS-szint az E/C/F/TAF FDC tablettára történt váltás után.

A GS-US-292-1825 vizsgálatban az E/C/F/TAF hatásosságát és biztonságosságát egy egykarú, nyílt klinikai vizsgálatban, amelyben 55 HIV-1-el fertőzött végstádiumú vesebetegségben szenvedő (eGFR_{CG} < 15 ml/perc), tartósan hemodializált beteget értékelték legalább 6 hónapon át, mielőtt E/C/F/TAF FDC tablettás kezelésre váltottak át. A betegek a váltás előtt legalább 6 hónapon keresztül virológiailag szuppresszáltak voltak (HIV-1-RNS < 50 kópia/ml).

Az átlagos életkor 48 év volt (23–64 év) volt. A betegek 76%-a volt férfi, 82%-uk fekete bőrű és 12%-uk fehér bőrű. A betegek 15%-a vallotta magát hispán/latin származásúnak. A kiindulási átlagos CD4+ sejtszám 545 sejt/mm³ volt (tartomány: 205–1473). A 48. héten a betegek 81,8%-ánál (45/55 betegnél) az HIV-1 RNS < 50 kópia/ml-es értéke megtartott volt az E/C/F/TAF-kezelésre történő váltás után. A laboratóriumi vizsgálatokban az éhgyomri lipidprofilban nem tapasztaltak klinikailag szignifikáns változást azoknál a betegeknél, akik kezelést váltottak.

Egyidejű HIV- és HBV-fertőzésben szenvedő betegek

A nyílt elrendezésű GS-US-292-1249 vizsgálatban az E/C/F/TAF hatásosságát és biztonságosságát értékelték egyidejű HIV-1- és krónikus hepatitis B-fertőzésben szenvedő felnőtt betegeknél. A 72 beteg közül hatvankilenc korábban TDF-tartalmú antiretrovirális terápiában részesült. Az E/C/F/TAF-kezelés kezdetén a 72 beteg legalább 6 hónapon át virológiai szuppressziót (HIV-1 RNS < 50 kópia/ml) mutatott HBV-DNS-szuppresszióval vagy anélkül, kompenzált májfunkció mellett. Az átlagos életkor 50 év volt (tartomány: 28–67), a betegek 92%-a férfi, 69%-a fehér bőrű, 18%-a fekete bőrű és 10%-a ázsiai volt. Az átlagos kiindulási CD4+-sejtszám 636 sejt/mm³ (szélsőértékek: 263–1498) volt. A vizsgálat megkezdésekor a betegek 86%-a mutatott (62/72) HBV-szuppressziót (HBV DNS < 29 NE/ml), és 42% (30/72) volt HBeAg-pozitív.

A vizsgálat megkezdésekor HBeAg-pozitív betegek közül 30-ból 1 (3,3%) mutatott anti-HBe szerokonverziót a 48. héten. A vizsgálat megkezdésekor HBsAg-pozitív betegek közül 70-ből 3 (4,3%) mutatott anti-HBs szerokonverziót a 48. héten.

A 48. hétre a betegek 92%-ánál (66/72) maradt fenn a HIV1-RNS < 50 kópia/ml szint az E/C/F/TAF-kezelésre való átváltás után. A CD4+-sejtszámban a kiinduláshoz képest a 48. hétre bekövetkezett átlagos változás -2 sejt/mm³ volt. A betegek 92%-a HBV-DNS < 29 NE/ml szintet mutatott a 48. héten, a „hiányzó adat = sikertelen kezelés” analízis használatával. A vizsgálat megkezdésekor HBV-szuppressziót mutató 62 beteg közül 59 továbbra is szuppressziót mutatott, 3 beteg adatai pedig hiányoztak. A vizsgálat megkezdésekor HBV-szuppressziót nem mutató (HBV-DNS ≥ 29 NE/ml) 10 beteg közül 7 szuppresszálttá vált, 2 detektálható maradt, 1 beteg adatai pedig hiányoztak. Az alanin-aminotranszferáz (GPT vagy ALAT) normalizálódása volt megfigyelhető azoknak a betegeknél a 40%-ánál (4/10), akiknél a vizsgálat megkezdésekoraz GPT-szint a normálérték felső határa felett volt.

Korlátozott mennyiségű klinikai adat áll rendelkezésre az E/C/F/TAF alkalmazásával a korábban nem kezelt, egyidejű HIV/HBV-fertőzés szenvedő betegeknél.

A csontsűrűség paramétereiben bekövetkezett változások

Korábban kezelésben nem részesült felnőtt betegeknél végzett vizsgálatokban 144 heti kezelés során az E/C/F/TAF alkalmazása a csontsűrűség (bone mineral density [BMD]) kisebb mértékű csökkenésével járt, mint az E/C/F/TDF alkalmazása, a csípő (átlagos változás: -0,8% versus -3,4%,

$p < 0,001$) és a lumbalis gerinc (átlagos változás: $-0,9\%$ versus $-3,0\%$, $p < 0,001$) kettős energiájú röntgen-abszorpciometriás [dual energy X ray absorptiometry, (DEXA)] mérése alapján.

E/C/F/TAF-ra történő váltás után 48 héttel kismértékű javulást észleltek a BMD-ben a tenofovir-dizoproxil-fumarát tartalmú terápia fenntartásához képest.

A virológiai szuppressziót mutató felnőtt betegek körében lefolytatott Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatrix-vizsgálatok a BMD növekedését mutatták az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatrix-kezelésre való áttérés utáni 96. héten, összehasonlítva a tovább folytatott FTC/RPV/TDF- vagy EFV/FTC/TDF-kezelés mellett a csípőnél (átlagos változás $1,6\%$ Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatrix-kezelés mellett versus $-0,6\%$ FTC/RPV/TDF-kezelés mellett, $p < 0,001$; $1,8\%$ Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatrix-kezelés mellett versus $-0,6\%$ EFV/FTC/TDF-kezelés mellett, $p < 0,001$) és a gerincnél bekövetkezett minimális változásokkal (átlagos változás $2,0\%$ Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatrix-kezelés mellett versus $-0,3\%$ FTC/RPV/TDF-kezelés mellett, $p < 0,001$; $1,7\%$ Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatrix-kezelés mellett versus $0,1\%$ EFV/FTC/TDF-kezelés mellett, $p < 0,001$).

A vesefunkciós paraméterekben bekövetkezett változások

Korábban kezelésben nem részesült felnőtt betegekkel végzett vizsgálatok során az E/C/F/TAF alkalmazása kisebb mértékben befolyásolta a vesefunkciós biztonságossági paramétereket (144 hetes kezelés után $eGFR_{CG}$ és vizelet fehérje/kreatinin arány [UPCR], és 96 kezelési hét után vizelet albumin/kreatinin arány [UACR] alapján mérve), mint az E/C/F/TDF alkalmazása. A kezelés 144 hete alatt egy beteg sem szakította meg az E/C/F/TAF-kezelést a terápia következtében a vesét érintő mellékhatás miatt, szemben 12 olyan beteggel, akik megszakították az E/C/F/TDF ($p < 0,001$) kezelést. A virológiai szuppressziót mutató felnőtt betegek körében lefolytatott vizsgálatokban a kezelés 96. hetére az albuminuria (UACR) minimális változását vagy csökkenését mutatták ki az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatrix-kezelést kapó betegeknél, az FTC/RPV/TDF- vagy EFV/FTC/TDF-kezelésnél maradt betegeknél a kiindulási értékhez képest mért emelkedéssel szemben. Lásd még 4.4 pont.

