

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris 200 mg/10 mg filmtabletta

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris 200 mg/25 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

200 mg/10 mg filmtabletta

200 mg emtricitabint és 10 mg tenofovir-alafenamidnak megfelelő tenofovir-alafenamid-monofumarátot tartalmaz tablettánként.

200 mg/250 mg filmtabletta

200 mg emtricitabint és 25 mg tenofovir-alafenamidnak megfelelő tenofovir-alafenamid-monofumarátot tartalmaz tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

200 mg/10 mg filmtabletta

Szürke, filmbevonatú, téglalap alakú, metszett élű, bikonvex tabletta (körülbelül 15 mm × 7 mm), melynek egyik oldalán „ET 1” felirat, a másik oldalán pedig V szerepel mélynyomással.

200 mg/25 mg filmtabletta

Kék, filmbevonatú, téglalap alakú, metszett élű, bikonvex tabletta (körülbelül 15 mm × 7 mm), melynek egyik oldalán „ET 2” felirat, a másik oldalán pedig V szerepel mélynyomással.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris 1-es típusú humán immundeficiencia vírussal (HIV-1) fertőzött felnőttek és serdülők (12 éves és idősebb, legalább 35 kg testtömegű) kezelésére javallott, más antiretrovirális szerekkel kombinációban (lásd 4.2 és 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A terápiát a HIV-fertőzés kezelésében gyakorlott orvosnak kell elkezdeni.

Adagolás

Az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris -t az 1. táblázatban foglaltak szerint kell alkalmazni.

1. táblázat: Az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris dózisa a HIV elleni terápia részeként alkalmazott harmadik szertől függően

Az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris dózisa	A HIV elleni terápia részeként alkalmazott harmadik szer (lásd 4.5 pont)
Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris 200/10 mg naponta egyszer	Atazanavir ritonavirral vagy kobicisztáttal Darunavir ritonavirral vagy kobicisztáttal ¹ Lopinavir ritonavirral
Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris 200/25 mg naponta egyszer	Dolutegravir, efavirenz, maravirok, nevirapin, rilpivirin, raltegravir

¹ Az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris 200/10 mg 800 mg darunavirral és 150 mg kobicisztáttal kombinációban, fix dóziskombinációjú tableta formájában történő alkalmazását korábban nem kezelt vizsgálati alanyoknál értékelték, lásd 5.1 pont.

Kihagyott dózisok

Ha a beteg a szokásos bevételi időponttól számított 18 órán belül elfelejti bevenni az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris dózist, a lehető leghamarabb vegye be azt, és folytassa a szokásos adagolást. Ha több mint 18 óra telt el az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris dózis kihagyása óta, a beteg ne vegye be a kihagyott dózist, hanem egyszerűen folytassa a szokásos adagolást.

Ha az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris bevitelét követő 1 órán belül a beteg hány, be kell vennie egy másik tablettát.

Idősek

Időseknél nem szükséges az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris dózisának módosítása (lásd 5.1 és 5.2 pont).

Vesekárosodás

Nem szükséges az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris dózisának módosítása a legalább 30 ml/perces becsült kreatinin-clearance-ű (CrCl) felnőtteknél és serdülőknél (12 éves és idősebb, legalább 35 kg testtömegű). Az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide 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 Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris dózisának módosítása a végstádiumú vesekárosodásban szenvedő, tartósan hemodializált felnőtteknél (becsült CrCl < 15 ml/perc), viszont ezeknél a betegeknél általában kerülni kell az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris alkalmazását. Az ő esetükben is alkalmazható az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris, ha a gyógyszer potenciális előnyei meghaladják a lehetséges kockázatokat (lásd 4.4 és 5.2 pont). A hemodialízis napjain az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris-t a hemodialízis-kezelés elvégzése után kell alkalmazni.

Az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris alkalmazása kerülendő azoknál a betegeknél, akiknél a becsült CrCl ≥ 15 ml/perc < 30 ml/perc közötti, illetve tartós hemodialízis-kezelésben nem részesülő betegeknél 15 ml/perc alatti CrCl esetén, mivel ezen betegpopulációk esetében az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris biztonságosságát még nem igazolták.

Nem állnak rendelkezésre adatok az ajánlott dózis tekintetében a 18 év alatti, végstádiumú vesekárosodásban szenvedő gyermekek és serdülők esetén.

Májkárosodás

Májkárosodásban szenvedő betegeknél nem szükséges az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris dózisának módosítása.

Gyermekek és serdülők

Az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris biztonságosságát és hatásosságát 12 évesnél fiatalabb vagy 35 kg-nál alacsonyabb testtömegű gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Oralis alkalmazásra.

Az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris tablettát naponta egyszer, étkezés közben vagy étkezések között kell bevenni (lásd 5.2 pont). A filmtablettát nem javasolt szétrágni vagy összetörni a keserű íze miatt.

Ha a beteg nem képes a tablettát egészben lenyelni, a tablettát félbe lehet vágni és a két felet egymás után bevenni, de ügyelni kell arra, hogy a beteg a teljes dózist azonnal vegye be.

4.3 Ellenjavallatok

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

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

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

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

Az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris biztonságosságát és hatásosságát HIV-1-gyel és hepatitis C-vírussal (HCV) egyidejűleg fertőzött betegeknél nem igazolták.

A tenofovir-alafenamid aktivitást mutat a hepatitis B vírus (HBV) ellen. Az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris-kezelés befejezése HIV-vel és HBV-vel egyidejűleg fertőzött betegek hepatitisének akut exacerbációjával járhat. A HIV-vel és HBV-vel egyidejűleg fertőzött betegek állapotát az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris-kezelés befejezése után klinikai és laboratóriumi vizsgálatok segítségével több hónapon át gondosan monitorozni kell.

Májkárosodás

Az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris biztonságosságát és hatásosságát jelentős májműködési zavarban szenvedő betegeknél nem igazolták (lásd 4.2 és 5.2 pont).

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

Testtömeg- és anyagcsere-paraméterek

Az antiretrovirális terápia során testtömeg-növekedés, vérlipid- és vércukorszint-emelkedés fordulhat elő. Ezek a változások részben összefügghetnek a betegség elfojtásával és az életmóddal. A lipidek esetén 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.

Mitokondriális diszfunkció *in utero* expozíciót követően

A nukleozid/nukleotid-analógok különböző mértékben befolyásolhatják a mitokondriális funkciót, ami a sztavudin, a didanozin és a 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. Ezek az esetek túlnyomórészt zidovudint tartalmazó kezelésekkel összefüggésben léptek fel. A legfontosabb jelentett mellékhatások haematologiai 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 minden olyan, *in utero* nukleozid/nukleotidanalóg-expozíciónak kitett gyermeknél figyelembe kell venni, akinél ismeretlen etiológiájú, súlyos klinikai tünetek, különösen neurológiai tünetek jelentkeznek. 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 betegeknél a CART megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunistá patogénekkel 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 gyulladásos tünetet ki kell vizsgálni, illetve szükség esetén kezelni kell.

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

Mutációkat hordozó HIV-1-gyel fertőzött betegek

Az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris alkalmazása kerülendő antivirális szerekkel korábban már kezelt olyan betegeknél, akiknél K65R mutációt hordozó HIV-1-fertőzés áll fenn (lásd 5.1 pont).

Hármas nukleozidterápia

Tenofovir-dizoproxil lamivudinnal és abakavirral, valamint lamivudinnal és didanozinnal, napi egyszer alkalmazandó terápia formájában történő kombinálásakor a virológiai hatástalanság és a korai stádiumban kialakuló rezisztencia magas arányáról számoltak be. Ezért ugyanez a probléma fordulhat elő, ha az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris-t egy harmadik nukleozidanalóggal együtt alkalmazzák.

Opportunistá fertőzések

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris-kezelést vagy bármilyen más antiretrovirális terápiát kapó betegeknél továbbra is fennáll az opportunistá fertőzések vagy a HIV-fertőzéssel járó 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 testtömeg-indexet), osteonecrosisos eseteket leginkább előrehaladott HIV-betegségben szenvedő és/vagy hosszútávú

CART-ban részesült betegeknél jelentettek. A betegeknek tanácsolni kell, hogy forduljanak orvoshoz, amennyiben ízületi fájdalmat, ízületi merevséget, illetve mozgási nehézséget érzelnek.

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

Végstádiumú vesekárosodásban szenvedő, tartósan hemodializált betegek

Az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris alkalmazását általában kerülni kell, de a végstádiumú vesekárosodásban szenvedő felnőtteknél (becsült CrCl <15 ml/perc) tartós hemodialízis esetén adható, ha a potenciális előnyök meghaladják a lehetséges kockázatokat (lásd 4.2 pont). Egy vizsgálatában, amely során emtricitabin + tenofovir-alafenamid és elvitegravir + kobicisztát kombinációban fix dózisú kombinált tablettát (E/C/F/TAF) alkalmaztak felnőtt, végstádiumú vesekárosodásban 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 betegeknél. Bár új biztonságossági aggály nem merült fel, a megnövekedett emtricitabin-expozíció lehetséges következményei bizonytalanok maradnak (lásd 4.8 és 5.2 pont).

Más gyógyszerekkel való egyidejű alkalmazás

Az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris együttes alkalmazása nem javasolt bizonyos antikonvulzív szerekkel (például karbamazepin, oxkarbazepin, fenobarbitál és fenitoin), antimikobakteriális szerekkel (például rifampicin, rifabutin, rifapentin), közösleges orbáncfűvel, valamint – az atazanavir, lopinavir és darunavir kivételével – HIV-proteáz-inhibitorokkal (PI) (lásd 4.5 pont).

Az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris-t nem szabad együtt adni tenofovir-alafenamidot, tenofovir-dizoproxilt, lamivudint, emtricitabint vagy adefovir-dipivoxilt tartalmazó gyógyszerekkel.

Segédanyagok

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

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

Az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris-t nem szabad együtt adni tenofovir-alafenamidot, tenofovir-dizoproxilt, emtricitabint, lamivudint vagy adefovir-dipivoxilt tartalmazó gyógyszerekkel.

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 olyan gyógyszerekkel, amelyek aktív tubularis szekréció útján választódnak ki, növelheti az emtricitabin és/vagy az együtt alkalmazott gyógyszer koncentrációját. A vesefunkciót csökkentő gyógyszerek emelhetik az emtricitabin koncentrációját.

Tenofovir-alafenamid

A tenofovir-alafenamidot a P-glikoprotein (P-gp) és az emlőrákrezisztencia-protein (*breast cancer resistance protein*, BCRP) szállítja. A P-gp és a BCRP aktivitását erősen befolyásoló gyógyszerek változásokat idézhetnek elő a tenofovir-alafenamid felszívódásában. A P-gp aktivitását indukáló gyógyszerek (például rifampicin, rifabutin, karbamazepin, fenobarbitál) várhatóan csökkentik a tenofovir-alafenamid felszívódását, ami a tenofovir-alafenamid csökkent plazmakoncentrációját eredményezheti, ezáltal az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide terápiás hatásának megszűnéséhez és rezisztencia kialakulásához vezethet. Az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide és a P-gp és BCRP aktivitását gátló egyéb gyógyszerek (például kobicisztát, ritonavir, ciklosporin) együttes 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. *In vivo* a CYP3A enzimnek sem inhibitora vagy induktora. A tenofovir-alafenamid *in vitro* az OATP1B1 és OATP1B3 szubsztrátja. Az OATP1B1 és OATP1B3 aktivitása befolyásolhatja a tenofovir-alafenamid eloszlását a szervezetben.

Egyéb interakciók

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

Az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide, valamint a vele esetlegesen együttesen alkalmazott gyógyszerek összetevői között fellépő interakciók a 2. táblázatban kerülnek felsorolásra (az emelkedést „↑”, a csökkenést „↓”, a változatlan állapotot „↔” jelzi). Az ismertetett interakciók az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide-dal vagy az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide összetevőinek önállóan és/vagy kombinációban történt alkalmazásával végzett vizsgálatokon, illetve az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide alkalmazása mellett potenciálisan előforduló gyógyszerkölsönhatásokon alapulnak.

