

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris 200 mg/10 mg plėvele dengtos tabletės
Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris 200 mg/25 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

200 mg/10 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje tabletėje yra 200 mg emtricitabino (*emtricitabinum*) ir tenofovir alafenamido monofumarato, kas atitinka 10 mg tenofovir alafenamido (*tenofovirum alafenamidum*).

200 mg/25 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje tabletėje yra 200 mg emtricitabino (*emtricitabinum*) ir tenofovir alafenamido monofumarato, kas atitinka 25 mg tenofovir alafenamido (*tenofovirum alafenamidum*).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

200 mg/10 mg plėvele dengtos tabletės

Pilka, plėvele dengta, stačiakampio formos, nuožulniais kraštais, abipus išgaubta tabletė (apie 15 mm × 7 mm), vienoje tabletės pusėje įspausta „ET 1“, o kitoje pusėje – „V“.

200 mg/25 mg plėvele dengtos tabletės

Mėlyna, plėvele dengta, stačiakampio formos, nuožulniais kraštais, abipus išgaubta tabletė (apie 15 mm × 7 mm), vienoje tabletės pusėje įspausta „ET 2“, o kitoje pusėje – „V“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris skirtas, vartojant kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistinėmis preparatais, suaugusiems ir paaugliams (12 metų ir vyresniems, sveriantiems mažiausiai 35 kg), kurie yra infekuoti 1 tipo žmogaus imunodeficito virusu (ŽIV-1), gydyti (žr. 4.2 ir 5.1 skyrius).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi pradėti gydytojas, turintis patirties gydant ŽIV infekciją.

Dozavimas

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris reikia vartoti, kaip nurodyta 1 lentelėje.

1 lentelė. Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris dozė pagal ŽIV gydymo schemos trečiąjį vaistinį preparatą

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris dozė	ŽIV gydymo schemos trečiasis vaistinis preparatas (žr. 4.5 skyrių)
Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris 200/10 mg kartą per parą	Atazanaviras su ritonaviru arba kobicistatu Darunaviras su ritonaviru arba kobicistatu ¹ Lopinaviras su ritonaviru
Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris 200/25 mg kartą per parą	Dolutegraviras, efavirenzas, maraviroksas, nevirapinas, rilpivirinas, raltegraviras

¹ Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris 200/10 mg vartojimas kartu su 800 mg darunaviro ir 150 mg kobicistato, skiriamų fiksuotų dozių derinio tabletėmis, buvo tiriamas dar negydytiems tiriamiesiems, žr. 5.1 skyrių.

Praleistos dozės

Jeigu pacientas praleido Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris dozės vartojimą ir praėjo ne daugiau kaip 18 valandų nuo įprasto vartojimo laiko, praleistą Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris dozę jis turi suvartoti kiek galima greičiau ir vartoti kitą dozę pagal įprastą vartojimo grafiką. Jeigu pacientas praleido Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris dozės vartojimą ir praėjo daugiau kaip 18 valandų, praleistosios dozės vartoti negalima; reikia tiesiog vartoti kitą dozę pagal įprastą vartojimo grafiką.

Jeigu per 1 valandą nuo Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris vartojimo pacientas vėmė, jis turi suvartoti dar vieną tabletę.

Senyvi pacientai

Senyviems pacientams Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris dozės koreguoti nereikia (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius).

Sutrikusi inkstų funkcija

Suaugusiems ar paaugliams (mažiausiai 12 metų amžiaus ir sveriantiems mažiausiai 35 kg), kurių apskaičiuotasis kreatinino klirensas (KrKl) yra ≥ 30 ml/min., Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris dozės koreguoti nereikia. Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris vartojimą pacientams reikia nutraukti, jeigu gydymo metu apskaičiuotasis KrKl sumažėja iki mažiau nei 30 ml/min. (žr. 5.2 skyrių).

Galutinės stadijos inkstų liga sergantiems suaugusiems (apskaičiuotasis KrKl < 15 ml/min.), kuriems atliekama nuolatinė hemodializė, Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris dozės koreguoti nereikia; tačiau, nors bendrai Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris turi būti vengiama, jis gali būti skiriamas tokiems pacientams, jei galima nauda viršija galimą riziką (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). Hemodializės dienomis Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris turi būti vartojamas baigus hemodializę.

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris reikia vengti pacientams, kurių apskaičiuotasis KrKl ≥ 15 ml/min. ir < 30 ml/min. arba < 15 ml/min. ir kuriems neatliekama nuolatinė hemodializė, nes Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris saugumas šiose populiacijose neištirtas.

Duomenų, kuriais remiantis būtų galima pateikti dozavimo rekomendacijas jaunesniems kaip 18 metų vaikams, sergantiems galutinės stadijos inkstų liga, nėra.

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris dozės koreguoti nereikia.

Vaikų populiacija

Emtricitabino/tenofoviro alafenamido saugumas ir veiksmingumas vaikams, jaunesniems nei 12 metų arba sveriantiems < 35 kg, dar neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris reikia vartoti vieną kartą per parą, valgio metu arba nevalgius (žr. 5.2 skyrių). Plėvele dengtos tabletės dėl kartaus skonio nerekomenduojama kramtyti ar smulkinti.

Pacientams, kuriems nepavyksta nuryti visos tabletės, tabletę galima padalyti perpus ir abi puseles nuryti vieną po kitos, kad visa dozė būtų suvartota iš karto.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliosioms medžiagoms arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pacientai, kartu infekuoti ŽIV ir hepatito B ar C virusu

Lėtiniu hepatitu B ar C sergantiems pacientams, kurie gydomi antiretrovirusiniais vaistinėmis preparatais, yra didesnė sunkių kepenų nepageidaujamų reakcijų, kurios gali būti mirtinos, pasireiškimo rizika.

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris saugumas ir veiksmingumas pacientams, kurie yra infekuoti ŽIV-1 kartu su hepatito C virusu (HCV), neištirti.

Tenofovirui alafenamidui būdingas aktyvumas veikiant hepatito B virusą (HBV). Nutraukus gydymą Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris pacientams, kurie yra infekuoti ŽIV kartu su HBV, gali pasireikšti sunkių hepatito paūmėjimo atvejų. Mažiausiai kelis mėnesius po gydymo Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris nutraukimo ŽIV kartu su HBV infekuotus pacientus reikia atidžiai stebėti kliniškai ir pagal laboratorinių tyrimų rodiklius.