Gyermekek és serdülők

Emtricitabin + tenofovir-alafenamid alapú kezelési rend

A GS-US-292-0106 Vizsgálatban az E/C/F/TAF FDC tableta hatásosságát, biztonságosságát és farmakokinetikáját értékelték egy nyílt elrendezésű klinikai vizsgálat során 50 HIV-1-fertőzött, korábban nem kezelt 12 évesnél idősebb gyermek és serdülő bevonásával. A betegek átlagéletkora 15 év (tartomány: 12–17) volt; 56% -uk volt nő, 12% -uk ázsiai és 88% -uk fekete bőrű. A kiinduláskor a plazma medián HIV-1 RNS-szintje $4,7 \log_{10}$ kópia/ml volt, a medián CD4+ sejt szám 456 sejt/mm^3 (tartomány: 95–1110), a CD4+ sejtek medián %-os aránya pedig 23% (tartomány 7–45). Összesítve a betegek 22% -ánál volt $100\,000$ kópia/ml felett a plazma HIV-1 RNS-szintje.

A 48. héten a betegek 92% -ánál (46/50 beteg) maradt fenn az 50 kópia/ml alatti HIV-1 RNS-szint, ami hasonló volt a HIV-1 fertőzött, korábban nem kezelt felnőtt betegekkel végzett vizsgálatok során észlelt válaszarányokhoz. A 48. hétig nem jelentkezett E/C/F/TAF-rezisztencia.

Rilpivirin alapú kezelési rend

A vizsgálatot végző által kiválasztott, két nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorot tartalmazó háttérkezeléssel kombinált, naponta egyszer 25 mg rilpivirin farmakokinetikai tulajdonságait, biztonságosságát, tolerálhatóságát és hatásosságát vizsgálták a TMC278-C213 vizsgálatban, amely egy egykaros, nyílt elrendezésű, II. fázisú vizsgálat volt, amelyben korábban antiretrovirális gyógyszerekkel még nem kezelt, HIV-1-fertőzött, 12 és < 18 év közötti életkorú, legalább 32 kg -os gyermek és serdülő vett részt. A betegek medián expozíciójának időtartama $63,5$ hét volt.

A harminchat beteg medián életkora $14,5$ év volt, $55,6\%$ -uk volt nő, $88,9\%$ -uk volt fekete bőrű, és $11,1\%$ -uk ázsiai. A medián kiindulási plazma HIV-1 RNS $4,8 \log_{10}$ kópia/ml volt, és a medián kiindulási plazma CD4+ sejt szám 414 sejt/mm^3 volt. Azoknak a betegeknél az aránya, akiknél a

HIV-1 RNS < 50 kópia/ml volt a 48. héten (TLOVR), 72,2% volt (26/36). A rilpivirinnel együtt leggyakrabban alkalmazott NRTI kombináció az FTC/TDF volt (24 alany [66,7%]).

A válaszadók aránya magasabb volt azoknál a betegeknél, akiknél a kiindulási vírusterhelés $\leq 100\,000$ kópia/ml volt (78,6%, 22/28), mint azoknál, akiknél a kiindulási vírusterhelés $> 100\,000$ kópia/ml volt (50,0%, 4/8). A virológiai hatástalanság aránya 22,2% volt (8/36).

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatrix vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően humán HIV-1-fertőzés kezelésében (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

Terhesség

A rilpivirint (az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatrix egyik összetevője) egy háttér kezelési renddel együtt a TMC114HIV3015 vizsgálatban értékelték 19 terhes nőnél a 2. és 3. trimeszter alatt, illetve szülés után. A farmakokinetikai adatok azt mutatták, hogy antiretrovirális kezelési rend részeként adva a teljes rilpivirin-expozíció (AUC) körülbelül 30%-kal alacsonyabb volt terhesség alatt, mint szülés után (6–12 hét). A virológiai válasz a vizsgálat ideje alatt általában mindvégig fennmaradt: a vizsgálatot befejező 12 betegből 10 betegnél a vizsgálat végére elérték a szuppressziót; a másik 2 betegnél a vírusterhelés növekedését csak szülés után figyelték meg, legalább 1 betegnél azért, mert a kezelés betartása az optimálisnál gyaníthatóan gyengébb volt. Nem fordult elő a betegség anyáról gyermekre történő transzmissziója annál a 10 csecsemőnél, akik a vizsgálatot befejező olyan anyáktól születtek, akiknél a HIV státusz fennállt. A rilpivirin jól tolerálható volt a terhesség alatt és a szülés után. A rilpivirinnek a HIV-1-fertőzött felnőtteknél ismert biztonságossági profiljához képest nem találtak új biztonságossági eltéréseket (lásd 4.4 és 5.2 pont).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatrix: Az emtricitabin és tenofovir-alafenamid expozíciók bioekvivalensek voltak egy Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid 200/25/25 mg filmtabletta és az elvitegravir/kobicisztát/emtricitabin/tenofovir-alafenamid (150/150/200/10 mg) fix dózisú kombinációját tartalmazó tablettá összehasonlításakor egyszeri adagolást követően egészséges alanyokban (n = 82) étkezés után. A rilpivirin expozíciók bioekvivalensek voltak Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatrix 200/25/25 mg tablettá és egy rilpivirin (hidroklorid formájában) 25 mg filmtabletta összehasonlításakor egyszeri adagolást követően egészséges alanyokban (n = 95) étkezés után.

Az emtricitabin orális alkalmazást követően gyorsan és nagymértékben felszívódik, és maximális plazmakoncentrációját a dózis beadását követő 1–2 órán belül éri el. Emtricitabin 20 HIV-1-fertőzött alanyok való többszöri orális beadását követően az (átlag $\pm$ SD) plazmakoncentráció-idő görbe alatti terület (AUC) a 24 órás adagolási intervallum során $10,0 \pm 3,1$ h $\cdot$ μ g/ml volt. Az átlagos steady-state minimális plazmakoncentráció 24 órával az adagolást követően azonos vagy magasabb volt, mint az átlagos HIV-1 ellenes aktivitás *in vitro* IC₉₀ értéke. Az emtricitabin 200 mg-os kemény kapszula bevitelét követő abszolút biológiai hasznosulást 93%-ra becsülték. A szisztémás emtricitabin-expozíciót nem befolyásolta az étkezés.

Szájon át történő bevitelt követően a rilpivirin a maximális plazmakoncentrációját általában 4–5 órán belül érte el. A rilpivirin abszolút biohasznosulása nem ismert. Az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatrix alkalmazása egészséges, felnőtt alanyoknál étkezés közben a rilpivirin expozíció (AUC) 13–72%-os növekedését eredményezte.