2. táblázat: Az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatriis egyes összetevői és egyéb gyógyszerek közötti interakciók

Gyógyszerek terápiás terület szerinti felsorolása ¹	A gyógyszer szintekre gyakorolt hatások. Az AUC-, C _{max} - és C _{min} ² -értékekben bekövetkezett átlagos százalékos változás	Az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatriis-szal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
FERTŐZÉSELLENES SZEREK		
Antifungális szerek		
Ketokonazol Itrakonazol	Az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatriis egyik összetevőjével sem vizsgálták az interakciót. Az erős P-gp-inhibitor ketokonazollal vagy itrakonazollal együtt történő alkalmazás várhatóan növeli a tenofovir-alafenamid plazmakoncentrációját.	Az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatriis ajánlott dózisa naponta egyszer 200/10 mg.
Flukonazol Iszavukonazol	Az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatriis egyik összetevőjével sem vizsgálták az interakciót. A flukonazollal vagy iszavukonazollal együtt történő alkalmazás növelheti a tenofovir-alafenamid plazmakoncentrációját.	Az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatriis dózisát az egyidejűleg alkalmazott antiretrovirális szertől függően kell meghatározni (lásd 4.2 pont).

Gyógyszerek terápiás terület szerinti felsorolása ¹	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások. Az AUC-, C _{max} - és C _{min} ² -értékekben bekövetkezett átlagos százalékos változás	Az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris-szal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Antimikobakteriális szerek		
Rifabutin Rifampicin Rifapentin	Az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris egyik összetevőjével sem vizsgálták az interakciót. A rifampicinnel, rifabutinnal, illetve rifapentinnel – melyek mindegyike P-gp-induktor – együtt történő alkalmazás csökkentheti a tenofovir-alafenamid plazmakoncentrációját, ami a terápiás hatás megszűnéséhez és rezisztencia kialakulásához vezethet.	Az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris és a rifabutin, rifampicin vagy rifapentin együttes alkalmazása nem javasolt.
Hepatitis C-vírus elleni gyógyszerek		
Ledipasvir (naponta egyszer 90 mg)/ sofoszbuvir (naponta egyszer 400 mg), emtricitabin (naponta egyszer 200 mg)/ tenofovir-alafenamid (naponta egyszer 10 mg) ³	Ledipasvir: AUC: ↑ 79% C_{max}: ↑ 65% C_{min}: ↑ 93% Szofoszbuvir: AUC: ↑ 47% C_{max}: ↑ 29% GS-331007 szofoszbuvir metabolit: AUC: ↑ 48% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 66% Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir-alafenamid: AUC: ↔ C_{max}: ↔	Nem szükséges a ledipasvir vagy szofoszbuvir dózisának módosítása. Az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris dózisát az egyidejűleg alkalmazott antiretrovirális szertől függően kell meghatározni (lásd 4.2 pont).
Ledipasvir (naponta egyszer 90 mg)/ sofoszbuvir (naponta egyszer 400 mg), emtricitabin (naponta egyszer 200 mg)/ tenofovir-alafenamid (naponta egyszer 25 mg) ⁴	Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Szofoszbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007 szofoszbuvir metabolit: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir-alafenamid: AUC: ↑ 32% C_{max}: ↔	Nem szükséges a ledipasvir vagy a szofoszbuvir dózisának módosítása. Az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris dózisát az egyidejűleg alkalmazott antiretrovirális szertől függően kell meghatározni (lásd 4.2 pont).

Gyógyszerek terápiás terület szerinti felsorolása ¹	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások. Az AUC-, C _{max} - és C _{min} ² -értékekben bekövetkezett átlagos százalékos változás	Az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris-szal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Szofoszbuvir (400 mg naponta egyszer)/ velpataszvir (100 mg naponta egyszer), emtricitabin (200 mg naponta egyszer)/ tenofovir-alafenamid (10 mg naponta egyszer) ³	Szofoszbuvir: AUC: ↑ 37% C_{max}: ↔ Szofoszbuvir metabolit GS-331007: AUC: ↑ 48% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 58% Velpataszvir: AUC: ↑ 50% C_{max}: ↑ 30% C_{min}: ↑ 60% Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir-alafenamid: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 20%	Nem szükséges a szofoszbuvir, az avelpataszvir vagy a voxilaprevir dózisének módosítása. Az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris dózisát az egyidejűleg alkalmazott antiretrovirális szertől függően kell meghatározni (lásd 4.2 pont).
Szofoszbuvir/velpataszvir/Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+ 100 mg naponta egyszer) ⁷ / emtricitabin (200 mg naponta egyszer)/ tenofovir-alafenamid (10 mg naponta egyszer) ³	Szofoszbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 27% Szofoszbuvir metabolit GS-331007: AUC: ↑ 43% C_{max}: ↔ Velpataszvir: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 46% C_{max}: ↔ Voxilaprevir: AUC: ↑ 171% C_{min}: ↑ 350% C_{max}: ↑ 92% Emtricitabin: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovir-alafenamid: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 21%	

Gyógyszerek terápiás terület szerinti felsorolása ¹	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások. Az AUC-, C _{max} - és C _{min} ² -értékekben bekövetkezett átlagos százalékos változás	Az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris-szal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg naponta egyszer) ⁷ /emtricitabin (200 mg naponta egyszer)/tenofovir-alafenamid (25 mg naponta egyszer) ⁴	Szofoszbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Szofoszbuvir metabolit GS-331007: AUC: ↔ C_{min}: ↔ Velpataszvir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Voxilaprevir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovir-alafenamid: AUC: ↑ 52% C_{max}: ↑ 32%	Nem szükséges a szofoszbuvir, a velpataszvir vagy a voxilaprevir dózisának módosítása. Az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris dózisát az egyidejűleg alkalmazott antiretrovirális szertől függően kell meghatározni (lásd 4.2 pont).

ANTIRETROVIRÁLIS SZEREK

HIV-proteázgátlók

Atazanavir/kobicisztát (naponta egyszer 300 mg/150 mg), tenofovir-alafenamid (10 mg)	Tenofovir-alafenamid: AUC: ↑ 75% C_{max}: ↑ 80% Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris ajánlott dózisa naponta egyszer 200/10 mg.
Atazanavir/ritonavir (naponta egyszer 300/100 mg), tenofovir-alafenamid (10 mg)	Tenofovir-alafenamid: AUC: ↑ 91% C_{max}: ↑ 77% Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris ajánlott dózisa naponta egyszer 200/10 mg.
Darunavir/kobicisztát (naponta egyszer 800/150 mg), tenofovir-alafenamid (naponta egyszer 25 mg) ⁵	Tenofovir-alafenamid: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 224% C_{max}: ↑ 216% C_{min}: ↑ 221% Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris ajánlott dózisa naponta egyszer 200/10 mg.

Gyógyszerek terápiás terület szerinti felsorolása ¹	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások. Az AUC-, C _{max} - és C _{min} ² -értékekben bekövetkezett átlagos százalékos változás	Az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris-szal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Darunavir/ritonavir (naponta egyszer 800/100 mg), tenofovir-alafenamid (naponta egyszer 10 mg)	Tenofovir-alafenamid: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 105% C _{max} : ↑ 142% Darunavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris ajánlott dózisa naponta egyszer 200/10 mg.
Lopinavir/ritonavir (naponta egyszer 800/200 mg), tenofovir-alafenamid (naponta egyszer 10 mg)	Tenofovir-alafenamid: AUC: ↑ 47% C _{max} : ↑ 119% Lopinavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris ajánlott dózisa naponta egyszer 200/10 mg.
Tipranavir/ritonavir	Az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide egyik összetevőjével sem vizsgálták az interakciót. A tipranavir/ritonavir a P-gp indukálását eredményezi. A tenofovir-alafenamid-expozíció várhatóan csökkenni fog, amennyiben tipranavir/ritonavir-kombinációt alkalmaznak az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide-del együtt.	Az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris-szal együtt történő alkalmazás nem javasolt.
Egyéb proteázgátlók	A hatás nem ismert.	Nem állnak rendelkezésre olyan adatok, amelyek alapján javaslatot lehetne tenni az egyéb proteázgátlókkal történő együttes adagolásra.
Egyéb HIV elleni antiretrovirális szerek		
Dolutegravir (naponta egyszer 50 mg), tenofovir-alafenamid (naponta egyszer 10 mg) ³	Tenofovir-alafenamid: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Dolutegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris ajánlott dózisa naponta egyszer 200/25 mg.
Rilpivirin (naponta egyszer 25 mg), tenofovir-alafenamid (naponta egyszer 25 mg)	Tenofovir-alafenamid: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris ajánlott dózisa naponta egyszer 200/25 mg.

Gyógyszerek terápiás terület szerinti felsorolása ¹	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások. Az AUC-, C _{max} - és C _{min} ² -értékekben bekövetkezett átlagos százalékos változás	Az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris-szal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Efavirenz (naponta egyszer 600 mg), tenofovir-alafenamid (naponta egyszer 40 mg) ⁴	Tenofovir-alafenamid: AUC: ↓ 14% C _{max} : ↓ 22%	Az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris ajánlott dózisa naponta egyszer 200/25 mg.
Maravirok Nevirapin Raltegravir	Az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide egyik összetevőjével sem vizsgálták az interakciót. Nem várható, hogy a maravirok, a nevirapin vagy a raltegravir befolyásolná a tenofovir-alafenamid-expozíciót, és a maravirok, a nevirapin vagy a raltegravir szempontjából jelentős metabolikus vagy eliminációs anyagszereutak befolyásolása sem várható.	Az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris ajánlott dózisa naponta egyszer 200/25 mg.
ANTI-KONVULZÍV SZEREK		
Oxkarbazepin Fenobarbitál Fenitoin	Az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide egyik összetevőjével sem vizsgálták az interakciót. Az oxkarbazepinnel, fenobarbitállal vagy fenitoinnal – melyek mindegyike P-gp-induktor – együtt történő alkalmazás csökkentheti a tenofovir-alafenamid plazmakoncentrációját, ami a terápiás hatás megszűnéséhez és rezisztencia kialakulásához vezethet.	Az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris és oxkarbazepin, fenobarbitál vagy fenitoin együttes alkalmazása nem javasolt.
Karbamazepin (100 mg-ról naponta kétszer 300 mg-ra feltitálva), emtricitabin/tenofovir-alafenamid (naponta egyszer 200 mg/25 mg) ^{5,6}	Tenofovir-alafenamid: AUC: ↓ 55% C _{max} : ↓ 57% A P-gp-induktor karbazepinnel együtt történő alkalmazás csökkenti a tenofovir-alafenamid plazmakoncentrációját, ami a terápiás hatás megszűnéséhez és rezisztencia kialakulásához vezethet.	Az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris és a karbamazepin együttes alkalmazása nem javasolt.
ANTIDEPRESSZÁNSOK		
Szertralin (naponta egyszer 50 mg), tenofovir-alafenamid (naponta egyszer 10 mg) ³	Tenofovir-alafenamid: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Szertralin: AUC: ↑ 9% C _{max} : ↑ 14%	Nem szükséges a szertralin dózisának módosítása. Az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris dózisát az egyidejűleg alkalmazott antiretrovirális szertől függően kell meghatározni (lásd 4.2 pont).
GYÓGYNÖVÉNYKÉSZÍTMÉNYEK		
Közönséges orbáncfű (<i>Hypericum perforatum</i>)	Az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris egyik összetevőjével sem vizsgálták az interakciót. A P-gp-induktor közönséges orbáncfűvel együtt történő alkalmazás csökkentheti a tenofovir-alafenamid plazmakoncentrációját, ami a terápiás hatás megszűnéséhez és rezisztencia kialakulásához vezethet.	Az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris közönséges orbáncfűvel együtt történő alkalmazása nem javasolt.