Kepenų liga

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris saugumas ir veiksmingumas pacientams, kuriems yra reikšmingų kepenų funkcijos sutrikimų, neištirti (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Pacientams, kuriems jau yra nustatyta kepenų funkcijos sutrikimų, tarp jų ir lėtinis aktyvus hepatitas, skiriant kombinuotą antiretrovirusinį gydymą (KARG), dažniau pasitaiko kepenų funkcijos sutrikimų, todėl jie turi būti stebimi pagal standartinę praktiką. Jeigu kepenų funkcija tokiems pacientams blogėja, reikia apsvarstyti dėl laikino ar visiško gydymo nutraukimo.

Kūno masė ir metabolizmo rodmenys

Gydymo antiretrovirusiniais preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su ligos kontroliavimu ir gyvenimo būdu. Buvo gauta įrodymų, kad kai kuriais atvejais lipidų pokyčiai yra su gydymu susijęs poveikis, bet kad kūno masės pokyčiai būtų susiję su tam tikru gydymu, tvirtų įrodymų nėra. Į nustatytas ŽIV gydymo gaires yra įtraukta nuoroda matuoti lipidų ir gliukozės koncentracijas kraujyje. Lipidų sutrikimus reikia gydyti, atsižvelgiant į klinikinę situaciją.

Mitochondrijų disfunkcija dėl preparato poveikio prieš gimimą

Nukleozidų / nukleotidų analogai gali įvairiu laipsniu paveikti mitochondrijų funkciją, šis poveikis ryškiausias būna vartojant stavudino, didanozino ir zidovudino. Kai kuriems ŽIV neužkrėstiems kūdikiams, paveiktiems nukleozidų analogais prieš gimimą ir/ar po jo, pasireiškė mitochondrijų

disfunkcija; šie atvejai daugiausia buvo susiję su gydymo režimų, kurių sudėtyje yra zidovudino, taikymu. Svarbiausios nepageidaujamos reakcijos, apie kurias gauta pranešimų, buvo hematologiniai (anemija, neutropenija) ir metabolizmo (hiperlaktatemija, hiperlipazemija) sutrikimai. Šie reiškiniai dažnai būdavo laikini. Retai gauta pranešimų apie vėlyvuosius neurologinius sutrikimus: padidėjusį raumenų tonusą, traukulius, elgesio sutrikimus. Kol kas nėra žinoma, ar tokie neurologiniai sutrikimai yra laikini, ar išlieka visam laikui. Į šiuos duomenis reikia atsižvelgti, tiriant kiekvieną vaiką, kuris iki gimimo buvo paveiktas nukleozidų / nukleotidų analogais ir kuriam nustatoma sunkių nežinomos etiologijos klinikinių reiškinių, ypač neurologinių sutrikimų. Dėl šių duomenų šalyje galiojančių nacionalinių rekomendacijų skirti antiretrovirusinių preparatų nėščioms moterims, kad būtų išvengta vaisiaus užkrėtimo ŽIV, keisti nereikia.

Imuninės reaktyvacijos sindromas

ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems yra didelis imuninės sistemos deficitas, pradėjus KARG, gali išsivystyti uždegiminė reakcija į besimptomius arba likusius oportunistinius ligų sukėlėjus, kuri gali sukelti sunkias kliniškes būkles ar simptomų pablogėjimą. Paprastai tokios reakcijos stebėtos pirmosiomis KARG savaitėmis ar mėnesiais. Tarp jų gali būti citomegalovirusinis retinitas, generalizuotos ir (arba) židininės mikobakterinės infekcijos ir *Pneumocystis jirovecii* pneumonija. Reikia įvertinti bet kokius uždegimo simptomus ir, kai būtina, pradėti gydyti.

Esant imuninei reaktyvacijai, taip pat nustatyti autoimuniniai sutrikimai (pvz., Greivso liga ir autoimuninis hepatitas), tačiau nustatytas laikas iki ligos pradžios yra labiau kintamas ir šie reiškiniai gali pasireikšti praėjus daug mėnesių nuo gydymo pradžios.

Pacientai, infekuoti ŽIV-1 su mutacijomis

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris reikia vengti vartoti antiretrovirusiniais preparatais jau gydytiems pacientams, infekuotiems ŽIV-1 su K65R mutacija (žr. 5.1 skyrių).

Gydymas trimis nukleozidais

Kai tenofoviro dizoproksilis buvo vartojamas kartu su lamivudinu ir abakaviru, taip pat kartu su lamivudinu ir didanozinu pagal vartojimo kartą per parą schemą, nustatytas didelis nesėkmingo antivirusinio gydymo dažnis ir atsparumo atsiradimas ankstyvoje stadijoje. Todėl, jei Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris vartojamas kartu su trečiuoju nukleozido analogu, gali atsirasti tos pačios problemos.

Oportunistinės infekcijos

Pacientams, vartojantiems Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris ar bet kokią kitą antiretrovirusinį preparatą, gali toliau vystytis oportunistinės infekcijos ar kitos ŽIV infekcijos komplikacijos. Todėl tokių pacientų klinikinę būklę turi atidžiai stebėti gydytojas, turintis patirties gydant pacientus, sergančius su ŽIV infekcija susijusiomis ligomis.

Osteonekrozė

Nepaisant to, kad osteonekrozės etiologijoje dalyvauja daug veiksnių (įskaitant kortikosteroidų, alkoholio vartojimą, sunkią imunosupresiją, didesnį kūno masės indeksą), ypač daug jos atvejų aprašyta pacientams, sergantiems toli pažengusia ŽIV liga, ir (arba) ilgai gydomiems KARG. Pacientams reikėtų patarti kreiptis į gydytoją, jeigu jie patiria sąnarių gėlą ir skausmą, sąnarių sustingimą arba judesių pasunkėjimą.

Nefrotoksinis poveikis

Vaistinių preparatų pateikus į rinką, buvo pranešta apie inkstų funkcijos sutrikimo atvejus, įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą ir proksimalinę inkstų tubulopatiją, kurie nustatyti vartojant tenofoviro alafenamido turinčius vaistinius preparatus. Galimos nefrotoksinio poveikio, atsirandančio dėl

ilgalaikės mažų tenofoviro dozių ekspozicijos dozuojant tenofovirą alafenamidą, rizikos atmeti negalima (žr. 5.3 skyrių).