A tenofovir-alafenamid orális alkalmazást követően gyorsan felszívódik, az adagolást követően a csúcs plazmakoncentráció 15–45 percen belül alakul ki. Az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-

alafenamid Viatris alkalmazása egészséges, felnőtt alanyoknál étkezés közben a tenofovir-alafenamid expozíció (AUC) 45–53%-os növekedését eredményezte.

Az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris-t ajánlott étkezés közben bevenni.

Eloszlás

In vitro körülmények között az emtricitabin kötődése az emberi plazmafehérjékhez 4% alatt van, és a 0,02–200 µg/ml-es intervallumban nem függ a koncentrációtól.

A rilpivirin *in vitro* körülbelül 99,7%-ban kötődik a plazmafehérjékhez, elsősorban az albuminhoz.

In vitro körülmények között a tenofovir kötődése az emberi plazmafehérjékhez 0,7% alatt van, és a 0,01–25 µg/ml-es intervallumban nem függ a koncentrációtól. A tenofovir-alafenamid humán plazmafehérjékhez való kötődése *ex vivo* klinikai vizsgálatok során levett mintákban körülbelül 80%-os volt.

Biotranszformáció

Az emtricitabin biotranszformációja során a tiol csoport oxidálódik és 3'-szulfoxid diasztereomerekké alakul (a dózis körülbelül 9%-a), illetve glükuronsavval konjugálva 2'-O-glükuronid keletkezik (a dózis körülbelül 4%-a). Az emtricitabin nem gátolta a gyógyszerek biotranszformációjában szerepet játszó legfontosabb humán CYP-izozimok egyikét sem, így nem gátolt *in vitro* gyógyszermetabolizációt. Az emtricitabin a glükuronidációért felelős enzim, az uridin-5'-difoszfoglükuronil transzferáz (UGT) sem gátolta.

In vitro kísérletek arra utalnak, hogy a rilpivirin-hidroklorid elsődlegesen a CYP3A rendszer által mediált oxidatív lebomláson megy át.

Emberben a tenofovir-alafenamid eliminációjának fő útja a metabolizmus, amely az orális dózis több mint 80%-át teszi ki. *In vitro* vizsgálatok azt mutatták, hogy a tenofovir-alafenamidot tenofovorrá (fő metabolit) metabolizálja a katepszin-A a PBMC-ekben (köztük a lymphocytákban és a HIV egyéb célsejtjeiben) és a macrophagokban; valamint a karboxil-észteráz-1 a májsejtekben. *In vivo*, a tenofovir-alafenamid tenofovorrá (fő metabolit) hidrolizálódik a sejtekben, amely ezután az aktív metabolitá, tenofovir-difoszfáttá foszforilálódik. Humán klinikai vizsgálatokban a tenofovir-alafenamid 10 mg-os orális dózisa (emtricitabinnal, kobicisztáttal és elvitegravirral együtt adva) a tenofovir-dizoproxil (fumarát formájában) 245 mg-os orális dózisához (emtricitabinnal, kobicisztáttal és elvitegravirral együtt adva) képest több mint 4-szer magasabb tenofovir-difoszfát-koncentrációt eredményezett a PBMC-ekben, és több mint 90%-kal alacsonyabb tenofovir-koncentrációt a plazmában.

In vitro vizsgálatokban a tenofovir-alafenamidot nem metabolizálja a CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 vagy CYP2D6-enzim. A CYP3A4-enzim minimális mértékben metabolizálja a tenofovir-alafenamidot. A közepesen erős CYP3A-induktor efavirenz tesztsubstráttal történő együttes adás nem befolyásolta jelentős mértékben a tenofovir-alafenamid-expozíciót. Tenofovir-alafenamid adása után a plazma [¹⁴C]-radioaktivitása időfüggő profilt mutatott, melynek során az első órákban a tenofovir-alafenamid, a fennmaradó időszakban pedig a húgysav volt a legnagyobb mennyiségben jelenlévő entitás.

Elimináció

Az emtricitabin elsősorban a vese útján távozik a szervezetből, a vizeletben (körülbelül 86%), valamint a székletben (körülbelül 14%) a teljes dózis kimutatható. A vizeletben az emtricitabin dózis tizenhárom százalékát három metabolit formájában nyerték vissza. Az emtricitabin szisztémás clearance-e átlagban 307 ml/min volt. Orális alkalmazás esetén az emtricitabin eliminációs felezési ideje körülbelül 10 óra.

A rilpivirin terminális eliminációs felezési ideje körülbelül 45 óra. [¹⁴C]-rilpivirin egyszeri dózisban való orális alkalmazását követően, a székletből átlagosan a radioaktivitás 85%-a és a vizeletből átlagosan 6,1%-a volt visszanyerhető. A székletben változatlan formában levő rilpivirin átlagosan a beadott dózis 25%-át tette ki. A vizeletben a rilpivirin változatlan formában mindössze nyomokban (a dózis < 1%-a) volt kimutatható.

Az intakt tenofovir-alafenamid renális excretiója kisebb jelentőségű anyagcsereűt, a dózis kevesebb mint 1%-a választódik ki vizelettel. A tenofovir-alafenamid főként a tenofovorrá történő metabolizmussal eliminálódik. A tenofovir a vesén keresztül eliminálódik, amelyben glomerularis filtráció és aktív tubularis szekréció egyaránt részt vesz.

Farmakokinetika különleges betegcsoportokban

Életkor, nem és etnikai hovatartozás

Az emtricitabin, a rilpivirin illetve a tenofovir-alafenamid esetében nem mutattak ki klinikailag releváns farmakokinetikai különbségeket az életkor, a nemek, illetve az etnikai hovatartozás tekintetében.

Gyermekek és serdülők

A rilpivirin farmakokinetikája a korábban antiretrovirális gyógyszerekkel még nem kezelt, HIV-1-fertőzött, 12 és < 18 év közötti, napi egyszeri 25 mg rilpivirinnel kezelt gyermek és serdülő esetén hasonló volt, mint a korábban nem kezelt HIV-1-fertőzött, napi egyszeri 25 mg rilpivirinnel kezelt felnőtteknél. A C213-vizsgálatban a felnőtteknél megfigyelthez hasonlóan a testtömeg a gyermekgyógyászati betegekénél (33–93 kg) sem volt hatással a rilpivirin farmakokinetikai tulajdonságaira. A rilpivirin farmakokinetikáját 12 év alatti gyermekeknél jelenleg vizsgálják.

Az elvitegravir + kobicisztáttal adott emtricitabin és a tenofovir-alafenamid expozíciói 24, 12 és < 18 év közötti gyermeknél hasonlóak voltak a korábban nem kezelt felnőtteknél észlelt expozíciókhoz (6. táblázat).