Gyógyszerek terápiás terület szerinti felsorolása ¹	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások. Az AUC-, C _{max} - és C _{min} ² -értékekben bekövetkezett átlagos százalékos változás	Az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris-szal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
IMMUNSZUPPRESSZÍV SZEREK		
Ciklosporin	Az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris egyik összetevőjével sem vizsgálták az interakciót. Az erős P-gp-inhibitor ciklosporinnal együtt történő alkalmazás várhatóan növeli a tenofovir-alafenamid plazmakoncentrációját.	Az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris ajánlott dózisa naponta egyszer 200/10 mg.
ORÁLIS FOGAMZÁSGÁTLÓK		
Norgesztimát (0,180/0,215/0,250 mg naponta egyszer)/etinil-ösztadiol (0,025 mg naponta egyszer), emtricitabin/tenofovir-alafenamid (200/25 mg naponta egyszer) ⁵	Norelgesztromin: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Norgesztrel: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Etinil-ösztadiol: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	Nem szükséges a norgesztimát/etinil-ösztadiol dózisának módosítása. Az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris dózisát az egyidejűleg alkalmazott antiretrovirális szertől függően kell meghatározni (lásd 4.2 pont).
NYUGTATÓK/ALTATÓK		
Per os alkalmazott midazolám (2,5 mg egyszeri dózis), tenofovir-alafenamid (naponta egyszer 25 mg)	Midazolám: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Nem szükséges a midazolám dózisának módosítása. Az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris dózisát az egyidejűleg alkalmazott antiretrovirális szertől függően kell meghatározni (lásd 4.2 pont).
Intravénásan alkalmazott midazolám (1 mg egyszeri dózis), tenofovir-alafenamid (naponta egyszer 25 mg)	Midazolám: AUC: ↔ C _{max} : ↔	

¹ Ahol meg vannak adva a dózisok, ott ezek a klinikai gyógyszerköcsönhatás vizsgálatokból származó dózisok.

² Ha gyógyszerköcsönhatás vizsgálatokból rendelkezésre állnak adatok.

³ Elvitegravir/kobicisztát/emtricitabin/tenofovir-alafenamid fix dóziskombinációjú tablettával végzett vizsgálat.

⁴ Emtricitabin/rilpivirin/emtricitabin/tenofovir-alafenamid fix dóziskombinációjú tablettával végzett vizsgálat.

⁵ Emtricitabine/Tenofovir alafenamide-dal végzett vizsgálat.

⁶ Ebben a vizsgálatban az emtricitabin/tenofovir-alafenamid bevétele étkezés közben történt.

⁷ További 100 mg voxilaprevirrel lefolytatott vizsgálat HCV-fertőzésben szenvedő betegek várható voxilaprevir-expozíciójának eléréséhez.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Terhes nőkre vonatkozóan nem állnak rendelkezésre az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide-dal vagy annak összetevőivel végzett megfelelő és jól kontrollált vizsgálatok. A tenofovir-alafenamid terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ vagy korlátozott mennyiségű információ (kevesebb mint 300 terhességi vizsgálati eredmény) áll rendelkezésre. Azonban terhes nőknél történő vizsgálat eredményeként rendelkezésre álló nagy mennyiségű adat (több mint 1000, a gyógyszerrel kezelt terhes nőtől származó terhességi eredmény) azt mutatja, hogy az emtricitabin alkalmazása nem okoz malformációt vagy föto- / neonatális toxicitást.

Állatokkal végzett vizsgálatok nem igazoltak közvetlen vagy közvetett káros hatásokat az emtricitabin esetében a termékenységi paraméterek, a terhesség, főtális fejlődés, szülés vagy posztnatális fejlődés tekintetében. A tenofovir-alafenamiddal végzett állatkísérletek a termékenységi paraméterekre, terhességre vagy főtális fejlődésre gyakorolt káros hatásra utaló bizonyítékot nem mutattak (lásd 5.3 pont).

Az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris terhesség alatt csak akkor alkalmazható, ha a lehetséges előny felülmúlja a magzatra nézve fennálló potenciális kockázatot.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a tenofovir-alafenamid kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Kimutatták, hogy az emtricitabin kiválasztódik a humán anyatejbe. Állatkísérletekben igazolták, hogy a tenofovir kiválasztódik az anyatejbe.

Az emtricitabin és a tenofovir újszülött gyermekekre/csecsemőre gyakorolt hatásának megítéléséhez elégtelen mennyiségű információ áll rendelkezésre. Ezért az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris alkalmazása nem javallt a szoptatás alatt.

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 Emtricitabine/Tenofovir alafenamide emberben történő alkalmazásából származó adatok. Állatkísérletek során az emtricitabin vagy a tenofovir-alafenamid nem gyakorolt hatást a párosodásra vagy a termékenységi paraméterekre (lásd 5.3 pont).

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

Az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris kismértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide-kezelés során szédülés kialakulásáról számoltak be.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A mellékhatások kiértékelése valamennyi II. és III. fázisú vizsgálatból és a forgalomba hozatalt követő tapasztalatokból származó biztonságossági adatokon alapul, melyek keretében HIV-fertőzött betegek kaptak emtricitabint és tenofovir-alafenamidot tartalmazó gyógyszereket. A klinikai vizsgálatokban, melyeket olyan, korábban nem kezelt felnőtt betegek bevonásával végeztek, akik elvitegravirral és kobicisztáttal együtt adott emtricitabint és tenofovir-alafenamidot kaptak, 150 mg elvitegravir/150 mg kobicisztát /200 mg emtricitabin /10 mg tenofovir-alafenamid (fumarát formájában) (E/C/F/TAF) fix dóziskombinációjú tabletták formájában 144 hétig, a leggyakrabban jelentett mellékhatások a hasmenés (7%), hányinger (11%) és a fejfájás (6%) voltak.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A 3. táblázatban szereplő mellékhatások szervrendszer és gyakoriság szerint vannak felsorolva. A gyakoriságok meghatározása a következő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$) és nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$).

3. táblázat: A mellékhatások táblázatos felsorolása¹

Gyakoriság	Mellékhatás
<i>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</i>	
Nem gyakori:	anaemia ²
<i>Pszichiátriai kórképek</i>	
Gyakori:	szokatlan álmok
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek</i>	
Gyakori:	fejfájás, szédülés
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i>	
Nagyon gyakori:	hányinger
Gyakori:	hasmenés, hányás, hasi fájdalom, flatulencia
Nem gyakori:	dyspepsia
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</i>	
Gyakori:	kiütés
Nem gyakori:	angiooedema ^{3, 4} , pruritus, urticaria ⁴
<i>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</i>	
Nem gyakori:	arthralgia
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</i>	
Gyakori:	fáradtság

¹ Az angiooedema, az anaemia és az urticaria kivételével (lásd 2., 3. és 4. lábjegyzet) az összes mellékhatást az F/TAF tartalmú készítmények klinikai vizsgálataiban észlelték. A gyakoriságokat 866, korábban nem kezelt felnőtt beteggel végzett III. fázisú E/C/F/TAF klinikai vizsgálatok 144 heti kezelési adatai alapján határozták meg (GS-US-292-0104 és GS-US-292-0111).

² Ezt a mellékhatást az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatrix esetében nem észlelték az F/TAF tartalmú készítményekkel végzett klinikai vizsgálatokban, de a klinikai vizsgálatok, illetve a forgalomba hozatal követően szerzett tapasztalatok során azonosították az emtricitabin esetében, más antiretrovirális hatóanyagokkal együtt alkalmazva.

³ Ezt a mellékhatást az emtricitabint tartalmazó készítmények esetében a forgalomba hozatal követő *surveillance* során azonosították.

⁴ Ezt a mellékhatást a tenofovir-alafenamidot tartalmazó készítmények esetében a forgalomba hozatal követő *surveillance* során azonosították.

Egyes kiválasztott mellékhatások ismertetése

Immunreaktívációs szindróma

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

Osteonecrosis

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

Változások a lipidszintek laboratóriumi eredményeiben

Előzőleg kezelésben nem részesült betegekkel végzett vizsgálatokban a 144. héten mind a tenofovir-alafenamid, mind a tenofovir-dizoproxil-fumarát tartalmú terápiában részesülő kezelési csoportban a kiindulási szintekhez képest az éhgyomri lipidparaméterek, vagyis az összkoleszterinszint, a direkt alacsony sűrűségű lipoprotein- (LDL) és a magas sűrűségű lipoprotein- (HDL) koleszterinszint és a trigliceridszint növekedését figyelték meg. A kiindulási értékhez képest a 144. hétre bekövetkezett medián emelkedés ezeknél a paramétereknél nagyobb mértékű volt az E/C/F/TAF-csoportban, mint a 150 mg elvitegravir /150 mg kobicisztát /200 mg emtricitabin /245 mg tenofovir-dizoproxil (fumarát formájában) (E/C/F/TDF) csoportban (az éhgyomri

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 kiindulási értékhez képest a 144. hétre bekövetkezett medián (Q1, Q3) változás 0,2 (–0,3; 0,7) volt az E/C/F/TAF-csoportban és 0,1 (–0,4; 0,6) az E/C/F/TDF-csoportban (a kezelési csoportok között tapasztalt különbség p-értéke = 0,006).

Egy virológiailag szuppresszált betegekkel végzett vizsgálatban, ahol a betegeket emtricitabinról/tenofovir-dizoproxil-fumarátról Emtricitabine/Tenofovir alafenamide-ra állították át, miközben fenntartották a harmadik antiretrovirális szer alkalmazását (GS-US-311-1089 vizsgálat), az éhgyomri lipidparaméterek – összkoleszterinszint, direkt LDL-koleszterinszint és trigliceridszint – emelkedését figyelték meg a kiindulási szinthez képest az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide-karon, az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-fumarát-karon tapasztalt kismértékű változáshoz képest (a csoportok között a kiindulási értékhez képest tapasztalt különbség p-értéke < 0,009). A 96. hétre kismértékű volt a kiindulási értékhez viszonyított, a medián éhgyomri HDL-koleszterin- és glükózértékben, illetve az éhgyomri összkoleszterin és HDL-koleszterin arányban bekövetkezett változás mindkét kezelési karon. A változások egyikét sem tartották klinikailag relevánsnak.

Egy virológiailag szuppresszált felnőtt betegekkel végzett vizsgálatban, ahol a betegeket abakavir/lamivudinról Emtricitabine/Tenofovir alafenamide-ra állították át, miközben fenntartották a harmadik antiretrovirális szer alkalmazását (GS-US-311-1717 vizsgálat), csak minimális változást tapasztaltak a lipidparaméterekben.

Anyagcsere-paraméterek

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

Gyermekek és serdülők

Az emtricitabin és a tenofovir-alafenamid biztonságosságát 48 héten át, egy nyílt elrendezésű klinikai vizsgálatban (GS-US-292-0106) értékelték, melynek során HIV-1-fertőzött, korábban nem kezelt, 12–< 18 év közötti gyermekgyógyászati betegek kaptak emtricitabint és tenofovir-alafenamidot elvitegravirral és kobicisztáttal kombinációban, fix dóziskombinációjú tablettá formájában. Ötven, 12 évesnél idősebb gyermekeknél és serdülőkorú betegnél az elvitegravirral és kobicisztáttal együtt adott emtricitabin és tenofovir-alafenamid biztonságossági profilja hasonló volt, mint felnőtteknél (lásd 5.1 pont).

Egyéb különleges betegcsoportok

Vesekárosodásban szenvedő betegek

Az emtricitabin és a tenofovir-alafenamid biztonságosságát 144 héten át, egy nyílt elrendezésű klinikai vizsgálatban (GS-US-292-0112) értékelték, melynek során 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 kapott emtricitabint és tenofovir-alafenamidot elvitegravirral és kobicisztáttal kombinációban, fix dóziskombinációjú tablettá formájában. Enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél a biztonságossági profil hasonló volt a normális veseműködésű betegeknél tapasztaltnak (lásd 5.1 pont).

Az emtricitabin és a 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 vesekárosodásban (eGFR_{CG} < 15 ml/perc) szenvedő, tartósan hemodializált beteg emtricitabint és tenofovir-alafenamidot kapott elvitegravirral és kobicisztáttal kombinációban, fix dózisú kombinációs tablettá formájában. Az emtricitabin és a tenofovir-alafenamid biztonságossági profilja a végstádiumú vesekárosodásban szenvedő, tartóshemodialízis-kezelésben részesülő betegek esetében hasonló volt a normál vesefunkcióval rendelkező betegeknél tapasztaltakhoz (lásd 5.1 pont). Az emtricitabint és a tenofovir-alafenamidot kapó, tartósan hemodializált, végstádiumú vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem merült fel új biztonságossági

aggály az elvitegravir és a kobicisztát kombinációjú fix dózisú kombinált tabletta esetében (lásd 5.2 pont).