Rekomenduojama prieš gydymą Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris arba jį pradėdant visiems pacientams įvertinti inkstų funkciją ir visiems pacientams ją stebėti gydymo metu pagal klinikinį poreikį. Tiems pacientams, kurių inkstų funkcija kliniškai reikšmingai susilpnėja arba išsivysto proksimalinės inkstų tubulopatijos požymių, reikia apsvarstyti galimybę nutraukti Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris vartojimą.

Galutinės stadijos inkstų liga sergantys pacientai, kuriems atliekama nuolatinė hemodializė

Galutinės stadijos inkstų liga sergantiems suaugusiesiems (apskaičiuotasis $KrCl$ < 15 ml/min.), kuriems atliekama nuolatinė hemodializė, bendrai Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris turi būti vengiama, tačiau jis gali būti skiriamas tokiems pacientams, jei galima nauda viršija galimą riziką (žr. 4.2 skyrių). Tyrimė, kuriame emtricitabinas ir tenofoviras alafenamidas kartu su elvitegraviru ir kobicistatu fiksuotų dozių derinio tabletėmis (E/C/F/TAF) buvo skiriami ŽIV-1 infekuotiems suaugusiesiems, sergantiems galutinės stadijos inkstų liga (apskaičiuotasis $KrCl$ < 15 ml/min.) ir kuriems atliekama nuolatinė hemodializė, veiksmingumas buvo išlaikytas 48 savaites, tačiau emtricitabino ekspozicija buvo gerokai didesnė nei pacientams, kurių inkstų funkcija buvo normali. Nors nebuvo nustatyta jokių naujų saugumo problemų, padidėjusios emtricitabino ekspozicijos reikšmė lieka neaiški (žr. 4.8 ir 5.2 skyrius).

Vartojimas kartu su kitais vaistiniais preparatais

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris nerekomenduojama vartoti kartu su tam tikrais vaistiniais preparatais nuo traukulių (pvz., karbamazepinu, okskarbazepinu, fenobarbitaliu ir fenitoinu), antimikobakteriniais preparatais (pvz., rifampicinu, rifabutinu, rifapentinu), jonažolės preparatais ir ŽIV proteazės inhibitoriais (PI), išskyrus atazanavirą, lopinavirą ir darunavirą (žr. 4.5 skyrių).

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris negalima vartoti kartu su vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra tenofoviro alafenamido, tenofoviro dizoproksilio, emtricitabino, lamivudino ar adefoviro dipivoksilio.

Pagalbinės medžiagos

Šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris negalima vartoti kartu su vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra tenofoviro alafenamido, tenofoviro dizoproksilio, emtricitabino, lamivudino ar adefoviro dipivoksilio.

Emtricitabinas

In vitro ir klinikiniai farmakokinetinės vaistų sąveikos tyrimai parodė, kad CYP sąlygojamos emtricitabino sąveikos su kitais vaistiniais preparatais galimybė yra maža. Emtricitabino vartojimas kartu su vaistiniais preparatais, kurie šalinami aktyviai sekretuojant inkstų kanalėliuose, gali padidinti emtricitabino ir (arba) kartu vartojamo vaistinio preparato koncentraciją. Vaistiniai preparatai, kurie silpnina inkstų funkciją, gali padidinti emtricitabino koncentraciją.

Tenofoviras alafenamidas

Tenofovirą alafenamidą perneša P-glikoproteinas (P-gp) ir krūties vėžio atsparumo baltymas (angl. *breast cancer resistance protein*, BCRP). Vaistiniai preparatai, kurie labai veikia P-gp ir BCRP

aktyvumą, gali sukelti tenofoviro alafenamido absorbcijos pokyčius. Tikėtina, kad vaistiniai preparatai, kurie skatina P-gp aktyvumą (pvz., rifampicinas, rifabutinas, karbamazepinas, fenobarbitalis), mažina tenofoviro alafenamido absorbciją, dėl to sumažėja tenofoviro alafenamido koncentracija plazmoje ir gali išnykti gydymasis emtricitabino/tenofoviro alafenamido poveikis bei išsivystyti atsparumas. Tikėtina, kad emtricitabino/tenofoviro alafenamido vartojimas kartu su kitais vaistiniais preparatais, kurie slopina P-gp ir BCRP aktyvumą (pvz., kobicistatą, ritonavirą, ciklosporiną), didina tenofoviro alafenamido absorbciją ir koncentraciją plazmoje. Remiantis *in vitro* tyrimo duomenimis, nėra tikėtina, kad kartu vartojant tenofovirą alafenamidą ir ksantinoksidazės inhibitorių (pvz., feboksostatą) padidės sisteminė tenofoviro ekspozicija *in vivo*.

Tenofoviras alafenamidas nėra CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 arba CYP2D6 inhibitorius *in vitro*. Jis nėra CYP3A inhibitorius arba induktorius *in vivo*. Tenofoviras alafenamidas yra OATP1B1 ir OATP1B3 substratas *in vitro*. Tenofoviro alafenamido pasiskirstymą organizme gali veikti OATP1B1 ir OATP1B3 aktyvumas.

Kitos sąveikos

Tenofoviras alafenamidas nėra žmogaus uridindifosfatgliukuronosiltransferazės (UGT) 1A1 inhibitorius *in vitro*. Nėra žinoma, ar tenofoviras alafenamidas yra kitų UGT fermentų inhibitorius. Emtricitabinas neslopino nespecifinio UGT substrato gliukuronidacijos reakcijos *in vitro*.

Sąveikos tarp emtricitabino/tenofoviro alafenamido sudėtinių dalių ir galimų kartu vartoti vaistinių preparatų yra išvardytos 2 lentelėje (joje naudojamos santrumpos: padidėjimas - „↑“, sumažėjimas - „↓“, jei pokyčio nebuvo - „↔“). Aprašyta sąveika, paremta tyrimais, atliktais su emtricitabinu/tenofoviru alafenamidu arba emtricitabino/tenofoviro alafenamido sudėtinėmis dalimis, vartojant jas kaip atskirus preparatus ir (arba) vartojant jas kartu, arba galima vaistų sąveika, kuri gali pasireikšti vartojant emtricitabino/tenofoviro alafenamido.