6. táblázat: Az emtricitabin és tenofovir-alafenamid farmakokinetikája antiretrovirális kezelésben korábban nem részesült serdülőknél és felnőtteknél

	Serdülők			Felnőttek		
	Emtricitabin + tenofovir-alafenamid			Emtricitabin + tenofovir-alafenamid		
	FTC ^a	TAF ^b	TFV ^b	FTC ^a	TAF ^c	TFV ^c
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)	2265,0 (22,5)	121,7 (46,2)	14,6 (20,0)	2056,3 (20,2)	162,2 (51,1)	15,2 (26,1)
C _{tau} (ng/ml)	102,4 (38,9) ^b	n.é.	10,0 (19,6)	95,2 (46,7)	n.é.	10,6 (28,5)

FTC = emtricitabin; TAF = tenofovir-alafenamid; TFV = tenofovir, n.é. = nem értelmezhető

Az adatok átlagolva vannak megadva (%CV).

a n = 24 serdülő (GS-US-292-0106); n = 19 felnőtt (GS-US-292-0102).

b n = 23 serdülő (GS-US-292-0106, populációs PK-analízis).

c n = 539 (TAF) vagy 841 (TFV) felnőtt (GS-US-292-0111 és GS-US-292-0104, populációs PK-analízis).

Vesekárosodás

Egy, csak az emtricitabinnal végzett 1. fázisú vizsgálatban az átlagos szisztémás emtricitabin-expozíció magasabb volt a súlyos vesekárosodásban szenvedő (becsült CrCl < 30 ml/perc) (33,7 µg•h/ml), mint az ép veseműködésű (11,8 µg•h/ml) vizsgálati alanyoknál. Az emtricitabin + tenofovir-alafenamid biztonságosságát a súlyos vesekárosodásban (≥ 15 ml/perc és < 30 ml/perc közötti CrCl esetén) nem igazolták.

Az emtricitabin és a tenofovir expozíciók a 12, végstádiumú vesebetegségben szenvedő (becsült CrCl-érték < 15 ml/perc), tartósan hemodializált betegnél, akik emtricitabin + tenofovir-alafenamid, elvitegravirral és kobicisztáttal kombinációban, fix dózisú kombinációs tablettaként adott kezelést kaptak (E/C/F/TAF) a GS-US-292-1825 vizsgálatban szignifikánsan magasabbak voltak, mint az ép

vesefunkciójú betegek esetében. A tenofovir-alafenamid farmakokinetikájában klinikailag szignifikáns különbségek nem voltak észlelhetők a végstádiumú vesebetegségben szenvedő, tartósan hemodializált betegeknek az ép vesefunkciójú betegekkel összehasonlítva. Az emtricitabin + tenofovir-alafenamid biztonságossági profilja a végstádiumú vesebetegségben szenvedő, tartósan hemodializált betegeknek hasonló volt az ép vesefunkciójú betegeknek tapasztaltakhoz. Az emtricitabint és a tenofovir-alafenamidot elvitegravirral és kobicisztáttal kombinált fix dózisú tablettát kapó végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknek nem észleltek új biztonságossági problémákat (lásd 4.8 pont).

Nem állnak rendelkezésre farmakokinetikai adatok az emtricitabin és a tenofovir-alafenamid tekintetében olyan végstádiumú vesebetegekre (becsült CrCl < 15 ml/perc) vonatkozóan, akik nem részesültek tartós hemodialízis-kezelésben. Az emtricitabin és a tenofovir-alafenamid biztonságosságát ezen betegek esetében még nem határozták meg.

A rilpivirin farmakokinetikai tulajdonságait nem vizsgálták vesekárosodásban szenvedő betegeknek. A rilpivirin vesén keresztüli eliminációja elhanyagolható. Súlyos vesekárosodásban vagy végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknek a plazmakoncentrációk emelkedhetnek a gyógyszer felszívódásának, eloszlásának és/vagy metabolizmusának a rendellenes veseműködés következtében másodlagosan kialakuló megváltozása miatt. A rilpivirin nagymértékben kötődik a plazmafehérjékhez, ezért nem valószínű, hogy hemodialízissel vagy peritoneális dialízissel jelentős mértékben eltávolítható (lásd 4.9 pont).

Májkárosodás

Az emtricitabin farmakokinetikáját nem vizsgálták különböző fokú májkárosodásban szenvedő betegeknek, de mivel az emtricitabint a májenzimek nem bontják jelentős mértékben, ezért a májkárosodás hatása valószínűleg korlátozott.

A rilpivirin-hidroklorid elsődlegesen a májban metabolizálódik és választódik ki. Egy vizsgálatban 8, enyhe májkárosodásban szenvedő (Child–Pugh A stádium) beteget hasonlítottak össze 8 illetett kontrollal, valamint 8 közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő beteget (Child–Pugh B stádium) 8 illetett kontrollal, a rilpivirin többszöri adagolású expozíciója az enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknek 47%-kal és a közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknek 5%-kal volt magasabb. Azonban nem lehet kizárni a farmakológiai aktív, nem kötött rilpivirin-expozíció jelentős emelkedését közepesen súlyos májkárosodásban. A rilpivirint nem vizsgálták súlyos májkárosodásban (Child–Pugh C stádium) szenvedő betegeknek (lásd 4.2 pont).

Enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknek nem figyeltek meg klinikailag jelentős változásokat a tenofovir-alafenamid vagy metabolitja, a tenofovir farmakokinetikájában. Súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknek a tenofovir-alafenamid és a tenofovir teljes plazmakoncentrációja alacsonyabb, mint az ép májműködésű vizsgálati alanyoknál észlelt érték. A fehérjekötődésre történő korrekció után a lekötetlen (szabad) tenofovir-alafenamid plazmakoncentrációja hasonló súlyos májkárosodásban és normális májfunkció esetén.

Egyidejű hepatitis B- és/vagy hepatitis C-fertőzés

Az emtricitabin, rilpivirin és tenofovir-alafenamid farmakokinetikáját nem vizsgálták teljes körűen egyidejű hepatitis B- és/vagy C-fertőzésben szenvedő betegek esetében.

Terhesség és postpartum

Naponta egyszer 25 mg rilpivirin antiretrovirális kezelési rend részeként történő szedését követően a rilpivirin teljes expozíciója alacsonyabb volt terhesség alatt (a 2. és 3. trimeszterben hasonló módon), mint a szülés után. A rilpivirin-expozíció nem kötött, szabad (vagyis aktív) frakciójának csökkenése terhesség alatt, összehasonlítva a szülés utánival, kevésbé kifejezett volt, mint a rilpivirin teljes expozíciójának csökkenése.