Egyidejű HIV- és HBV-fertőzésben szenvedő betegek

Az elvitegravirral és kobicisztáttal kombinációban, fix dóziskombinációjú tabletta formájában (elvitegravir/kobicisztát/emtricitabin/tenofovir-alafenamid [E/C/F/TAF]) alkalmazott emtricitabin és tenofovir-alafenamid biztonságosságát 72, egyidejű HIV/HBV-fertőzésben szenvedő, HIV elleni kezelésben részesülő betegnél értékelték egy nyílt elrendezésű klinikai vizsgálatban (GS-US-292-1249) a 48. hétig, melyben a betegeket más antiretrovirális kezeléstről (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 tabletta formájában, elvitegravirral és kobicisztáttal együtt adott emtricitabin és tenofovir-alafenamid biztonságossági profilja egyidejű HIV/HBV-fertőzésben szenvedő betegeknél hasonló volt a csak HIV-1-infekcióban szenvedő betegeknél tapasztalthoz (lásd 4.4 pont).

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). Az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatrix túladagolásának kezelése általános szupportív intézkedésekből áll, amelybe beletartozik az élettani paraméterek monitorozása, valamint a beteg klinikai állapotának megfigyelése.

Az emtricitabin eltávolítható hemodialízis útján; az emtricitabin-dózis bevitelét követő 1,5 órán belül megkezdett, és 3 órán át tartó dialízis az emtricitabin-dózis 30%-át távolítja el. A tenofovir hatékonyan eltávolítható hemodialízissel, az extrakciós koefficiens megközelítőleg 54%. Nem ismert, hogy az emtricitabin vagy a tenofovir eltávolítható-e peritoneális dialízis útján.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: szisztémás vírusellenes szer; a HIV-fertőzés kezelésére szolgáló antivirális szerek, kombinációk. ATC kód: J05AR17.

Hatásmechanizmus

Az emtricitabin 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 gátolja a HIV replikációját oly módon, hogy a HIV reverz transzkriptáz (RT) beépíti a vírus dezoxiribonukleinsavába (DNS), ami a DNS-lánc terminációját eredményezi. Az emtricitabin aktivitást mutat a HIV-1, HIV-2 és HBV vírussal szemben.

A tenofovir-alafenamid egy nukleotid reverz transzkriptáz inhibitor (NtRTI) és a tenofovir (2'-deoxiadenozin-monofoszfát-analóg) foszfonamidát *prodrug*-ja. A tenofovir-alafenamid bejut a sejtekbe, és 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 sejtjeiben (PBMCS, *peripheral blood mononuclear cells*) vagy a HIV célsejtjeiben – beleértve a lymphocytákat és a

macrophágokat is – történő koncentrációja terén. Az intracelluláris tenofovir ezt követően a farmakológiai aktív tenofovir-difoszfát metabolitá válik, amely a HIV replikációját oly módon gátolja, hogy a HIV RT beépíti a vírus DNS-ébe, ami a DNS-lánc terminációját eredményezi.

A tenofovir aktivitást mutat a HIV-1-gyel, HIV-2-vel és HBV-vel szemben.

In vitro antivirális hatás

Az emtricitabin és a tenofovir-alafenamid sejtkultúrában szinergista antivirális hatást mutattak. Egyéb antiretrovirális szerekkel kombinációban alkalmazva nem figyeltek meg antagonizmust az emtricitabin vagy a tenofovir-alafenamid esetében.

Az emtricitabin antivirális aktivitását laboratóriumi és klinikai HIV-1 izolátumokkal szemben lymphoblastoid sejtvonalakon, a MAGI CCR5 sejtvonalon és a vér perifériás mononuclearis sejtjein vizsgálták. Az emtricitabin 50%-os effektív koncentráció (EC_{50}) értékei a 0,0013-0,64 μ M tartományban voltak. Az emtricitabin sejtkultúrában a HIV-1 A, B, C, D, E, F és G kládok ellen mutatott antivirális aktivitást (az EC_{50} -értékek 0,007 és 0,075 μ M között voltak), és törzsspecifikus aktivitást mutatott a HIV-2 ellen (EC_{50} -értékek 0,007 és 1,5 μ M között).

A tenofovir-alafenamid antivirális aktivitását laboratóriumi és B altípusú HIV-1 klinikai izolátumokkal szemben lymphoblastoid sejtvonalakon, PBMC-kben, elsődleges monocita/makrofág sejteken és CD4+ T-lymphocytákon 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

In vitro

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

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

Korábban nem kezelt betegek

Egy összevont elemzésben genotipizálást végeztek minden olyan, antiretrovirális szerekkel korábban nem kezelt, a GS-US-292-0104 és GS-US-292-0111 III. fázisú vizsgálatokban fix dóziskombinációjú tabletta formájában, elvitegravirral és kobicisztáttal együtt adott emtricitabin és tenofovir-alafenamid (10 mg) terápiával kezelt beteg plazmájából származó HIV-1 izolátumokon, akiknél a virológiai válasz hiányának megállapításakor, a 144. héten vagy a kezelés idő előtti felfüggesztésekor a HIV-1 RNS kópiaszám elérte vagy meghaladta a 400 kópia/ml-t. A 144. hétig az emtricitabinnal, tenofovir-alafenamiddal vagy elvitegravirral szembeni rezisztenciával járó, egy vagy több elsődleges mutáció kialakulását figyelték meg a vizsgálat megkezdésekor értékelhető genotípus adatokkal rendelkező 22 beteg közül 12 beteg HIV-1 izolátumaiban (866 beteg közül 12-nél [1,4%]) és az E/C/F/TAF-kezelés sikertelenségének megállapításakor nyert izolátumpárok alapján, míg az E/C/F/TDF kezelési csoportban a kezelés sikertelenségének megállapításakor értékelhető genotípus adatokkal rendelkező betegektől nyert 20 izolátum közül 12 esetben (867 beteg közül 12-nél [1,4%]). Az E/C/F/TAF-csoportban a következő mutációk jelentek meg: 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. Az E/C/F/TDF-csoportban az attól a 12 betegtől származó HIV-1 izolátumban, akiknél rezisztencia fejlődött ki, a következő mutációk jelentek meg: M184V/I (n = 9), K65R/N (n = 4) és L210W (n = 1) a RT-ban, valamint E92Q/V (n = 4) és Q148R (n = 2) és N155H (n = 3) az integrázban. Mindkét kezelési csoportban a legtöbb olyan HIV-1 izolátumban, amelyek olyan betegektől származtak,

akiknél elvitegravirral szembeni rezisztenciát eredményező mutációk alakultak ki az integrázban, az emtricitabinnal szembeni rezisztencia-mutációk is jelentkeztek a RT-ban.

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 elvitegravirral és kobicisztáttal kombinációban, fix dóziskombinációjú tabletta formájában alkalmazott emtricitabin és tenofovir-alafenamid (E/C/F/TAF) kezelést kaptak 48 héten át (GS-US-292-1249, n = 72), 2 betegnél vált indokolttá a rezisztenciaanalízis elvégzése. A 2 beteg esetében a HIV-1- és HBV-vírusokban nem azonosítottak aminosav szubsztitúciót az E/C/F/TAF bármely összetevőjével szemben mutatott rezisztenciával összefüggésben.

Keresztrezisztencia HIV-1-fertőzött, korábban nem kezelt vagy virológiai szuppressziót mutató betegeknél

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

A K65R és K70E mutációk csökkent érzékenységet eredményeznek az abakavirral, didanozinnal, lamivudinnal, emtricitabinnal és tenofovirral szemben, viszont megőrzik az érzékenységet a zidovudinnal szemben.

A T69S dupla inszerciós mutációt vagy a K65R mutációt magában foglaló Q151M mutációs komplexet hordozó multinukleozid-rezisztens HIV-1 csökkent érzékenységet mutatott a tenofovir-alafenamiddal szemben.

Klinikai adatok

Az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide-dal hatásossági és biztonságossági vizsgálatokat korábban nem kezelt betegeknél nem végeztek.

Az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide klinikai hatásosságát olyan vizsgálatok során igazolták, amelyeket elvitegravirral és kobicisztáttal együtt, fix dóziskombinációjú E/C/F/TAF tabletta formájában alkalmazott emtricitabinnal és tenofovir-alafenamiddal végeztek.

HIV-1-fertőzött, korábban nem kezelt betegek

A GS-US-292-0104 és GS-US-292-0111 vizsgálatban 1:1 arányban randomizálták a betegeket 200 mg emtricitabin és 10 mg tenofovir-alafenamid naponta egyszeri (n = 866) vagy 200 mg emtricitabin + 245 mg tenofovir-dizoproxil (fumarát formájában) (n = 867) naponta egyszeri alkalmazására, mindkettőt 150 mg elvitegravirral + 150 mg kobicisztáttal együtt, fix dóziskombinációjú tabletta formájában adva. Az átlagéletkor 36 év volt (tartomány: 18-76); 85% volt férfi, 57% fehérbőrű, 25% feketebőrű és 10% ázsiai. A betegek 19%-a volt hispán/latin-amerikai származású. 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 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+ sejtszám.

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 százalékban kifejezett különbség 4.2% volt (95% CI: 0.6% – 7.8%). A 48. és a 144. héten kapott összesített kezelési eredmények a 4. táblázatban láthatók.

4. táblázat: A GS-US-292-0104 és GS-US-292-0111 vizsgálatok összesített virológiai eredményei a 48. és a 144. héten^{a,b}

	48. hét		144. hét	
	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF ^c (n = 867)	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)
HIV-1 RNS < 50 kópia/ml	92%	90%	84%	80%
Kezelési különbség	2,0% (95%-os CI: -0,7%-tól 4,7%-ig)		4,2% (95%-os CI: 0,6%–7,8%)	
HIV-1 RNS ≥ 50 kópia/ml^c	4%	4%	5%	4%
A 48. vagy a 144. heti ablakperiódusban nincs virológiai adat	4%	6%	11%	16%
Nemkívánatos esemény vagy elhalálozás miatt abbahagyta a vizsgálati gyógyszer szedését ^d	1%	2%	1%	3%
Egyéb ok miatt abbahagyta a vizsgálati gyógyszer szedését, és az utolsó meglévő HIV-1 RNS eredmény < 50 kópia/ml ^c	2%	4%	9%	11%
Nincs adat az ablakperiódusban, de szedi a vizsgálati gyógyszert	1%	<1%	1%	1%
Az 50 kópia/ml alatti HIV-1 RNS-szinttel rendelkező betegek aránya (%) alcsoportonként				
Az 50 kópia/ml alatti HIV-1 RNS-szinttel rendelkező betegek aránya (%) alcsoportonként				
Életkor				
< 50 év	716/777 (92%)	680/753 (90%)	647/777 (83%)	602/753 (80%)
≥ 50 év	84/89 (94%)	104/114 (91%)	82/89 (92%)	92/114 (81%)
Nem				
Férfi	674/733 (92%)	673/740 (91%)	616/733 (84%)	603/740 (81%)
Nő	126/133 (95%)	111/127 (87%)	113/133 (85%)	91/127 (72%)
Rassz				
Feketebőrű	197/223 (88%)	177/213 (83%)	168/223 (75%)	152/213 (71%)
Nem feketebőrű	603/643 (94%)	607/654 (93%)	561/643 (87%)	542/654 (83%)
Kiindulási vírusterhelés				
≤ 100 000 kópia/ml	629/670 (94%)	610/672 (91%)	567/670 (85%)	537/672 (80%)
> 100 000 kópia/ml	171/196 (87%)	174/195 (89%)	162/196 (83%)	157/195 (81%)
Kiindulási CD4+ sejtszám				
< 200 sejt/mm ³	96/112 (86%)	104/117 (89%)	93/112 (83%)	94/117 (80%)
≥ 200 sejt/mm ³	703/753 (93%)	680/750 (91%)	635/753 (84%)	600/750 (80%)
HIV-1 RNS < 20 kópia/ml	84,4%	84,0%	81,1%	75,8%
Kezelési különbség	0,4% (95%-os CI: -3,0%-tól 3,8%-ig)		5,4% (95%-os CI: 1,5%–9,2%)	

E/C/F/TAF = elvitegravir/kobicisztát/emtricitabin/tenofovir-alafenamid

E/C/F/TDF = elvitegravir/kobicisztát/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-fumarát

^a A 48. heti ablakperiódus a 294. és a 377. (beleszámított) nap között volt; a 144. heti ablakperiódus a 966. és az 1049. (beleszámított) nap között volt.