2 lentelė. Atskirų Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris sudėtinių dalių sąveikos su kitais vaistiniais preparatais

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes¹	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms. AUC, C_{max}, C_{min}² vidutinis procentinis pokytis	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris
ANTIINFEKGINIAI PREPARATAI		
Priešgrybeliniai preparatai		
Ketokonazolas Itrakonazolas	Sąveikos tyrimų neatlikta nė su vienu Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris komponentu. Tikėtina, kad kartu vartojant stiprius P-gp inhibitorius ketokonazolą arba itrakonazolą, tenofoviro alafenamido koncentracija plazmoje padidės.	Rekomenduojama Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris dozė yra 200/10 mg kartą per parą.
Flukonazolas Izavukonazolas	Sąveikos tyrimų neatlikta nė su vienu Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris komponentu. Kartu vartojant flukonazolą arba izavukonazolą, gali padidėti tenofoviro alafenamido koncentracija plazmoje.	Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris dozė parenkama pagal kartu vartojamo antiretrovirusinio preparato dozę (žr. 4.2 skyrių).
Antimikobakteriniai preparatai		
Rifabutinas Rifampicinas Rifapentinas	Sąveikos tyrimų neatlikta nė su vienu Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris komponentu. Kartu vartojant P-gp induktorius rifampiciną, rifabutiną ir rifapentiną, gali sumažėti tenofoviro alafenamido koncentracija plazmoje, dėl to gali išnykti gydymasis poveikis ir išsivystyti atsparumas.	Kartu vartoti Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris ir rifabutiną, rifampiciną ar rifapentiną nerekomenduojama.

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes ¹	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms. AUC, C _{max} , C _{min} ² vidutinis procentinis pokytis	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris
Vaistiniai preparatai nuo hepatito C viruso		
Ledipasviras (90 mg kartą per parą)/ sofosbuviras (400 mg kartą per parą), emtricitabinas (200 mg kartą per parą)/ tenofoviras alafenamidas (10 mg kartą per parą) ³	Ledipasviras: AUC: ↑ 79 % C_{max}: ↑ 65 % C_{min}: ↑ 93 % Sofosbuviras: AUC: ↑ 47 % C_{max}: ↑ 29 % Sofosbuviro metabolitas GS-331007: AUC: ↑ 48 % C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 66 % Emtricitabinas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviras alafenamidas: AUC: ↔ C_{max}: ↔	Ledipasviro ar sofosbuviro dozės koreguoti nereikia. Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris dozė parenkama pagal kartu vartojamo antiretrovirusinio preparato dozę (žr. 4.2 skyrių).
Ledipasviras (90 mg kartą per parą)/ sofosbuviras (400 mg kartą per parą), emtricitabinas (200 mg kartą per parą)/ tenofoviras alafenamidas (25 mg kartą per parą) ⁴	Ledipasviras AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Sofosbuviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Sofosbuviro metabolitas GS-331007: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabinas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviras alafenamidas: AUC: ↑ 32 % C_{max}: ↔	Ledipasviro ar sofosbuviro dozės koreguoti nereikia. Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris dozė parenkama pagal kartu vartojamo antiretrovirusinio preparato dozę (žr. 4.2 skyrių).

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes ¹	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms. AUC, C _{max} , C _{min} ² vidutinis procentinis pokytis	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris
Sofosbuviras (400 mg kartą per parą) / velpatasviras (100 mg kartą per parą), emtricitabinas (200 mg kartą per parą) / tenofoviras alafenamidas (10 mg kartą per parą) ³	Sofosbuviras: AUC: ↑ 37 % C_{max}: ↔ Sofosbuviro metabolitas GS-331007: AUC: ↑ 48 % C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 58 % Velpatasviras: AUC: ↑ 50 % C_{max}: ↑ 30 % C_{min}: ↑ 60 % Emtricitabinas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviras alafenamidas: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 20 %	Sofosbuviro, velpatasviro arba voksilapreviro dozės koreguoti nereikia. Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris dozė parenkama pagal kartu vartojamo antiretrovirusinio preparato dozę (žr. 4.2 skyrių).
Sofosbuviras / velpatasviras / voksilapreviras (400 mg/100 mg/ 100 mg + 100 mg kartą per parą) ⁷ / emtricitabinas (200 mg kartą per parą) / tenofoviras alafenamidas (10 mg kartą per parą) ³	Sofosbuviras: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 27 % Sofosbuviro metabolitas GS-331007: AUC: ↑ 43 % C_{max}: ↔ Velpatasviras: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 46 % C_{max}: ↔ Voksilapreviras: AUC: ↑ 171 % C_{min}: ↑ 350 % C_{max}: ↑ 92 % Emtricitabinas: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Tenofoviras alafenamidas: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 21 %	

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes¹	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms. AUC, C_{max}, C_{min}² vidutinis procentinis pokytis	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris
Sofosbuviras / velpatasviras / voksilapreviras (400 mg/100 mg/100 mg + 100 mg kartą per parą) ⁷ / emtricitabinas (200 mg kartą per parą) / tenofoviras alafenamidas (25 mg kartą per parą) ⁴	Sofosbuviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Sofosbuviro metabolitas GS-331007: AUC: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasviras: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Voksilapreviras: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Emtricitabinas: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Tenofoviras alafenamidas: AUC: ↑ 52 % C_{max}: ↑ 32 %	Sofosbuviro, velpatasviro arba voksilapreviro dozės koreguoti nereikia. Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris dozė parenkama pagal kartu vartojamo antiretrovirusinio preparato dozę (žr. 4.2 skyrių).
ANTIRETROVIRUSINIAI PREPARATAI		
ŽIV proteazės inhibitoriai		
Atazanaviras/kobicistatas (300 mg/150 mg kartą per parą), tenofoviras alafenamidas (10 mg)	Tenofoviras alafenamidas: AUC: ↑ 75 % C_{max}: ↑ 80 % Atazanaviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Rekomenduojama Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris dozė yra 200/10 mg kartą per parą.
Atazanaviras/ritonaviras (300/100 mg kartą per parą), tenofoviras alafenamidas (10 mg)	Tenofoviras alafenamidas: AUC: ↑ 91 % C_{max}: ↑ 77 % Atazanaviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Rekomenduojama Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris dozė yra 200/10 mg kartą per parą.
Darunaviras/kobicistatas (800/150 mg kartą per parą), tenofoviras alafenamidas (25 mg kartą per parą) ⁵	Tenofoviras alafenamidas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Tenofoviras: AUC: ↑ 224 % C_{max}: ↑ 216 % C_{min}: ↑ 221 % Darunaviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Rekomenduojama Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris dozė yra 200/10 mg kartą per parą.