Azoknál a nőknél, akik a terhesség 2. trimesztere alatt naponta egyszer 25 mg rilpivirint kaptak, a teljes rilpivirin átlagos, adott egyénnél megfigyelt C_{max} -értéke 21%-kal, AUC_{24h} -értéke 29%-kal, C_{min} -értéke 35%-kal alacsonyabb volt, mint a szülés utáni érték. A terhesség 3. trimeszterében a C_{max} -,

AUC_{24h}- és C_{min}-értékek sorrendben 20%-kal, 31%-kal, illetve 42%-kal voltak alacsonyabbak, mint a szülés utáni értékek.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási, reprodukcióra és fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy az emtricitabin alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

A farmakológiai biztonságossági, gyógyszer-diszpozíciós, genotoxicitási, karcinogenitási, reprodukcióra és fejlődésre kifejtett toxicitási vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a rilpivirin-hidroklorid alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható. Rágcsálókban a májenzimek indukciójával összefüggő májtoxicitást figyeltek meg. Kutyaiban cholestasishoz hasonló hatásokat jegyeztek fel.

Patkányokon és egereken rilpivirinnel végzett karcinogenitási vizsgálatok ezen fajokra jellemző daganatképző potenciált mutattak ki, de nem valószínű, hogy ennek humán jelentősége lenne.

A tenofovir-alafenamiddal patkányoknál és kutyaiban elvégzett nem klinikai jellegű vizsgálatok eredményei azt mutatják, hogy a toxicitás elsődleges célszerve a csont és a vese. A csontokra kifejtett toxikus hatás patkányoknál és kutyaiban csökkent csontsűrűség formájában figyelhető meg az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris beadása után várt expozíciónál legalább négyszer magasabb tenofovir-expozíciók mellett. A kutyaiban szemében minimális hízósejtes infiltráció állt fenn az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris beadása után várt expozíciónál kb. 4-szer magasabb tenofovir-alafenamid- és kb. 17-szer magasabb tenofovir-expozíciók mellett.

A hagyományos genotoxicitási vizsgálatok során a tenofovir-alafenamid nem volt mutagén vagy klasztogén hatású.

Mivel patkányoknál és egereknél a tenofovir-alafenamid beadása után alacsonyabb a tenofovir-expozíció a tenofovir-dizoproxil-fumaráthoz képest, karcinogenitási vizsgálatokat, valamint patkányoknál perinatális és posztnatális vizsgálatokat csak tenofovir-dizoproxil-fumaráttal végeztek. A hagyományos – karcinogenitási, valamint reprodukcióra-, és fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható. Patkányokon és nyulakon végzett reprodukciós toxicitási vizsgálatok nem mutattak semmilyen hatást a párzási, fertilitási, terhességi vagy magzati paraméterekre. Azonban, perinatális és posztnatális toxicitási vizsgálatokban, az anyára nézve toxikus dózisok mellett, a tenofovir-dizoproxil-fumarát csökkentette az állatkölykök életképességi indexét és születési súlyát.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

Cellulóz, mikrokristályos
Kroszkarmellóz-nátrium
Magnézium-sztearát
Povidon (K-30)
Kukoricakeményítő
Laktóz-monohidrát

Filmbevonat

Polivinil-alkohol
Kalcium-karbonát
Makrogol (MW 3350)
Talkum

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

12 hónap

30 db filmtablettát tartalmazó tartály:

A tartály első felbontását követően 60 napos felhasználhatósági idő javasolt.

90 db filmtablettát tartalmazó tartály:

A tartály első felbontását követően 90 napos felhasználhatósági idő javasolt.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

OPA/Alumínium/PE+Nedvességmegkötő anyag+HDPE bevonat – Alumínium/PE
buboréksomagolások külső kartondobozban.

A nagy sűrűségű polietilén (HDPE) tartály csomagolás (elsődleges csomagolás) egy fehér, átlátszatlan polipropilén (PP) gyermekbiztos záróelemmel, alumínium indukciós tömítőbetéttel és nedvességmegkötő anyaggal ellátott kerek, széles szájú, fehér, átlátszatlan HDPE palackból áll.

Buboréksomagolás: 30 és 90 db filmtabletta.

Egységadagos buboréksomagolás: 30 × 1 db és 90 × 1 db filmtabletta.

Tartály: 30 és 90 db filmtabletta.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Viatrix Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15
DUBLIN
Írország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/25/1966/001
EU/1/25/1966/002
EU/1/25/1966/003
EU/1/25/1966/004
EU/1/25/1966/005
EU/1/25/1966/006

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma:

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN
FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD-lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat-profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatrix 200 mg/25 mg/25 mg filmtabletta
Emtricitabin/rilpivirin/tenofovir-alafenamid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg emtricitabin, 25 mg rilpivirinnek megfelelő rilpivirin-hidroklorid és 25 mg tenofovir-alafenamidnak megfelelő tenofovir-alafenamid-fumarát filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz (monohidrát formájában), további információért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Buboréksomagolás:
30 filmtabletta.
90 filmtabletta.

Egységadagos buboréksomagolás:
30 × 1 filmtabletta
90 × 1 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15
DUBLIN
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viartis

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS ÉS EGYSÉGADAGOS BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viartis 200 mg/25 mg/25 mg filmtabletta
Emtricitabin/rilpivirin/tenofovir-alafenamid

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Viartis Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

[Egységadagos buboréksomagoláshoz]

Szájon át történő alkalmazásra

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TARTÁLY DOBOZA ÉS KÖZVETLEN CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viartis 200 mg/25 mg/25 mg **filmtabletta**
Emtricitabin/rilpivirin/tenofovir-alafenamid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg emtricitabin, 25 mg rilpivirinnek megfelelő rilpivirin-hidroklorid és 25 mg tenofovir-alafenamidnak megfelelő tenofovir-alafenamid-fumarát filmtablettaként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz (monohidrát formájában), **további információért olvassa el a betegtájékoztatót.**

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Tartály:
30 **filmtabletta**.
90 **filmtabletta**

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

[Közvetlen címke]

30 db filmtablettát tartalmazó tartály:

A tartály első felbontását követően 60 napos felhasználhatósági idő javasolt.

90 db filmtablettát tartalmazó tartály:

A tartály első felbontását követően 90 napos felhasználhatósági idő javasolt.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15
DUBLIN
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/25/1966/005

EU/1/25/1966/006

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viartis

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris 200 mg/25 mg/25 mg filmtabletta emtricitabin/rilpivirin/tenofovir-alafenamid

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris olyan vírusellenes gyógyszer, amely a **humán immunhiányt okozó vírus- (HIV)** okozta fertőzés kezelésére szolgál. Naponta egyszer szedendő tablettá, amely három hatóanyag kombinációját tartalmazza: **emtricitabin, rilpivirin és tenofovir-alafenamid**. Ezen hatóanyagok mindegyike a HIV-1-vírus szaporodásához nélkülözhetetlen enzimmel, a reverz transzkriptázzal kölcsönhatásba lépve fejt ki a hatását.

Az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris csökkenti a szervezetében levő HIV mennyiségét. Ez javítja az immunrendszerét és csökkenti a HIV-fertőzéshez kapcsolódó betegségek kifejlődésének kockázatát.

Az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris felnőttek és 12 éves és idősebb, legalább 35 kg-os testtömegű gyermekek és serdülők kezelésére szolgál.