^b A betegeket mindkét vizsgálatban rétegezték a kiindulási HIV-1 RNS-szint (≤ 100 000 kópia/ml, > 100 000–≤ 400 000 kópia/ml vagy > 400 000 kópia/ml), a CD4+ sejtszám (< 50 sejt/μl, 50–199 sejt/μl vagy ≥ 200 sejt/μl), valamint régió (USA vagy nem USA) szerint.

^c Azok a betegek tartoztak ide, akiknek a 48. és a 144. heti ablakperiódusban ≥ 50 kópia/ml volt a vírusterhelésük; azok a betegek, 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 kiléptek a vizsgálatból, és a kilépés időpontjában ≥ 50 kópia/ml-es vírusterheléssel rendelkeztek.

- ^d 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.
- ^e 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 CD4+ sejtszámban a kiindulási értékhez képest bekövetkezett átlagos emelkedés 230 sejt/mm³ volt az E/C/F/TAF rezsimet kapó betegekénél, és 211 sejt/mm³ az E/C/F/TDF rezsimet kapó betegekénél ($p = 0,024$) a 48. héten, valamint 326 sejt/mm³ volt az E/C/F/TAF rezsimet kapó betegekénél, és 305 sejt/mm³ az E/C/F/TDF rezsimet kapó betegekénél ($p = 0,06$) a 144. héten.

Az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide klinikai hatásosságát korábban nem kezelt betegekénél egy olyan vizsgálat során is igazolták, amelyet darunavirral (800 mg) és kobicisztáttal együtt, fix dóziskombinációjú tableta formájában alkalmazott emtricitabinnal és tenofovir-alafenamiddal (10 mg) végeztek (D/C/F/TAF). A GS-US-299-0102 vizsgálatban 2:1 arányban randomizálták a betegeket fix dózisú D/C/F/TAF naponta egyszeri ($n = 103$) vagy darunavir és kobicisztát és emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-fumarát naponta egyszeri ($n = 50$) alkalmazására. Az 50 kópia/ml alatti és 20 kópia/ml alatti plazma HIV-1 RNS-szinttel rendelkező betegek arányai az 5. táblázatban láthatók.

5. táblázat: A GS-US-299-0102 vizsgálat virológiai eredményei a 24. és a 48. héten^a

	24. hét		48. hét	
	D/C/F/TAF ($n = 103$)	Darunavir, kobicisztát és emtricitabin/ tenofovir- dizoproxil- fumarát ($n = 50$)	D/C/F/TAF ($n = 103$)	Darunavir, kobicisztát és emtricitabin/ tenofovir- dizoproxil- fumarát ($n = 50$)
HIV-1 RNS < 50 kópia/ml	75%	74%	77%	84%
Kezelési különbség	3,3% (95%-os CI: -11,4%-tól 18,1%-ig)		-6,2% (95%-os CI: -19,9%-tól 7,4%-ig)	
HIV-1 RNS $\geq$ 50 kópia/ml^b	20%	24%	16%	12%
A 48. heti ablakperiódusban nincs virológiai adat	5%	2%	8%	4%
Nemkívánatos esemény vagy elhalálozás miatt abbahagyta a vizsgálati gyógyszer szedését ^c	1%	0	1%	2%
Egyéb ok miatt abbahagyta a vizsgálati gyógyszer szedését, és az utolsó meglévő HIV-1 RNS adata <50 kópia/ml ^d	4%	2%	7%	2%
Nincs adat az ablakperiódusban, de szedi a vizsgálati gyógyszert	0	0	0	0
HIV-1 RNS < 20 kópia/ml	55%	62%	63%	76%
Kezelési különbség	-3,5% (95%-os CI: -19,8%-tól 12,7%-ig)		-10,7% (95%-os CI: -26,3%-tól 4,8%-ig)	

D/C/F/TAF = darunavir/kobicisztát/emtricitabin/tenofovir-alafenamid

^a A 48. heti ablakperiódus a 294. és a 377. (beleszámított) nap között volt.

^b Azok a betegek tartoztak ide, akiknek a 48. heti ablakperiódusban ≥ 50 kópia/ml volt a vírusterhelésük; azok a betegek, 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 kiléptek a vizsgálatból, és a kilépés időpontjában ≥ 50 kópia/ml-es vírusterheléssel rendelkeztek.

- ^c Azok a vizsgálati alanyok 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.
- ^d 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.

HIV-1-fertőzött, virológiai szuppressziót mutató betegek

A GS-US-311-1089 vizsgálatban az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-fumarát terápiáról Emtricitabine/Tenofovir alafenamide-kezelésre történő váltás hatásosságát és biztonságosságát értékelték a harmadik antiretrovirális szerrel végzett terápia fenntartása mellett, virológiai szuppressziót mutató HIV-1-fertőzött felnőttek (n = 663) bevonásával végzett randomizált, kettős vak vizsgálat során. Feltétel volt, hogy a beteg legalább 6 hónapon át stabil virológiai szuppressziót (HIV-1 RNS <50 kópia/ml) mutasson a kiindulási terápiája mellett, és olyan HIV-1-fertőzése legyen a vizsgálatba való belépést megelőzően, amely nem rendelkezik rezisztencia-mutációval az emtricitabinnal vagy a tenofovir-alafenamiddal szemben. A betegeket 1:1 arányban randomizálták a vizsgálat megkezdésekor Emtricitabine/Tenofovir alafenamide-ra történő váltásra (n = 333), vagy az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-fumarát tartalmú kiindulási terápia további alkalmazására (n = 330). A betegeket a korábbi terápiájuk keretében alkalmazott harmadik szer csoportja szerint rétegezték. A vizsgálat megkezdésekor a betegek 46%-a kapott emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-fumarát-kombinációt felerősített hatású PI-vel együtt, és a betegek 54%-a kapott emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-fumarát-kombinációt nem felerősített hatású harmadik szerrel együtt.

A GS-US-311-1089 vizsgálat során a 48. és 96. hétig tapasztalt kezelési eredményeket a 6. táblázat mutatja be.

6. táblázat: A GS-US-311-1089 vizsgálat virológiai eredményei a 48.^a és 96.^b héten

	48. hét		96. hét	
	Emtricitabine/ Tenofovir alafenamide tartalmú terápia (n = 333)	Emtricitabin/ tenofovir- dizoproxil- fumarát tartalmú terápia (n = 330)	Emtricitabine/ Tenofovir alafenamide tartalmú terápia (n = 333)	Emtricitabin/ tenofovir- dizoproxil- fumarát tartalmú terápia (n = 330)
HIV-1 RNS < 50 kópia/ml	94%	93%	89%	89%
Kezelési különbség	1,3% (95%-os CI: -2,5%-tól 5,1%-ig)		-0,5% (95%-os CI: -5,3%-tól 4,4%-ig)	
HIV-1 RNS ≥ 50 kópia/ml^c	<1%	2%	2%	1%
A 48. vagy 96. heti ablakperiódusban nincs virológiai adat	5%	5%	9%	10%
Nemkívánatos esemény vagy elhalálozás miatt abbahagyta a vizsgálati gyógyszer szedését ^d	2%	1%	2%	2%
Egyéb ok miatt abbahagyta a vizsgálati gyógyszer szedését, és az utolsó meglévő HIV-1 RNS adata < 50 kópia/ml ^c	3%	5%	7%	9%
Nincs adat az ablakperiódusban, de szedi a vizsgálati gyógyszert	<1%	0	0	<1%

	48. hét		96. hét	
	Emtricitabine/ Tenofovir alafenamide tartalmú terápia (n = 333)	Emtricitabin/ tenofovir- dizoproxil- fumarát tartalmú terápia (n = 330)	Emtricitabine/ Tenofovir alafenamide tartalmú terápia (n = 333)	Emtricitabin/ tenofovir- dizoproxil- fumarát tartalmú terápia (n = 330)
Az 50 kópia/ml alatti HIV-1 RNS-szinttel rendelkező betegek aránya (%) a korábban alkalmazott terápia szerint				
Felerősített hatású PI-k	142/155 (92%)	140/151 (93%)	133/155 (86%)	133/151 (88%)
Egyéb harmadik szer	172/178 (97%)	167/179 (93%)	162/178 (91%)	161/179 (90%)

PI = proteázinhibitor

^a A 48. heti ablakperiódus a 294. és a 377. (beleszámított) nap között volt.

^b A 96. heti ablakperiódus a 630. és a 713. (beleszámított) nap között volt.

^c Azok a betegek tartoznak ide, akiknek a 48. heti vagy a 96. heti ablakperiódusban ≥ 50 kópia/ml volt a vírusterhelésük; azok a betegek, 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 kiléptek a vizsgálatból, és a kilépés időpontjában ≥ 50 kópia/ml-es vírusterheléssel rendelkeztek.

^d Azok a vizsgálati alanyok 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.

^e 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-311-1717 vizsgálatban a legalább 6 hónapig folytatott abakavir/lamivudin terápiában virológiai szuppressziót (HIV-1 RNS < 50 kópia/ml) mutató betegeket 1:1 arányban randomizálták a vizsgálat megkezdésekor Emtricitabine/Tenofovir alafenamide-ra történő váltásra a harmadik szerrel végzett terápia fenntartása mellett (n = 280), vagy az abakavir/lamivudin kiindulási terápia további alkalmazására (n = 276).

A betegeket a korábbi terápiájuk keretében alkalmazott harmadik szer csoportja szerint rétegezték. A vizsgálat megkezdésekor a betegek 30%-a kapott abakavir/lamivudin-kombinációt felerősített hatású proteázinhibitorral együtt, és a betegek 70%-a kapott abakavir/lamivudin kombinációt nem felerősített hatású harmadik szerrel együtt. A virológiai siker aránya a 48. héten: Emtricitabine/Tenofovir alafenamide-terápia: 89,7% (253 alanyból 227); abakavir/lamivudin terápia: 92,7% (248 alanyból 230). Az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide-kezelésre váltás noninferiornak bizonyult a HIV-1 RNS < 50 kópia/ml szint fenntartásában a 48. hétre a kiindulási abakavir/lamivudin kezeléssel maradáshoz képest.

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

A GS-US-292-0112 vizsgálatban az emtricitabin és tenofovir-alafenamid hatásosságát és biztonságosságát értékelték egy nyílt elrendezésű klinikai vizsgálatban, melynek során 242, enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban (eGFR_{CG}: 30–69 ml/perc) szenvedő HIV-1-fertőzött betegnél váltottak fix dóziskombinációjú tablettá formájában, elvitegravirral és kobicisztáttal együtt adott emtricitabin és tenofovir-alafenamid (10 mg) terápiára. A betegek virológiai szuppressziót mutattak (HIV-1 RNS < 50 kópia/ml) a váltást megelőző legalább 6 hónapon át.

Az átlagéletkor 58 év (tartomány: 24–82) volt, és 63 beteg (26%) volt 65 éves vagy idősebb. Hetvenkilenc százalék volt férfi, 63% fehérbőrű, 18% feketebőrű és 14% ázsiai. A betegek 13%-a volt hispan/latin-amerikai származású. A vizsgálat megkezdésekor a medián eGFR 56 ml/perc volt, és a betegek 33%-ánál volt 30 és 49 ml/perc közötti az eGFR. Az átlagos kiindulási CD4+ sejtszám 664 sejt/mm³ (tartomány: 126–1813) volt.

A 144. héten a betegek 83,1%-ánál (197/237 beteg) maradt fenn az 50 kópia/ml alatti HIV-1 RNS-szint a fix dózisz kombinált tablettá formájában, elvitegravirral és kobicisztáttal együtt adott emtricitabin- és tenofovir-alafenamid-terápiára történt váltás után.