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes¹	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms. AUC, C_{max}, C_{min}² vidutinis procentinis pokytis	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris
Darunaviras/ritonaviras (800/100 mg kartą per parą), tenofoviras alafenamidas (10 mg kartą per parą)	Tenofoviras alafenamidas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Tenofoviras: AUC: ↑ 105 % C_{max}: ↑ 142 % Darunaviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Rekomenduojama Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris dozė yra 200/10 mg kartą per parą.
Lopinaviras/ritonaviras (800/200 mg kartą per parą), tenofoviras alafenamidas (10 mg kartą per parą)	Tenofoviras alafenamidas: AUC: ↑ 47 % C_{max}: ↑ 119 % Lopinaviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Rekomenduojama Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris dozė yra 200/10 mg kartą per parą.
Tipranaviras/ritonaviras	Sąveikos tyrimų neatlikta nė su vienu Emtricitabine/Tenofovir alafenamide komponentu. Tipranaviras/ritonaviras sukelia P-gp indukciją. Tikėtina, kad vartojant tipranavirą/ritonavirą kartu su Emtricitabine/Tenofovir alafenamide, tenofoviro alafenamido ekspozicija sumažės.	Vartoti kartu su Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris nerekomenduojama.
Kiti proteazės inhibitoriai	Poveikis nežinomas.	Nėra duomenų, todėl dozavimo rekomendacijų vartojant kartu su kitais proteazės inhibitoriais pateikti negalima.
Kiti antiretrovirusiniai preparatai nuo ŽIV		
Dolutegraviras (50 mg kartą per parą), tenofoviras alafenamidas (10 mg kartą per parą) ³	Tenofoviras alafenamidas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Dolutegraviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Rekomenduojama Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris dozė yra 200/25 mg kartą per parą.
Rilpivirinas (25 mg kartą per parą), tenofoviras alafenamidas (25 mg kartą per parą)	Tenofoviras alafenamidas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Rilpivirinas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Rekomenduojama Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris dozė yra 200/25 mg kartą per parą.
Efavirezas (600 mg kartą per parą), tenofoviras alafenamidas (40 mg kartą per parą) ⁴	Tenofoviras alafenamidas: AUC: ↓ 14 % C_{max}: ↓ 22 %	Rekomenduojama Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris dozė yra 200/25 mg kartą per parą.

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes¹	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms. AUC, C_{max}, C_{min}² vidutinis procentinis pokytis	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris
Maravirokas Nevirapinas Raltegraviras	Sąveikos tyrimų neatlikta nė su vienu Emtricitabine/Tenofovir alafenamide komponentu. Nėra tikėtina, kad maravirokas, nevirapinas ar raltegraviras veiks tenofoviro alafenamido ekspoziciją, taip pat nėra tikėtina, kad tenofoviras alafenamidas veiks maraviroko, nevirapino ar raltegraviro metabolizmą ir šalinimą.	Rekomenduojama Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris dozė yra 200/25 mg kartą per parą.
<i>VAISTINIAI PREPARATAI NUO TRAUKULIŲ</i>		
Okskarbazepinas Fenobarbitalis Fenitoinas	Sąveikos tyrimų neatlikta nė su vienu Emtricitabine/Tenofovir alafenamide komponentu. Kartu vartojant P-gp induktorių okskarbazepiną, fenobarbitalį ar fenitoiną, gali sumažėti tenofoviro alafenamido koncentracija plazmoje ir dėl to išnykti gydymasis poveikis bei išsivystyti atsparumas.	Vartoti Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris kartu su okskarbazepinu, fenobarbitaliu ar fenitoinu nerekomenduojama.
Karbamazepinas (dozė titruojama nuo po 100 mg iki po 300 mg du kartus per parą), emtricitabinas/tenofoviras alafenamidas (200 mg/25 mg kartą per parą) ^{3,6}	Tenofoviras alafenamidas: AUC: ↓ 55 % C _{max} : ↓ 57 % Kartu vartojant P-gp induktorių karbamazepiną, sumažėja tenofoviro alafenamido koncentracija plazmoje ir dėl to gali išnykti gydymasis poveikis bei išsivystyti atsparumas.	Vartoti Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris kartu su karbamazepinu nerekomenduojama.
<i>ANTIDEPRESANTAI</i>		
Sertralinas (50 mg kartą per parą), tenofoviras alafenamidas (10 mg kartą per parą) ³	Tenofoviras alafenamidas: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Sertralinas: AUC: ↑ 9 % C _{max} : ↑ 14 %	Sertralino dozės koreguoti nereikia. Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris dozė parenkama pagal kartu vartojamo antiretrovirusinio preparato dozę (žr. 4.2 skyrių).
<i>AUGALINIAI VAISTINIAI PREPARATAI</i>		
Jonažolės (<i>Hypericum perforatum</i>) preparatai	Sąveikos tyrimų neatlikta nė su vienu Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris komponentu. Kartu vartojant P-gp induktorių jonažolės preparatą, gali sumažėti tenofoviro alafenamido koncentracija plazmoje ir dėl to išnykti gydymasis poveikis bei išsivystyti atsparumas.	Kartu vartoti Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris ir jonažolės preparatus nerekomenduojama.
<i>IMUNOSUPRESANTAI</i>		
Ciklosporinas	Sąveikos tyrimų neatlikta nė su vienu Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris komponentu. Tikėtina, kad kartu vartojant stiprų P-gp inhibitorių ciklosporiną, tenofoviro alafenamido koncentracija plazmoje padidės.	Rekomenduojama Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris dozė yra 200/10 mg kartą per parą.