2. Tudnivalók az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris szedése előtt

Ne szedje az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris-t

- **Ha allergiás az emtricitabinra, rilpivirinre, tenofovir-alafenamidra** vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- **Ha jelenleg az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi:**
 - **karbamazepin, oxkarbazepin, fenobarbitál és fenitoin** (az epilepszia kezelésére és a rohamok megelőzésére),
 - **rifampicin és rifapentin** (bizonyos bakteriális fertőzések, mint a tuberkulózis kezelésére),
 - **omeprazol, dexlanzaprazol, lanzoprazol, rabeprazol, pantoprazol és ezomeprazol** (a gyomorfekély, gyomorégés és gyomorsav-refluxbetegség megelőzésére és kezelésére),
 - **dexametazon** (gyulladások kezelésére és az immunrendszer gátlására alkalmazott kortikoszteroid) szájon át szedve vagy injektálva (kivéve egyszeri adagolású kezelésként),
 - **közönséges orbáncfüvet (*Hypericum perforatum*) tartalmazó készítmények** (depresszió és szorongás kezelésére alkalmazott gyógynövény alapú orvosság).

→ Ha a fentiek bármelyike vonatkozik Önre, **ne szedje az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris-t, és azonnal beszéljen kezelőorvosával.**

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris szedése végig a kezelőorvosa felügyelete alatt kell történni.

Ez a gyógyszer nem gyógyítja a HIV-fertőzést. Az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris szedése alatt továbbra is megkaphat fertőzéseket vagy egyéb, a HIV-fertőzéshez kapcsolódó megbetegedéseket.

Az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris szedése előtt beszéljen kezelőorvosával:

- **Ha korábban májbetegségben, például hepatitiszben szenvedett.** Antiretrovirális szerekkel kezelt májbetegségeknél, például hepatitisz B-vel vagy C-vel fertőzötteknél, nagyobb a kockázata a súlyos és potenciálisan halálos szövődményeknek. Ha hepatitisz B-fertőzésben szenved, kezelőorvosa körültekintően fogja megállapítani, melyik az Ön számára legjobb kezelési mód.
- **Ha hepatitisz B-fertőzésben szenved,** az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris szedésének abbahagyása után a májproblémák súlyosbodhatnak. Fontos, hogy ne hagyja abba az ennek a gyógyszernek a szedését anélkül, hogy tájékoztatná kezelőorvosát: lásd 3. pont, *Ne hagyja abba az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris szedését.*
- Ha olyan gyógyszert szed, amely potenciálisan az életet veszélyeztető szabálytalan szívverést (ún. *torsades de pointes* jelenséget) okozhat.
- **Ha volt valaha vesebetegsége, vagy a vizsgálatok azt mutatják, hogy problémák vannak a veséjével.** Az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris-kezelés megkezdésekor és a kezelés során kezelőorvosa vérvizsgálatokat rendelhet el a veseműködésének ellenőrzése érdekében.

Az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris szedése idején

Az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris szedésének elkezdése után figyeljen az alábbiakra:

- **gyulladás vagy fertőzés jelei,**
- **ízületi fájdalom, ízületi merevség vagy csontproblémák.**

→ **Ha ezen tünetek bármelyikét észleli, azonnal értesítse kezelőorvosát.** A további információkat lásd a 4. pontban: „Lehetséges mellékhatások”.

Ennek a gyógyszernek a hosszú időn át történő szedése alatt fennáll a veseproblémák előfordulásának lehetősége (lásd *Figyelmeztetések és óvintézkedések*).

Gyermekek és serdülők

Ne adja ezt a gyógyszert 11 éves vagy fiatalabb, vagy 35 kg alatti testtömegű gyermekeknek. Az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris 11 éves vagy fiatalabb, illetve 35 kg alatti testtömegű gyermekeknél való alkalmazását még nem vizsgálták.

Egyéb gyógyszerek és az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris kölcsönhatásba léphet más gyógyszerekkel. Ennek következtében az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris vagy más gyógyszerek mennyisége a vérben megváltozhat. Ez meggátolhatja a gyógyszerek megfelelő működését, vagy súlyosbíthatja a mellékhatásokat. Egyes esetekben szükséges lehet, hogy kezelőorvosa módosítsa az adagot vagy ellenőrizze a vérképét.

Gyógyszerek, amelyeket soha nem szabad az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris-szal együtt szedni:

- **karbamazepin, oxkarbazepin, fenobarbitál és fenitoin** (az epilepszia kezelésére és a rohamok megelőzésére),
- **rifampicin és rifapentin** (bizonyos bakteriális fertőzések kezelésére, mint a tuberkulózis),
- **omeprazol, dexlanzaprazol, lanzoprazol, rabeprazol, pantoprazol és ezomeprazol** (a gyomorfekély, gyomorégés és gyomorsav-refluxbetegség megelőzésére és kezelésére),
- **dexametazon** (gyulladások kezelésére és az immunrendszer gátlására alkalmazott kortikoszteroid) szájon át szedve vagy injektálva (kivéve egyszeri adagolású kezelésként),
- **közönséges orbáncfüvet (*Hypericum perforatum*) tartalmazó készítmények** (depresszió és szorongás kezelésére alkalmazott gyógynövény alapú orvosság).

→ Ha e gyógyszerek bármelyikét szedi, **ne szedje az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris-t, és azonnal értesítse kezelőorvosát.**

Egyéb típusú gyógyszerek:

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha a következőket szedi:

- **A HIV-fertőzés kezelésére alkalmazott bármilyen gyógyszer.**
- **Olyan gyógyszer, amely az alábbi hatóanyagokat tartalmazza:**
 - tenofovir-alafenamid,
 - tenofovir-dizoproxil,
 - lamivudin,
 - adefovir-dipivoxil.
- **Bakteriális fertőzések kezelésére alkalmazott antibiotikumok,** beleértve a következőket:
 - klaritromicin,
 - eritromicin.Ezek a gyógyszerek növelhetik a vérben levő rilpivirin és tenofovir-alafenamid (az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatrix összetevői) mennyiségét. Kezelőorvosa másik gyógyszert fog adni önnek.
- **Gombafertőzések kezelésére alkalmazott gombaellenes szerek:**
 - ketokonazol,
 - flukonazol,
 - itrakonazol,
 - pozakonazol,
 - vorikonazol.Ezek a gyógyszerek növelhetik a vérben levő rilpivirin és tenofovir-alafenamid (az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatrix összetevői) mennyiségét. Kezelőorvosa másik gyógyszert fog adni önnek.
- **Gyomorfekély, gyomorégés vagy gyomorsavreflux-betegség kezelésére alkalmazott gyógyszerek,** mint:
 - **antacidok** (alumínium-/magnézium-hidroxid vagy kalcium-karbonát),
 - **H₂-antagonisták** (famotidin, cimetidin, nizatidin vagy ranitidin).Ezek a gyógyszerek csökkenthetik a vérben levő rilpivirin (az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatrix egy összetevője) mennyiségét. Ha ezen gyógyszerek egyikét szedi, kezelőorvosa vagy egy másik gyógyszert ír fel Önnek, vagy további utasításokkal látja el arra vonatkozóan, hogy mikor és hogyan vegye be az adott gyógyszert:
 - **Ha antacidot szed,** annak bevétele az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatrix előtt legalább 2 órával, vagy azt követően legalább 4 órával történjen.
 - **Ha H₂-antagonistát szed** annak bevétele az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatrix előtt legalább 12 órával, vagy azt követően legalább 4 órával történjen. Az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatrix szedése alatt a H₂-antagonista csak naponta egyszer vehető be. A H₂-antagonisták nem szedhetők napi kétszeri adagolásban. A másik lehetséges adagolással kapcsolatban kérdezze meg kezelőorvosát (lásd: *Hogyan kell szedni az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatrix-t?*).
- **Ciklosporin,** a szervezet immunrendszerének gyengítésére alkalmazott gyógyszerek egyike: Ez a gyógyszer növelheti a vérben levő rilpivirin és tenofovir-alafenamid (az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatrix összetevői) mennyiségét. Kezelőorvosa másik gyógyszert fog adni önnek.
- **Metadon,** az ópiátfüggőség kezelésében használatos gyógyszer; szükséges lehet, hogy kezelőorvosa módosítsa a metadon adagját.