A GS-US-292-1825 vizsgálatban az emtricitabin és a tenofovir-alafenamid hatásosságát és biztonságosságát az elvitegravirral és a kobicisztáttal kombinációban, fix dózisú kombinált tabletta formájában vizsgálták egy egykarú, nyílt klinikai vizsgálatban, amelyben 55 HIV-1-el fertőzött végstádiumú vesekárosodásban szenvedő ($eGFR_{CG} < 15$ ml/perc), tartósan hemodializált beteget értékelték legalább 6 hónapon át, mielőtt emtricitabin és tenofovir-alafenamid, elvitegravirral és kobicisztáttal kombinációban, fix dózisú kombinált tablettaként adott 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 (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/ mm^3 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 emtricitabin és a tenofovir-alafenamid, elvitegravirral és kobicisztáttal kombinációban, fix dózisú kombinációs tablettaként adott kezelésre történő váltás után. A laboratóriumi vizsgálatokban az éhgyomri lipidprofilban nem tapasztaltak klinikailag szignifikáns változást azoknál a betegeknél, akiknél kezelésváltás történt.

Egyidejű HIV- és HBV-fertőzésben szenvedő betegek

A nyílt elrendezésű GS-US-292-1249 vizsgálatban az elvitegravirral és kobicisztáttal kombinációban, fix dózisú kombinált tabletta formájában alkalmazott emtricitabin és tenofovir-alafenamid (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 fehérbőrű, 18%-a feketebőrű és 10%-a ázsiai volt. Az átlagos kiindulási $CD4^+$ sejtszám 636 sejt/ mm^3 (szélsőértékek: 263–1498) volt. A vizsgálat megkezdésekor a betegek 86%-a (62/72) mutatott 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 HIV-1 RNS < 50 kópia/ml szint, miután elvitegravirral és kobicisztáttal kombinációban, fix dózisú kombinált tabletta formájában alkalmazott emtricitabin- és tenofovir-alafenamid-kezelésre váltottak. A $CD4^+$ sejtszámban a kiinduláshoz képest a 48. hétre bekövetkezett átlagos változás -2 sejt/ mm^3 volt. A betegek 92%-a HBV DNS < 29 NE/ml szintet mutatott a 48. héten, „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.

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

A csontsűrűség paramétereiben bekövetkezett változások

Korábban kezelésben nem részesült betegekkal végzett vizsgálatok során a fix dóziskombinációjú tabletta formájában, elvitegravirral és kobicisztáttal együtt adott emtricitabin és tenofovir-alafenamid terápia alkalmazása a kezelés 144. hetéig a csontsűrűség (*bone mineral density* [BMD]) kisebb mértékű csökkenésével járt, mint az E/C/F/TDF alkalmazása, a csípő (átlagos változás: $-0,8\%$ vs. $-3,4\%$, p -érték $< 0,001$) és a lumbalis gerinc (átlagos változás: $-0,9\%$ vs. $-3,0\%$, p -érték $< 0,001$) kettős energiájú röntgen-abszorpciometriás [dual energy X ray absorptiometry, DXA] mérése alapján. Egy másik vizsgálatban a fix dózisú kombinált tabletta formájában, darunavirral és kobicisztáttal együtt adott emtricitabin és tenofovir-alafenamid terápia alkalmazása a kezelés 48. hetéig szintén a BMD (a csípő és a lumbalis gerinc DXA mérése alapján) kisebb mértékű csökkenésével járt, mint a darunavir, kobicisztát, emtricitabin és a tenofovir-dizoproxil-fumarát alkalmazása.

Egy virológiailag szuppresszált, felnőtt betegekkel végzett vizsgálatban a TDF tartalmú terápiáról Emtricitabine/Tenofovir alafenamide-ra történő váltás utáni 96. hétig a BMD javulását észlelték a TDF tartalmú terápia fenntartása esetén tapasztalt minimális változásokhoz képest, a csípő (átlagos változás 1,9% vs. -0,3% a kiindulási értékhez képest, p -érték $< 0,001$), illetve a lumbalis gerinc (átlagos változás 2,2% vs. -0,2% a kiindulási értékhez képest, p -érték $< 0,001$) DXA mérése alapján.

Egy virológiailag szuppresszált, felnőtt betegekkel végzett vizsgálatban az abakavir/lamivudin terápiáról Emtricitabine/Tenofovir alafenamide-ra történő váltás utáni 48. hétig a BMD nem változott szignifikánsan az abakavir/lamivudin terápia fenntartása esetén tapasztaltakhoz képest, a csípő (átlagos változás 0,3% vs. 0,2% a kiindulási értékhez képest, p -érték = 0,55), illetve a lumbalis gerinc (átlagos változás 0,1% vs. $< 0,1\%$ a kiindulási értékhez képest, p -érték = 0,78) DXA mérés alapján.

A vesefunkciós paraméterekben bekövetkezett változások

Korábban kezelésben nem részesült betegekkel végzett vizsgálatok során a fix dózisú kombinált tabletta formájában, elvitegravirral és kobicisztáttal együtt adott emtricitabin- és tenofovir-alafenamid-terápia alkalmazása a 144. hétig kisebb mértékben befolyásolta a vesefunkciós biztonságossági paramétereket (144 kezelési hét után $eGFR_{CG}$ és vizelet-fehérje/kreatinin arány, és 96 kezelési hét után vizelet-albumin/kreatinin arány alapján mérve), mint a E/C/F/TDF. A kezelés 144 hetében egyetlen alany sem szakította meg az E/C/F/TAF kezelést a terápia következtében a vesét érintő mellékhatás miatt, szemben a 12 alannal, akik megszakították az E/C/F/TDF kezelést (p -érték $< 0,001$).

Egy korábban kezelést nem kapott betegek körében lefolytatott másik vizsgálatban a fix dóziskombinációjú tabletta formájában, darunavirral és kobicisztáttal együtt adott emtricitabin és tenofovir-alafenamid terápia alkalmazása a kezelés 48. hetéig kisebb mértékben befolyásolta a vesefunkciós biztonságossági paramétereket, mint az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-fumaráttal együttesen alkalmazott darunavir és kobicisztát (lásd még 4.4 pont).

Egy virológiailag szuppresszált, felnőtt betegekkel végzett vizsgálatban a mért tubularis proteinuria hasonló volt az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide terápiára váltó és a kiindulási abakavir/lamivudin terápián maradó betegeknél. A 48. hétig a vizelet retinolkötő fehérje/kreatinin arány százalékos változásának mediánja 4% volt az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide csoportban és 16% az abakavir/lamivudin terápián maradóknál; a vizelet béta-2 mikroglobulin/kreatinin aránya 4% vs. 5% volt.

Gyermekek és serdülők

A GS-US-292-0106 vizsgálatban az emtricitabin és tenofovir-alafenamid hatásosságát, biztonságosságát és farmakokinetikáját értékelték egy nyílt elrendezésű vizsgálatban, melynek során 50, HIV-1-fertőzött, kezelésben korábban nem részesült serdülő kapott fix dóziskombinációjú tabletta formájában alkalmazott elvitegravir és kobicisztát mellett emtricitabin- és tenofovir-alafenamid- (10 mg) kezelést. A betegek átlagéletkora 15 év (tartomány: 12–17) volt, és 56%-uk volt nő, 12%-uk volt ázsiai, és 88%-uk volt feketebőrű. A vizsgálat megkezdésekor a plazma medián HIV-1 RNS-szintje 4,7 $\log_{10}$ kópia/ml, a medián CD4+ sejtszám 456 sejt/mm³ (tartomány: 95–1110), a CD4+ sejtek medián %-os aránya pedig 23% (tartomány: 7–45%) volt. A vizsgálat kezdetén összesen 22%-uk plazma HIV-1 RNS-szintje volt nagyobb, mint 100 000 kópia/ml. A 48. hétre a betegek 92%-ánál (46/50) sikerült 50 kópia/ml alatti HIV-1 RNS-szintet elérni, ami hasonló volt a kezelésben korábban nem részesült HIV-1-fertőzött felnőttekkel végzett vizsgálatok során megfigyelt válaszarányokhoz. A CD4+ sejtszámban a kiinduláshoz képest a 48. hétre bekövetkezett átlagos emelkedés 224 sejt/mm³ volt. A 48. hétig nem észlelték rezisztencia kialakulását az E/C/F/TAF-terápiával szemben.

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

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Az emtricitabin *per os* beadás után gyorsan és alaposan felszívódik, plazma-csúcskoncentrációját a dózis beadása után 1-2 órával éri el. Az emtricitabin ismételt orális dózisainak 20, HIV-1-fertőzött vizsgálati alanynál történő alkalmazását követően az emtricitabin plazma csúcskoncentrációja ($C_{\max}$) dinamikus egyensúlyi állapotban (átlag $\pm$ SD) $1,8 \pm 0,7$ $\mu\text{g/ml}$, plazmakoncentráció-idő-görbe alatti területe 24 órás adagolási időszakra vonatkozóan (AUC) pedig $10,0 \pm 3,1$ $\mu\text{g}\times\text{h/ml}$ volt. A dózis beadása után 24 órával az átlagos mélyponti plazmakoncentráció dinamikus egyensúlyi állapotban megegyezett a HIV-1 elleni aktivitásra vonatkozó *in vitro* IC90-értékkel, vagy meghaladta azt.

Nem befolyásolta az emtricitabin szisztémás expozícióját, ha az emtricitabint étkezés közben adták be.

Egészséges vizsgálati alanyoknál étel adása után az F/TAF (25 mg) vagy E/C/F/TAF (10 mg) formájában alkalmazott tenofovir-alafenamid esetében a dózis beadása után körülbelül 1 óra elteltével figyelték meg a csúcskoncentrációt a plazmában. Étkezés után egyszeri 25 mg-os tenofovir-alafenamid-dózis Emtricitabine/Tenofovir alafenamide formájában történő beadását követően az átlagos $C_{\max}$ $0,21 \pm 0,13$ $\mu\text{g/ml}$, az AUC_{last} (átlag $\pm$ SD) pedig $0,25 \pm 0,11$ $\mu\text{g}\times\text{h/ml}$ volt. Egyszeri 10 mg-os tenofovir-alafenamid-dózis E/C/F/TAF formájában történő beadását követően az átlagos $C_{\max}$ $0,21 \pm 0,10$ $\mu\text{g/ml}$, az AUC_{last} (átlag $\pm$ SD) pedig $0,25 \pm 0,08$ $\mu\text{g}\times\text{h/ml}$ volt.

Az éhgyomri állapothoz képest a tenofovir-alafenamid magas zsírtartalmú étellel (~800 kcal, 50% zsír) együtt történő beadása a tenofovir-alafenamid $C_{\max}$ -értékének csökkenését (15–37%), és AUC_{last} -értékének növekedését (17–77%) eredményezte.

Eloszlás

In vitro körülmények között az emtricitabin kötődése az emberi plazmafehérjékhez 4% alatt van, és a 0,02–200 $\mu\text{g/ml}$ -es intervallumban nem függ a koncentrációtól. A plazma-csúcskoncentráció elérésekor a plazmában, illetve a vérben mérhető gyógyszerkoncentráció átlagos aránya ~1,0 volt, míg az ondóban, illetve a plazmában mérhető gyógyszerkoncentráció átlagos aránya ~4,0 volt.

In vitro körülmények között a tenofovir kötődése az emberi plazmafehérjékhez 0,7% alatt van, és a 0,01–25 $\mu\text{g/ml}$ -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

In vitro vizsgálatok arra utalnak, hogy az emtricitabin nem gátolja a humán CYP-enzimeket. [^{14}C]-emtricitabin alkalmazását követően a teljes emtricitabin dózis kimutatható volt a vizeletből (~86%) és a székletből (~14%). A dózis 13%-át három feltételezett metabolit formájában mutatták ki a vizeletből. Az emtricitabin biotranszformációja során a tiol csoport oxidálódik, és 3'-sulfoxid diasztereomerekké alakul (a dózis ~9%-a), illetve glükuronsavval konjugálva 2'-O-glükuronid keletkezik (a dózis ~4%-a). Egyéb metabolitot nem azonosítottak.