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes ¹	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms. AUC, C _{max} , C _{min} ² vidutinis procentinis pokytis	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris
GERIAMIEJI KONTRACEPTIKAI		
Norgestimatas (0,180/0,215/0,250 mg kartą per parą), etinilestradiolis (0,025 mg kartą per parą), emtricitabinas/tenofoviras alafenamidas (200/25 mg kartą per parą) ⁵	Norelgestrominas: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Norgestrelis: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Etinilestradiolis: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	Norgestimato/etinilestradiolio dozės koreguoti nereikia. Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris dozė parenkama pagal kartu vartojamo antiretrovirusinio preparato dozę (žr. 4.2 skyrių).
RAMINAMIEJI/MIGDOMIEJI PREPARATAI		
Per burną vartojamas midazolamas (2,5 mg viena dozė), tenofoviras alafenamidas (25 mg kartą per parą)	Midazolamas: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Midazolamo dozės koreguoti nereikia. Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris dozė parenkama pagal kartu vartojamo antiretrovirusinio preparato dozę (žr. 4.2 skyrių).
Į veną leidžiamas midazolamas (1 mg viena dozė), tenofoviras alafenamidas (25 mg kartą per parą)	Midazolamas: AUC: ↔ C _{max} : ↔	

¹ Kai pateikiamos dozės, tai yra tokios dozės, kurios buvo vartotos klinikinių vaistų tarpusavio sąveikos tyrimų metu.

² Kai yra vaistų sąveikos tyrimų duomenų.

³ Tyrimas atliktas su elvitegraviro/kobicistato/emtricitabino/tenofoviro alafenamido fiksuotų dozių derinio tabletėmis.

⁴ Tyrimas atliktas su emtricitabino/rilpivirino/tenofoviro alafenamido fiksuotų dozių derinio tabletėmis.

⁵ Tyrimas atliktas su emtricitabino/tenofoviro alafenamidu.

⁶ Šiame tyrime emtricitabinas/tenofoviras alafenamidas buvo vartojamas valgio metu.

⁷ Tyrimas buvo atliktas skiriant papildomai 100 mg voksilapreviro, kad būtų pasiekta tokia voksilapreviro ekspozicija, kokios tikimasi HCV infekuotiems pacientams.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Tinkamų ir gerai kontroliuojamų emtricitabino/tenofoviro alafenamido ar jo komponentų vartojimo nėštumo metu tyrimų neatlikta. Duomenų apie tenofoviro alafenamido vartojimą nėštumo metu nėra arba jų yra nedaug (duomenų yra mažiau kaip apie 300 nėštumų baigčių). Tačiau daug nėščių moterų tyrimų duomenų (daugiau nei apie 1 000 nėštumų baigčių) nerodo su emtricitabinu susijusio poveikio įgimtoms formavimosi ydoms ar toksinio poveikio vaisiui (ar) naujagimiui.

Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo emtricitabino poveikio vaisingumo rodikliams, nėštumo eigai, vaisiaus vystymuisi, atsivedimui ar atsivestų jauniklių vystymuisi neparodė. Su gyvūnais atlikti tenofoviro alafenamido tyrimai kenksmingo poveikio vaisingumo rodikliams, vaikingumui ar vaisiaus vystymuisi neparodė (žr. 5.3 skyrių).

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris nėštumo metu vartoti galima tik tada, jei galima nauda pateisina galimą pavojų vaisiui.

Žindymas

Nežinoma, ar tenofoviro alafenamido išsiskiria į gydomų moterų pieną. Emtricitabino išsiskiria į gydomų moterų pieną. Tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad tenofoviro išsiskiria į gyvūnų pieną.

Nėra pakankamai duomenų apie emtricitabino ir tenofoviro poveikį naujagimiams ar kūdikiams. Todėl Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris neturi būti vartojamas žindymo metu.

Siekiant išvengti ŽIV perdavimo kūdikiui, ŽIV infekuotoms moterims rekomenduojama nežindyti savo kūdikių.

Vaisingumas

Duomenų apie emtricitabino/tenofoviro alafenamido poveikį žmonių vaisingumui nėra. Tyrimais su gyvūnais jokio emtricitabino ir tenofoviro alafenamido poveikio poravimuisi ar vaisingumui nenustatyta (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris gali silpnai veikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Pacientus reikia informuoti, kad gydant emtricitabinu/tenofoviru alafenamidu pranešta apie svaigulio atvejus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Nepageidaujamų reakcijų įvertinimas paremtas saugumo savybių duomenimis, gautais atlikus visus II ir III fazės tyrimus, kurių metu ŽIV-1 infekuoti pacientai buvo gydomi vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje buvo emtricitabino ir tenofoviro alafenamido, ir iš poregistracinio laikotarpio patirties. Klinikiniuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo dar negydyti suaugę pacientai, gydomi emtricitabino ir tenofoviro alafenamido su elvitegraviru ir kobicistatu fiksuotų dozių derinio tabletėmis po 150 mg elvitegraviru/150 mg kobicistato/200 mg emtricitabino/10 mg tenofoviro alafenamido (fumarato pavidalu) (E/C/F/TAF) 144 savaites, dažniausiai pastebėtos nepageidaujamos reakcijos buvo viduriavimas (7 %), pykinimas (11 %) ir galvos skausmas (6 %).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos (nurodytos 3 lentelėje) išvardytos pagal organų sistemų klases ir dažnį. Dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$) ir nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$).

3 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje¹

Dažnis	Nepageidaujama reakcija
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>	
Nedažnas:	anemija ²
<i>Psichikos sutrikimai</i>	
Dažnas:	nenormalūs sapnai
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	
Dažnas:	galvos skausmas, svaigulys

Dažnis	Nepageidaujama reakcija
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	
Labai dažnas:	pykinimas
Dažnas:	viduriavimas, vėmimas, pilvo skausmas, dujų susikaupimas žarnyne
Nedažnas:	dispepsija
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>	
Dažnas:	bėrimas
Nedažnas:	angioneurozinė edema ^{3,4} , niežėjimas, dilgėlinė ⁴
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>	
Nedažnas:	artralgija
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	
Dažnas:	nuovargis

¹ Išskyrus angioneurozinę edemą, anemiją ir dilgėlinę (žr. 2, 3 ir 4 išnašas), visos nepageidaujamos reakcijos buvo nustatytos preparatų, kurių sudėtyje yra F/TAF, klinikinių tyrimų metu. Dažnis nustatytas per 144 gydymo savaites III fazės E/C/F/TAF klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo 866 dar negydyti suaugę pacientai (GS-US-292-0104 ir GS-US-292-0111), metu.

² Ši nepageidaujama reakcija nebuvo pastebėta preparatų, kurių sudėtyje yra F/TAF, klinikinių tyrimų metu, bet nustatyta remiantis emtricitabino klinikinių tyrimų metu ar poregistracinio stebėjimo duomenimis, vartojant su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais.