- **Dabigatrán-etexilát**, szívbetegségek kezelésében használatos gyógyszer; kezelőorvosának lehet, hogy figyelemmel kell kísérnie ezen gyógyszer szintjét az Ön vérében.

→ **Ha ezen gyógyszerek bármelyikét szedi, tájékoztassa erről kezelőorvosát.** Ne hagyja abba a kezelést anélkül, hogy kezelőorvosát értesítene.

Terhesség és szoptatás

- Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.
- Az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris szedése alatt **alkalmazzon hatásos fogamzásgátlást.**

Ha Ön terhes, mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Ha terhessége ideje alatt Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris-t szedett, kezelőorvosa rendszeres vérvizsgálatokat és más vizsgálatokat végeztethet, hogy figyelemmel követhesse gyermeke fejlődését. Azoknál a gyermekeknél, akiknek édesanyjuk a terhesség ideje alatt nukleozid reverztranszkriptáz-inhibitorokat (NRTI-k) szedett, a HIV-fertőzés elleni védelemmel járó előnyök jelentősebbek, mint a mellékhatások veszélye.

Ne szoptasson az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris-kezelés ideje alatt. Ezt azért szükséges betartani, mert ennek a gyógyszernek egyes hatóanyagai átjutnak az emberi anyatejbe.

A szoptatás nem javasolt HIV-fertőzött nőknek, mivel a HIV-fertőzés az anyatejen keresztül áterjedhet a csecsemőre.

Ha Ön szoptat vagy szoptatni szeretne, **a lehető leghamarabb beszélje ezt meg ezt kezelőorvosával.**

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ne vezessen gépjárművet vagy ne kezeljen gépet, ha fáradtnak érzi magát, szédül vagy álmos az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris szedése alatt.

Az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris laktózt és nátriumot tartalmaz

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

→ Amennyiben a fentiek bármelyike vonatkozik Önre, akkor **az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris szedése előtt beszéljen kezelőorvosával.**

3. Hogyan kell szedni az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A készítmény ajánlott adagja:

Felnőttek: napi egy tabletta, étkezés közben

12 éves és idősebb, legalább 35 kg testtömegű gyermekek és serdülők: napi egy tabletta étkezés közben

Fontos, hogy az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris-t étkezés közben vegye be, hogy megfelelő mennyiségű hatóanyag jusson a szervezetébe. Egy tápítal önmagában nem helyettesíti az étkezést.

A tablettát nem javasolt összerágni, összetörni, illetve kettétörni a keserű íze miatt.

Ha antacidot szed, mint például alumínium-/magnézium-hidroxidot vagy kalcium-karbonátot, az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris előtt legalább 2 órával, vagy azt követően legalább 4 órával vegye be azt.

Ha H₂-antagonistát szed, mint például famotidint, cimetidint, nizatidint vagy ranitidint, az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris előtt legalább 12 órával, vagy azt követően legalább 4 órával vegye be azt. Az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris szedése alatt a H₂-antagonista csak naponta egyszer vehető be. A H₂-antagonisták nem szedhetők napi kétszeri adagolásban. Beszéljen kezelőorvosával további kezelési lehetőségekről.

Ha Ön dialízis-kezelésben részesül, a napi Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris-adagját a dialízis-kezelés befejezése után vegye be.

Ha az előírtnál több Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris-t vett be

Amennyiben véletlenül a javasolt adagnál nagyobb mennyiségű Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris-t vett be, akkor a gyógyszer-mellékhatások fokozott veszélyének van kitéve (lásd 4. pont, *Lehetséges mellékhatások*).

Azonnal forduljon tanácsért kezelőorvosához, vagy a legközelebbi kórház sürgősségi osztályához. Legyen Önél a gyógyszer tartálya, így könnyen elmagyarázhatja, hogy mit vett be.

Ha elfelejtette bevenni az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris-t

Fontos, hogy ne hagyjon ki egyetlen Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris adagot sem.

Ha mégis kihagyott egy adagot:

- Ha ezt az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris szokásos bevételi időpontjához képest **12 órán belül észreveszi**, a lehető leghamarabb be kell vennie a tablettát. A tablettát mindig étkezés közben vegye be, majd szokásos módon vegye be a következő adagot.
- Ha ezt az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris szokásos bevételi időpontjához képest **12 óra vagy annál több** idő múlva veszi észre, ne vegye be a kihagyott adagot. Várja meg a következő adag szokásos bevételi idejét és ekkor étkezés közben vegye be a következő adagot.

Ha az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris bevételét követő 4 órán belül hány, vegyen be egy másik tablettát étellel. **Ha az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris bevételét követő 4 óránál később hány,** nem szükséges másik tablettát bevennie a következő előírt adag tablettáig.

Ne hagyja abba az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris szedését

Ne hagyja abba az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris szedését anélkül, hogy megbeszélne ezt kezelőorvosával. Ezen gyógyszer szedésének abbahagyása súlyosan érintheti a későbbi kezelésekre adott válaszát. Ezen gyógyszer bármilyen okból történő abbahagyása esetén az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris tabletta szedésének folytatása előtt beszéljen kezelőorvosával.

Ha az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris tartaléka kifogyóban van, szerezzen be újabb tartalékot kezelőorvosától vagy gyógyszerészétől. Ez nagyon fontos, mivel a vírus mennyisége növekedésnek indulhat, ha a gyógyszer szedését akár rövid időre is abbahagyja. Ezután a betegség kezelése nehezebbé válhat.