Emberben a tenofovir-alafenamid eliminációjának fő útja a metabolizmus, ami 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 makrophagokban; valamint a karboxil-észteráz-1 a májsejtekben. *In vivo* a tenofovir-alafenamid tenofovorrá (fő metabolit) hidrolizálódik a sejtekben, ami ezután az aktív metabolittá, tenofovir-difoszfáttá foszforilálódik. Humán klinikai vizsgálatokban a tenofovir-alafenamid 10 mg-os orális dózisa (emtricitabinnal és elvitegravirral, valamint kobicisztáttal együtt adva) a tenofovir-dizoproxil (fumarát formájában) 245 mg-os orális dózisához (emtricitabinnal és elvitegravirral, valamint kobicisztáttal 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 13%-át három metabolit formájában nyerték vissza. Az emtricitabin szisztémás clearance-e átlagban 307 ml/perc volt. Orális alkalmazás esetén az emtricitabin eliminációs féleletideje körülbelül 10 óra.

Az intakt tenofovir-alafenamid renális excretiója kisebb jelentőségű anyagcsereút, a dózis kevesebb mint 1%-a választódik ki vizelettel. A tenofovir-alafenamid főként a tenofovorrá történő metabolizmussal eliminálódik. A tenofovir-alafenamid medián felezési ideje a plazmában 0,51 óra, míg a tenofoviré 32,37 óra. A tenofovir renális úton eliminálódik, amelyben glomerularis filtráció és aktív tubularis szekréció egyaránt részt vesz.

Farmakokinetika különleges betegcsoportokban

Életkor, nem és etnikai hovatartozás

Az emtricitabin, 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 GS-US-292-0106 vizsgálat során elvitegravirral és kobicisztáttal együtt adott emtricitabin- és tenofovir-alafenamid-kezelésben részesült 24, 12-<18 éves gyermekgyógyászati betegnél elért emtricitabin- és tenofovir-alafenamid-expozíció (elvitegravirral és kobicisztáttal együtt adva) hasonló volt a korábban nem kezelt felnőtteknél elért expozíciókhoz (7. táblázat).

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

	Serdülők			Felnőttek		
	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)

E/C/F/TAF = elvitegravir/kobicisztát/emtricitabin/tenofovir-alafenamid-fumarát

FTC = emtricitabin; TAF = tenofovir-alafenamid-fumarát; TFV = tenofovir

n.é. = nem értelmezhető

A közölt adat átlagérték (%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 farmakokinetikai elemzés)

^c n = 539 (TAF) vagy 841 (TFV) felnőtt (GS-US-292-0111 és GS-US-292-0104, populációs farmakokinetikai elemzés)

Veseelégtelenség

A tenofovir-alafenamiddal végzett I. fázisú vizsgálatok során a tenofovir-alafenamid, illetve a tenofovir farmakokinetikájában nem figyeltek meg klinikailag releváns különbséget egészséges

vizsgálati alanyok, valamint a súlyos vesekárosodásban szenvedő (becsült CrCl-érték ≥ 15 ml/perc és < 30 ml/perc) betegek között. Egy független, I. fázisú, csak emtricitabinnal végzett vizsgálatban, az átlagos szisztémás emtricitabin-expozíció magasabb volt a súlyos vesekárosodásban szenvedő (becsült CrCl < 30 ml/perc) ($33,7 \mu\text{g}\times\text{h/ml}$), mint a normális veseműködésű ($11,8 \mu\text{g}\times\text{h/ml}$) vizsgálati alanyoknál. Az emtricitabin és a tenofovir-alafenamid biztonságosságát a súlyos vesekárosodásban (becsült CrCl ≥ 15 ml/perc és < 30 ml/perc) szenvedő betegeknél még nem igazolták.

Az emtricitabin és a tenofovir expozíciók 12, végstádiumú vesekárosodásban szenvedő (becsült CrCl > 15 ml/perc), tartósan hemodializált betegnél, akik emtricitabin és a 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 vesekárosodásban szenvedő, tartósan hemodializált betegeknél az ép vesefunkciójú betegekkel összehasonlítva. Az emtricitabint és a tenofovir-alafenamidot elvitegravirral és kobicisztáttal kombinált fix dózisú tablettát kapó, végstádiumú vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem állapítottak meg új biztonságossági problémákat (lásd 4.8 pont).

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

Májkárosodás

Májkárosodásban szenvedő vizsgálati alanyok esetében az emtricitabin farmakokinetikáját nem vizsgálták, de mivel az emtricitabint a májenzimek nem metabolizálják jelentős mértékben, így a májkárosodásnak hatása valószínűleg korlátozott.

Enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nem figyeltek meg klinikailag jelentős változásokat a tenofovir-alafenamid vagy metabolitja, a tenofovir farmakokinetikájában. Súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél 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 és a tenofovir-alafenamid farmakokinetikáját nem vizsgálták teljes körűen egyidejű HBV- és/vagy HCV-fertőzésben szenvedő betegeknél.

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. Az emtricitabin kismértékű karcinogén hatást mutatott egereknél és patkányoknál.

A tenofovir-alafenamiddal patkányoknál és kutyáknál 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 kutyáknál csökkent BMD formájában figyelhető meg az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide beadása után várt expozíciónál legalább négyszer magasabb tenofovir-expozíciók mellett. A kutyák szemében minimális hízósejtes infiltráció állt fenn az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide 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 a tenofovir-dizoproxil-fumaráttal végeztek. A hagyományos – karcinogenitási, valamint a reprodukcióra és a 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

200 mg/10 mg filmtabletta

Tablettamag

Cellulóz, mikrokristályos
Kroszkarmellóz-nátrium
Magnézium-sztearát

Filmbevonat

Részlegesen hidrolizált poli-(vinil-alkohol)
Titán-dioxid (E171)
Makrogol
Talkum
Fekete vas-oxid (E172)

200 mg/25 mg filmtabletta

Tablettamag

Cellulóz, mikrokristályos
Kroszkarmellóz-nátrium
Magnézium-sztearát

Filmbevonat

Részlegesen hidrolizált poli-(vinil-alkohol)
Titán-dioxid (E171)
Makrogol
Talkum
Indigókármin alumínium lakk (E132)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Buborékcsomagolásban

21 hónap

HDPE tartályban

2 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Buboréksomagolásban

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

HDPE tartályban

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

200 mg/10 mg filmtabletta

30 és 90 filmtablettát tartalmazó, nagy sűrűségű polietilén (HDPE) műanyagból készült, fehér, opálos, polipropilén (PP) anyagú, gyermekbiztos zárással ellátott, nedvességmegkötő anyagot tartalmazó tartály.

200 mg/25 mg filmtabletta

30 és 90 filmtablettát tartalmazó buboréksomagolás (OPA/alu/PE/nedvességmegkötő/HDPE-alu/PE).

30-szor 1 db és 90-szer 1 db filmtablettát tartalmazó, perforált, egységadagos buboréksomagolás (OPA/alu/PE/nedvességmegkötő/HDPE-alu/PE).

30 és 90 filmtablettát tartalmazó, nagy sűrűségű polietilén (HDPE) műanyagból készült, fehér, opálos, polipropilén (PP) anyagú, gyermekbiztos zárással ellátott, nedvességmegkötő anyagot tartalmazó tartály.

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)

200 mg/10 mg filmtabletta

EU/1/25/1952/001

EU/1/25/1952/002

200 mg/25 mg filmtabletta

EU/1/25/1952/003

EU/1/25/1952/004

EU/1/25/1952/005

EU/1/25/1952/006

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

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

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma {ÉÉÉÉ. hónap NN.}

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

{ÉÉÉÉ. hónap}

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

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- 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(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegájékoztatójának tartalmaznia kell.

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 farmakovigilanciái 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**A TARTÁLY DOBOZÁNAK CÍMKESZÖVEGE****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatrix 200 mg/10 mg filmdoboz
emtricitabin/tenofovir-alafenamid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg emtricitabin és 10 mg tenofovir-alafenamidnak megfelelő tenofovir-alafenamid-monofumarát filmdobozként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Filmdoboz

30 filmdoboz

90 filmdoboz

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

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Száján át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL 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

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis 200 mg/10 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TARTÁLY CÍMKESZÖVEGE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatrix 200 mg/10 mg **filmtabletta**
emtricitabin/tenofovir-alafenamid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg emtricitabin és 10 mg tenofovir-alafenamidnak megfelelő tenofovir-alafenamid-monofumarát filmtablettaként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

30 **filmtabletta**

90 **filmtabletta**

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

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
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

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS CÍMKESZÖVEGE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris 200 mg/25 mg filmdoboz
emtricitabin/tenofovir-alafenamid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg emtricitabin és 25 mg tenofovir-alafenamidnak megfelelő tenofovir-alafenamid-monofumarát filmdobozként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmdoboz

30 filmdoboz

90 filmdoboz

30 × 1 filmdoboz

90 × 1 filmdoboz

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

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Száján át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL 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 30 °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/1/25/1952/003
EU/1/25/1952/004
EU/1/25/1952/005
EU/1/25/1952/006

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

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

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis 200 mg/25 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris 200 mg/25 mg **filmtabletta**
emtricitabin/tenofovir-alafenamid

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Viatris Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

BUD: **Szájon át történő alkalmazásra**

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**A TARTÁLY DOBOZÁNAK CÍMKESZÖVEGE****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatrix 200 mg/25 mg filmdoboz
emtricitabin/tenofovir-alafenamid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg emtricitabin és 25 mg tenofovir-alafenamidnak megfelelő tenofovir-alafenamid-monofumarát filmdobozként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Filmdoboz

30 filmdoboz

90 filmdoboz

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

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Száján át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL 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

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis 200 mg/25 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A TARTÁLY CÍMKESZÖVEGE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatrix 200 mg/25 mg **filmtabletta**
emtricitabin/tenofovir-alafenamid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg emtricitabin és 25 mg tenofovir-alafenamidnak megfelelő tenofovir-alafenamid-monofumarát filmtablettaként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

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

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris 200 mg/10 mg filmtabletta

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris 200 mg/25 mg filmtabletta

emtricitabin/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 Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris két hatóanyagot tartalmaz:

- **emtricitabint**, egy olyan típusú antiretrovirális gyógyszert, amely nukleozid reverz transzkriptáz gátlóként ismert (NRTI),
- **tenofovir-alafenamidot**, egy olyan típusú antiretrovirális gyógyszert, amely nukleotid reverz transzkriptáz gátlóként ismert (NtRTI).

Az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris gátolja a reverz transzkriptáz enzim működését, amely nélkülözhetetlen a vírus számára a szaporodáshoz. Az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris ezáltal csökkenti a szervezetében levő HIV mennyiségét.

Az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris más gyógyszerekkel kombinációban, az **1-es típusú humán immundeficiencia vírus (HIV-1) okozta fertőzés kezelésére** alkalmazandó felnőtteknél és 12 éves és idősebb, legalább 35 kg testtömegű gyermekeknél és serdülőknél.

2. Tudnivalók az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris szedése előtt

Ne szedje az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris-t

- **ha allergiás az emtricitabinra, tenofovir-alafenamidra** vagy a gyógyszer (ezen betegájékoztató 6. pontjában felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris szedése végig a kezelőorvos felügyelete alatt történjen.

Ez a gyógyszer nem alkalmas a HIV-fertőzés meggyógyítására. Az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris szedésekor is jelentkezhetnek fertőzések vagy bármilyen más, olyan betegség, ami a HIV-fertőzéssel járhat.

Az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris szedése előtt beszéljen kezelőorvosával:

- **Ha Önnél májproblémák állnak fenn, vagy májbetegségben, például hepatitiszben szenvedett.** Antiretrovirális szerekkel kezelt májbeteg, például hepatitisz B-vel vagy C-vel fertőzött betegeknél nagyobb a kockázata a súlyos és esetleg halálos szövődményeknek. Ha hepatitisz B-fertőzésben szenved, kezelőorvosa körültekintően határozza meg melyik az Ön számára legjobb kezelési mód.