³ Ši nepageidaujama reakcija nustatyta preparatų, kurių sudėtyje yra emtricitabino, poregistracinio stebėjimo metu.

⁴ Ši nepageidaujama reakcija nustatyta preparatų, kurių sudėtyje yra tenofoviro alafenamido, poregistracinio stebėjimo metu.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Imuninės reaktyvacijos sindromas

ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems yra didelis imuninės sistemos nepakankamumas, pradėjus KARG, gali išsivystyti uždegiminė reakcija į besimptomės arba likusias oportunistines infekcijas. Esant imuninei reaktyvacijai, taip pat nustatyti autoimuniniai sutrikimai (pvz., Greivso liga ir autoimuninis hepatitas), tačiau nustatytas laikas iki ligos pradžios yra labiau kintamas ir šie reiškiniai gali pasireikšti praėjus daug mėnesių nuo gydymo pradžios (žr. 4.4 skyrių).

Osteonekrozė

Yra duomenų apie osteonekrozės atvejus, ypač pacientams, kuriems yra gerai žinomų rizikos veiksnių, toli pažengusi ŽIV liga arba ilgai taikomas KARG. Osteonekrozės atvejų dažnis nežinomas (žr. 4.4 skyrių).

Lipidų laboratorinių tyrimų rezultatų pokyčiai

Atliekant tyrimus, kuriuose dalyvavo dar negydyti pacientai, abiejose gydymo vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra tenofoviro alafenamido fumarato ir tenofoviro dizoproksilio fumarato, grupėse 144 savaitę nustatytas lipidų kiekio nevalgius rodiklių – bendrojo cholesterolio kiekio, tiesioginio mažo tankio lipoproteinų (MTL) cholesterolio bei didelio tankio lipoproteinų (DTL) cholesterolio ir trigliceridų kiekio – padidėjimas. 144 savaitę šių rodiklių padidėjimo nuo pradinio įvertinimo mediana buvo didesnė E/C/F/TAF grupėje nei elvitegraviro 150 mg/kobicistato 150 mg/emtricitabino 200 mg/tenofoviro dizoproksilio (fumarato pavidalu) 245 mg (E/C/F/TDF) grupėje (skirtumo tarp gydymo grupių pagal bendrojo cholesterolio kiekio nevalgius, tiesioginio mažo tankio lipoproteinų (MTL) cholesterolio bei didelio tankio lipoproteinų (DTL) cholesterolio ir trigliceridų kiekio rodiklius $p < 0,001$). Bendrojo cholesterolio ir DTL cholesterolio santykio pokyčio nuo pradinio įvertinimo iki 144 savaitės mediana (Q1, Q3) buvo 0,2 (-0,3; 0,7) E/C/F/TAF grupėje ir 0,1 (-0,4; 0,6) E/C/F/TDF grupėje (skirtumo tarp gydymo grupių $p = 0,006$).

Tyrimė pacientams, kuriems pasireiškė virusų slopinimas, perėjimas nuo emtricitabino / tenofoviro dizoproksilio fumarato prie emtricitabino/tenofoviro alafenamido, toliau vartojant trečiąją antiretrovirusinį preparatą (tyrimas GS-US-311-1089), buvo nustatytas lipidų kiekio nevalgius rodiklių – bendrojo cholesterolio kiekio, tiesioginio mažo tankio lipoproteinų (MTL) cholesterolio ir trigliceridų – padidėjimas emtricitabino/tenofoviro alafenamido grupėje, palyginti su mažai pasikeitusiu rezultatu emtricitabino / tenofoviro dizoproksilio fumarato grupėje ($p \leq 0,009$ skirtumas

tarp grupių pasikeitimuose nuo pradinio lygio). DTL cholesterolio ir gliukozės medianos vertės nevalgius bei bendro cholesterolio ir DTL cholesterolio santykis bet kurioje gydymo grupėje 96 savaitę buvo mažai pasikeitęs nuo pradinio lygio. Nei vienas pasikeitimas nebuvo kliniškai reikšmingas.

Suaugusių pacientų, kuriems pasiektas virusų slopinimas, tyrimo metu, pakeitus abakavirą / lamivudiną į emtricitabiną/tenofovirą alafenamidą, bet toliau vartojant trečiąją antiretrovirusinį vaistinį preparatą (tyrimas GS-US-311-1717), nustatyti minimalūs lipidų parametrų pokyčiai.

Metabolizmo rodmenys

Gydymo antiretrovirusiniais preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

Emtricitabino ir tenofoviro alafenamido saugumas buvo tiriamas 48 savaites atliekant atvirąjį klinikinį tyrimą (GS-US-292-0106), kurio metu ŽIV-1 infekuoti, dar negydyti pacientai vaikai nuo 12 iki < 18 metų buvo gydomi emtricitabinu ir tenofoviru alafenamidu kartu su elvitegraviru ir kobicistatu fiksuotų dozių derinio tabletėmis. Emtricitabino ir tenofoviro alafenamido kartu su elvitegraviru ir kobicistatu saugumo duomenys 50 pacientų paauglių grupėje buvo panašūs į suaugusiųjų duomenis (žr. 5.1 skyrių).

Kitos ypatingos pacientų populiacijos

Pacientai, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Emtricitabino ir tenofoviro alafenamido saugumas buvo tiriamas 144 savaites atliekant atvirąjį klinikinį tyrimą (GS-US-292-0112), kurio metu 248 ŽIV-1 infekuoti pacientai, kurie dar nebuvo gydyti (n = 6) arba kuriems pasireiškė virusų slopinimas (n = 242), sergantys lengvu ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimu (apskaičiuotasis glomerulų filtracijos greitis (angl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR) pagal Cockcroft-Gault metodą [eGFR_{CG}]: 30-69 ml/min.) buvo gydomi emtricitabinu ir tenofoviru alafenamidu kartu su elvitegraviru ir kobicistatu fiksuotų dozių derinio tabletėmis. Pacientams, sergantiems lengvu ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimu, saugumo duomenys buvo panašūs į pacientų, kurių inkstų funkcija buvo normali, duomenis (žr. 5.1 skyrių).