Amennyiben HIV-fertőzött és hepatitisz B-fertőzése is van, különösen fontos, hogy ne szakítsa meg az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris-kezelést anélkül, hogy először ne beszélne kezelőorvosával. A kezelés befejezése után néhány hónapig szükség lehet további vérvizsgálatokra. Néhány, előrehaladott májbetegségben vagy májsugorodásban szenvedő beteg esetén nem javasolt a kezelés megszakítása, mert ez a hepatitisz súlyosbodásához vezethet, ami életveszélyes lehet.

→ **Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát** az olyan új vagy szokatlan tünetekről, melyeket a kezelés megszakítása után észlelt, ha ezek a tünetek a hepatitisz B tünetekre emlékeztetnek.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Lehetséges mellékhatások: azonnal forduljon orvoshoz

- **Gyulladásra vagy fertőzésre utaló bármilyen jelek.** Egyes előrehaladott HIV-fertőzésben (AIDS-ben) szenvedő betegeknél, akik kórelőzményében opportunista fertőzések (gyenge immunrendszerű személyeknél kialakuló fertőzések) szerepelnek, az előző fertőzésekől származó gyulladás jelei és tünetei a HIV-kezelés elkezdése után hamarosan jelentkezhetnek. Úgy gondolják, hogy ezek a tünetek a szervezet immunválaszának javulása következtében jelentkeznek, ami lehetővé teszi a szervezet számára, hogy felvegye a harcot az előzőleg tünetmentesen már meglevő fertőzésekkel.
- Az opportunista fertőzéseken kívül **autoimmun betegségek** (olyan állapotok, amikor az immunrendszer a szervezet egészséges szöveteit támadja meg) szintén előfordulhatnak a HIV-fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszerek szedésének elkezdését követően. Az autoimmun betegségek hónapokkal a kezelés elkezdését követően is jelentkezhetnek. Figyeljen a fertőzés tünetekre vagy egyéb tünetekre, mint például:
 - izomgyengeség,
 - a kezekben és a lábakban kezdődő, majd a törzs felé terjedő gyengeség,
 - szívdobogásérzés, remegés vagy hiperaktivitás.

→ **Ha ezeket vagy gyulladásra vagy fertőzésre utaló bármely más tünetet észlel, azonnal forduljon kezelőorvosához.**

Nagyon gyakori mellékhatás (10-ből több mint 1 beteget érinthet):

- alvási nehézségek (álmatlanság);
- fejfájás;

- szédülés;
- rosszullét (*hányinger*).

Vizsgálatokkal kimutatható:

- a vérben található koleszterin és/vagy hasnyálmirigy-amiláz (egy emésztő enzim) szintjének emelkedés,
- a vérben található májenzimek szintjének emelkedése.

Gyakori mellékhatás (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- étvágycsökkenés;
- depresszió;
- szokatlan álmok;
- alvászavarok;
- nyomott hangulat;
- álmoság (*szomnolencia*);
- fáradtság;
- hasi fájdalom vagy kellemetlen érzés;
- hányás;
- puffadásérzés;
- szájszárazság;
- bélgázképződés (*flatulencia*);
- hasmenés;
- kiütés.

Laborvizsgálatok kimutathatják:

- alacsony fehérvérsejtszám (a csökkent fehérvérsejtszám hajlamosabbá teheti Önt a fertőzésekre),
- alacsony vérlemezkeszám (a véralvadásban szerepet játszó vérsejttípus),
- alacsony hemoglobinszint a vérben,
- emelkedett zsírsav- (*trigliceridek*), bilirubin- vagy lipázsztint a vérben.

Nem gyakori mellékhatás (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):

- gyulladásra vagy fertőzésre utaló jelek vagy tünetek;
- alacsony vörösvértestszám (*anémia*);
- súlyos bőrreakciók, többek között lázzal, duzzanattal vagy májproblémákkal kísért bőrkkiütés;
- emésztési problémák miatt étkezés után jelentkező rossz közérzet;
- az arc, az ajak, a nyelv és a torok vizenyője (*angioödéma*);
- viszketés (*pruritusz*);
- csalánkiütés (*urtikária*);
- ízületi fájdalom (*artralgia*).

→ Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, tájékoztassa kezelőorvosát.

Egyéb hatások, melyek a HIV-fertőzés kezelése során felmerülhetnek

Az alábbi mellékhatások gyakorisága nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

- **Csontproblémák.** Kombinált antiretrovirális gyógyszerekkel (mint az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris) kezelt egyes betegeknél egy oszteonekrózisnak nevezett csontbetegség alakulhat ki (a csontszövet elhalása, amit a csont vérrellátásának megszűnése okoz). A betegség kialakulásának lehetséges kockázati tényezői az alábbiak: az ilyen típusú gyógyszerek hosszú távú szedése, kortikoszteroidok szedése, alkoholfogyasztás, nagyon legyengült immunrendszer, valamint a túlsúly.
Az oszteonekrózis jelei az alábbiak:
 - ízületi merevség,
 - ízületi fájdalom (különösen a csípő, térd és váll területén),
 - mozgási nehézségek.

→ Ha ezen tünetek bármelyikét észleli, forduljon kezelőorvosához.

A HIV-fertőzés kezelése során testtömeg-növekedés, vérlipid- és vércukorszint-emelkedés fordulhat elő. Ez részben összefügg a betegség kontrolljával és az életmóddal, és a vérlipidek esetén néha magukkal a HIV-gyógyszerekkel is. Kezelőorvosa ellenőrizni fogja ezeket a változásokat.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a tartályon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris?

- A készítmény hatóanyagai az emtricitabin, a rilpivirin és a tenofovir-alafenamid.
- Egyéb összetevők: kroszkarmellóz-nátrium, magnézium-sztearát, povidon (K-30), kukoricakeményítő, laktóz-monohidrát, polivinil-alkohol, kalcium-karbonát, makrogol (MW 3350), talkum és mikrokristályos cellulóz.

Milyen az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?

Fehér vagy törtfehér, kapszula alakú, mindkét oldalán domború, metszett élű, 15 mm × 7 mm méretű filmtabletta, melynek egyik oldalán „T7” szerepel, másik oldala üres.

Az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris 30 db és 90 db filmtablettát tartalmazó buborékcsomagolásban és 30 × 1 db és 30 × 1 db filmtablettát tartalmazó egységadagos buborékcsomagolásban kapható.

Az Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid Viatris 30 db és 90 db filmtablettát tartalmazó tartályban kapható. Minden tartály nedvességmegkötő szilikagél betétet tartalmaz, melyet a tabletták védelme érdekében a tartályban kell hagyni. A nedvességmegkötő szilikagél különálló tasakban vagy dobozkában van, lenyelni nem szabad.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Viatris Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15
DUBLIN
Írország

Gyártó

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

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

Viatris
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatris UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Viatris ApS
Tlf.: +45 28 11 69 32

Malta

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

Deutschland

Viatri Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti

Viatri OÜ
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Viatri Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

España

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

France

Viatri Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

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

Ireland

Viatri Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatri SIA
Tel: +371 676 055 80

Nederland

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

Norge

Viatri AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Viatri Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

Polska

Viatri Healthcare Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viatri Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

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

A betegájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.