Ha hepatitisz B-fertőzésben szenved, az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris szedésének abbahagyása után a májproblémák súlyosbodhatnak. Ne hagyja abba az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris szedését anélkül, hogy tájékoztatná kezelőorvosát: lásd 3. pont, *Ne hagyja abba az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris szedését.*
- Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy nem írja fel Önnek az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris-t, ha az Ön szervezetében egy mutálódott, bizonyos fokig rezisztenssé vált vírus található, mivel lehet, hogy az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris nem tudná hatékonyan csökkenteni a HIV-vírusok mennyiségét.
- **Ha volt valaha vesebetegsége, vagy a vizsgálatok azt mutatják, hogy problémák vannak a veséjével.** Az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris-kezelés megkezdésekor és a kezelés során kezelőorvosa vérvizsgálatokat rendelhet el a veseműködésének ellenőrzése érdekében.

Az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris szedése idején

Az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide 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*”.

Az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris 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 Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris 11 éves vagy fiatalabb gyermekeknél való alkalmazását még nem vizsgálták.

Egyéb gyógyszerek és az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatrix

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

Hepatitisz B-fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszerek:

Nem szedheti az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatrix-t olyan gyógyszerekkel, amelyek a következőket tartalmazzák:

- **tenofovir-alafenamid,**
- **tenofovir-dizoproxil,**
- **lamivudin,**
- **adefovir-dipivoxil.**

→ **Értesítse kezelőorvosát,** ha a fenti gyógyszerek bármelyikét szedi.

Egyéb típusú gyógyszerek:

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha a következőket szedi:

- **antibiotikumok,** bakteriális fertőzések, köztük tuberkulózis kezelésére szolgálnak, és a következő hatóanyagokat tartalmazzák:
 - rifabutin, rifampicin és rifapentin,
- **vírusellenes szerek, amelyek a HIV kezelésére szolgálnak:**
 - emtricitabin és tipranavir,
- **görcsoldó (antikonvulzív) szerek,** amelyek epilepszia kezelésére szolgálnak, mint például:
 - karbamazepin, oxkarbazepin, fenobarbitál és fenitoin,
- **gyógynövénykészítmények,** amelyek depresszió és szorongás kezelésére szolgálnak, és a következő hatóanyagokat tartalmazzák:
 - közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*).

→ **Tájékoztassa kezelőorvosát, amennyiben ezen gyógyszerek bármelyikét szedi.** Ne hagyja abba a kezelést anélkül, hogy kezelőorvosát értesítené.

Terhesség és szoptatás

- Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.
- Ha teherbe esik, azonnal értesítse kezelőorvosát, és kérdezze meg, hogy az Ön antiretrovirális kezelésének mik a lehetséges előnyei és hátrányai Önre és gyermekére nézve.

Ha terhessége ideje alatt Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatrix-t szedett, kezelőorvosa rendszeres vérvizsgálatokat és más diagnosztikai vizsgálatokat végeztethet, hogy figyelemmel követhesse gyermeke fejlődését. Azoknál a gyermekeknél, akiknek az édesanyja a terhesség ideje alatt NRTI-t szedett, a HIV elleni védelemmel járó előnyök felülmúlták a mellékhatások veszélyét.

Ne szoptasson az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatrix-kezelés ideje alatt. Ezt azért szükséges betartani, mert a gyógyszerben található hatóanyagok egyike átjut az anyatejbe.

A szoptatás nem javasolt HIV-fertőzött nőknek, mivel a HIV-fertőzés az anyatejen keresztül átterjedhet 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
Az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris szédülést okozhat. Amennyiben az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris szedésekor szédül, tilos gépjárművet vezetnie és gépekkel munkát végeznie.

Az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris nátriumot tartalmaz

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

3. Hogyan kell szedni az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide 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 vagy étkezések között.

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

A tablettát nem ajánlott összerágni vagy összetörni a keserű íze miatt.

Ha nehezebb esik egészben lenyelni a tablettát, akkor félbe vághatja. A teljes adag bejuttatásához vegye be a két fél tablettát egymás után. Ne tárolja a félbevágott tablettát.

Mindig a kezelőorvosa által javasolt adagot vegye be. Így biztosítható gyógyszerének teljes hatékonysága, illetve csökkenthető a kezeléssel szembeni rezisztencia kialakulásának veszélye. Az adagot csak kezelőorvosa utasítására változtassa meg.

Ha ön dialízis-kezelésben részesül, a napi Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris adagját a dialízis-kezelés befejezése után vegye be.

Ha az előírtnál több Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris-t vett be

Amennyiben a javasolt adagnál nagyobb mennyiségű Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris-t vett be, akkor nagyobb lehet Önnél a gyógyszer mellékhatásainak veszélye (lásd 4. pont, *Lehetséges mellékhatások*).

Azonnal forduljon tanácsért kezelőorvosához vagy a legközelebbi kórház sürgősségi osztályához. Legyen Önnél a gyógyszer tartálya, hogy meg tudja mutatni, mit vett be.

Ha elfelejtette bevenni az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris-t

Fontos, hogy ne hagyjon ki egyetlen Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris adagot sem.

Ha mégis kihagy egy adagot:

- **ha** ezt az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris szokásos bevételi időpontjához képest **18 órán belül észreveszi**, a lehető leghamarabb be kell vennie a tablettát, majd szokásos módon vegye be a következő adagot.
- **ha** ezt az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris szokásos bevételi időpontjához képest **18 óra múlva vagy még később veszi észre**, ne vegye be a kihagyott adagot. Várja meg a következő adag szokásos bevételi idejét és a következő adagot ekkor vegye be.

Ha az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris bevitelét követő 1 órán belül hány, vegyen be egy másik tablettát.

Ne hagyja abba az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatrix szedését

Ne hagyja abba az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatrix szedését anélkül, hogy megbeszélne ezt kezelőorvosával. Az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatrix szedésének abbahagyása jelentősen befolyásolhatja, hogy a későbbi kezelés mennyire fog hatni. Az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatrix bármilyen okból történő abbahagyása esetén az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatrix tabletta szedésének folytatása előtt beszéljen kezelőorvosával.

Ha az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatrix tartaléka kifogyóban van, szerezzen be újabb tartalékot kezelőorvosától vagy gyógyszerésztől. Ez nagyon fontos, mivel a vírus mennyisége növekedésnek indulhat, ha a gyógyszer szedését akár csak néhány napra is abbahagyja. Ezután a betegség kezelése nehezebbé válhat.

Amennyiben Önnél HIV- és hepatitisz B fertőzés egyaránt fennáll, nagyon fontos, hogy ne szakítsa meg az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatrix szedését anélkül, hogy előbb tájékoztatná kezelőorvosát. A kezelés befejezése után akár hónapokig szükség lehet további vérvizsgálatokra. Néhány, előrehaladott májbetegségben vagy májsugorodásban szenvedő beteg esetén a kezelés megszakítása 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 súlyos mellékhatások: azonnal forduljon orvoshoz

- **Gyulladásra vagy fertőzésre utaló jelek.** Egyes előrehaladott HIV-fertőzésben (AIDS-ben) szenvedő betegeknél, akiknél korábban opportunist fertőzések (gyenge immunrendszerű személyeknél kialakuló fertőzések) fordultak elő, az előző fertőzésekkel szembe fordított gyulladási okok okozta panaszok és tünetek az antiretrovirális kezelés elkezdése után hamarosan jelentkezhetnek. Úgy gondolják, hogy ezek a tünetek a szervezet immunválaszának javulása következtében jelentkeznek, ami lehetővé teszi a szervezet számára, hogy felfegyverezze a harcot az előzőleg már meglévő, tünetmentes fertőzésekkel.
- **Autoimmun betegségek** (amikor az immunrendszer a szervezet egészséges szöveteit támadja meg) szintén kialakulhatnak, miután elkezdi szedni a gyógyszereket a HIV-fertőzés kezelésére. Az autoimmun betegségek több hónappal a kezelés megkezdése után is felléphetnek. Figyeljen oda a fertőzés tüneteire, illetve az egyéb tünetekre, úgymint:
 - Izomgyengeség;
 - a kézben és a lábakban kezdődő gyengeséget, ami felfelé, a törzs felé halad;
 - szívdobogás-érzés, remegés vagy hiperaktivitás.

→ **Ha a fent részletezett tüneteket észleli, azonnal forduljon kezelőorvosához.**

Nagyon gyakori mellékhatás (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):

- Hányinger.

Gyakori mellékhatás (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- szokatlan álmok,
- fejfájás,
- szédülés,
- hasmenés,
- hányás,
- hasi fájdalom,
- bélgázképződés (*flatulencia*),
- kiütés,
- fáradtság.

Nem gyakori mellékhatás (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- alacsony vörösvértestszám (*vérszegénység*),
- emésztési problémák miatt étkezés után jelentkező rossz közérzet (*diszpepszia*),
- 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.

HIV-kezelés során észlelt egyéb lehetséges mellékhatások

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

- **Csontproblémák.** Kombinált antiretrovirális gyógyszerekkel (mint az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris) kezelt egyes betegeknél egy oszteonekrózisnak nevezett csontbetegség alakulhat ki (a csontszövet elhalása, amit a csont vérellátásának 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-ellenes kezelés során növekedhet a testtömeg, illetve emelkedhet a vérsírok és a vércukor szintje. Ez részben az egészségi állapot és az életmód rendeződésével, illetve a vérsírok esetében olykor magukkal a HIV-ellenes gyógyszerekkel függ össze. 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 Emtricitabine/Tenofovir alafenamide 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.

Buboréksomagolás: Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

Tartály: Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

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 Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris?

A készítmény hatóanyagai az emtricitabin és a tenofovir-alafenamid. Az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris filmtabletta 200 mg emtricitabint és 10 mg tenofovir-alafenamidnak megfelelő tenofovir-alafenamid-monofumarátot vagy 200 mg emtricitabint és 25 mg tenofovir-alafenamidnak megfelelő tenofovir-alafenamid-monofumarátot tartalmaz.

Egyéb összetevők

Tablettamag:

Mikrokristályos cellulóz, kroszkarmellóz-nátrium, magnézium-sztearát.

Filmbevonat:

Részlegesen hidrolizált poli-(vinil-alkohol), titán-dioxid (E171), fekete vas-oxid (E172) (csak a 200 mg/10 mg filmtablettánál), makrogol, talkum, indigókármin alumínium lakk (E132) (csak a 200 mg/25 mg filmtablettánál).

Milyen az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris 200 mg/10 mg filmtabletta (tabletta) szürke, filmbevonatú, téglalap alakú, metszett élű, bikonvex tabletták (körülbelül 15 mm × 7 mm), melynek egyik oldalán „ET 1” felirat, a másik oldalán pedig V szerepel mélynyomással.

Az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris 200 mg/25 mg filmtabletta (tabletta) kék, filmbevonatú, téglalap alakú, metszett élű, bikonvex tabletták (körülbelül 15 mm × 7 mm), melynek egyik oldalán „ET 2” felirat, a másik oldalán pedig V szerepel mélynyomással.

Az Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris filmtabletta 30 db és 90 db filmtablettát tartalmazó tartályban kapható (nedvességmegkötő szilikagél, melyet a tabletták védelme érdekében a tartályban kell tartani). A nedvességmegkötő szilikagél különálló tasakban vagy dobozkában van, lenyelni nem szabad.

Az alábbi kiszerezések kaphatók: 1 db, 30 db és 90 db filmtablettát tartalmazó tartály kartondobozban. A 200 mg/25 mg filmtabletta 30 és 90 filmtablettát tartalmazó buboréksomagolást és 30-szor 1 db és 90-szer 1 db filmtablettát tartalmazó, perforált, egységdózisú buboréksomagolást tartalmazó kartondobozban is kapható.

Nem feltétlenül kerül mindegyik kiszerezés kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

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

Gyártó:

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Viatriis UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Viatriis ApS
Tlf.: +45 28 11 69 32

Malta

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

Deutschland

Viatriis Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

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

Eesti

Viatriis OÜ
Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatriis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatriis Hellas Ltd.
Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Viatriis Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

España

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

Polska

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

France

Viatriis Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

Hrvatska

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

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Ireland

Viatriis Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatriis SIA
Tel: +371 676 055 80

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viatriis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: <{ÉÉÉÉ. hónap}>.

Egyéb információforrás

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