Emtricitabino ir tenofoviro alafenamido saugumas buvo vertinamas atliekant 48 savaičių trukmės vienos grupės atvirąjį klinikinį tyrimą (GS-US-292-1825), kurio metu 55 ŽIV-1 infekuotiems pacientams, kuriems pasiektas virusų slopinimas, kurie serga galutinės stadijos inkstų liga (eGFR_{CG} < 15 ml/min.) ir kuriems atliekama nuolatinė hemodializė, buvo skiriami emtricitabinas ir tenofoviras alafenamidas kartu su elvitegraviru ir kobicistatu fiksuotų dozių derinio tabletėmis. Emtricitabiną ir tenofovirą alafenamidą kartu su elvitegraviru ir kobicistatu fiksuotų dozių derinio tabletėmis vartojantiems pacientams, sergantiems galutinės stadijos inkstų liga ir kuriems atliekama nuolatinė hemodializė, naujų saugumo problemų nenustatyta (žr. 5.2 skyrių).

Pacientai, kartu infekuoti ŽIV ir HBV

Emtricitabino ir tenofoviro alafenamido kartu su elvitegraviru ir kobicistatu fiksuotų dozių derinio tabletėmis (elvitegraviro / kobicistato / emtricitabino / tenofoviro alafenamido [E/C/F/TAF]) saugumas buvo tiriamas 72 pacientams, kartu infekuotiems ŽIV/HBV, kuriems buvo skiriamas gydymas nuo ŽIV, atliekant atvirąjį klinikinį tyrimą (GS-US-292-1249); iki 48 savaitės pacientams buvo taikomas kitoks antiretrovirusinio gydymo režimas (69 iš 72 pacientų vartojo tenofoviro dizoproksilio fumarato [TDF]), o tada jis buvo pakeistas į E/C/F/TAF. Remiantis šiais nedideliais duomenimis, pacientams, kartu infekuotiems ŽIV/HBV, emtricitabino ir tenofoviro alafenamido kartu su elvitegraviru ir kobicistatu fiksuotų dozių derinio tablečių saugumo duomenys buvo panašūs į pacientų, infekuotų vien ŽIV-1, duomenis (žr. 4.4 skyrių).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Perdozavimo atveju pacientą reikia stebėti dėl toksinio poveikio simptomų (žr. 4.8 skyrių). Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris perdozavimo gydymą sudaro bendros palaikomosios priemonės, įskaitant pagrindinių organizmo būklės rodiklių bei klinikinės paciento būklės stebėjimą.

Emtricitabiną galima pašalinti hemodializės būdu, kurios metu per 3 val. dializės laikotarpį, prasidedantį per 1,5 val. nuo emtricitabino vartojimo, pašalinama apie 30 % emtricitabino dozės. Hemodializės būdu veiksmingai pašalinamas tenofoviras, o kraujo išvalymo koeficientas yra maždaug 54 %. Nėra žinoma, ar emtricitabinas ir tenofoviras gali būti pašalinti peritoninės dializės būdu.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – sisteminio poveikio antivirusinis preparatas, antivirusiniai vaistiniai preparatai ŽIV infekcijai gydyti, deriniai; ATC kodas – J05AR17.

Veikimo mechanizmas

Emtricitabinas yra nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorius (NATI) ir nukleozido 2'-deoksicitidino analogas. Emtricitabinas ląstelių fermentų fosforilinamas iki emtricitabino trifosfato. Emtricitabino trifosfatas, ŽIV atvirkštinei transkriptazei (AT) įtraukiant į viruso deoksiribonukleininę rūgštį (DNR), slopina ŽIV replikaciją, dėl ko nutrūksta DNR grandinė. Emtricitabinui būdingas aktyvumas veikiant ŽIV-1, ŽIV-2 ir HBV.

Tenofoviras alafenamidas yra nukleotidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorius (NtATI) ir tenofoviro fosfonamidatų prodrastas (2'-deoksiadenozino monofosfato analogas). Tenofoviras alafenamidas prasiskverbia į ląsteles ir dėl didesnio stabilumo plazmoje bei aktyvinimo ląstelių viduje, katapsinui A vykdant hidrolizę, tenofoviras alafenamidas veiksmingiau nei tenofoviro dizoproksilio fumaratas sutelkia tenofovirą periferinio kraujo vienbranduolėse ląstelėse (angl. *peripheral blood mononuclear cells*, PBMC) arba ŽIV taikinio ląstelėse, įskaitant limfocitus bei makrofagus. Tada ląstelių viduje tenofoviras fosforilinamas į farmakologiškai veiklų metabolitą tenofovirą difosfatą. Tenofoviras difosfatas, ŽIV AT įtraukiant į viruso DNR, slopina ŽIV replikaciją, dėl ko nutrūksta DNR grandinė. Tenofovirui būdingas aktyvumas veikiant ŽIV-1, ŽIV-2 ir HBV.

Antivirusinis aktyvumas *in vitro*

Nustatytas emtricitabino ir tenofoviro alafenamido sinergistinis antivirusinis aktyvumas ląstelių kultūroje. Emtricitabino arba tenofoviro alafenamido antagonistinio poveikio vartojant kartu su kitais antiretrovirusiniais preparatais nenustatyta.

Emtricitabino antivirusinis poveikis laboratoriniams ir klinikiškiems ŽIV-1 izoliatams buvo įvertintas limfoblastoidinių ląstelių linijose, MAGI CCR5 ląstelių linijoje ir PBMC. Emtricitabino 50 % efektyvumo koncentracijos (EK₅₀) vertės buvo nuo 0,0013 μM iki 0,64 μM. Nustatytas emtricitabino antivirusinis poveikis ląstelių kultūroje veikiant ŽIV-1 A, B, C, D, E, F ir G monofiletinius taksonus (EK₅₀ vertės nuo 0,007 μM iki 0,075 μM) ir padermei būdingas aktyvumas veikiant ŽIV-2 (EK₅₀ vertės nuo 0,007 μM iki 1,5 μM).

Tenofoviro alafenamido antivirusinis poveikis laboratoriniams ir klinikiams B potipio ŽIV-1 izoliatams buvo įvertintas limfoblastoidinių ląstelių linijose, PBMC, pirminių monocitų/makrofagų ląstelėse ir CD4⁺-T limfocituose. Tenofoviro alafenamido EK₅₀ vertės buvo nuo 2,0 nM iki 14,7 nM. Nustatytas tenofoviro alafenamido antivirusinis poveikis ląstelių kultūroje veikiant visas ŽIV-1 grupes (M, N, ir O), įskaitant A, B, C, D, E, F ir G pogrupius (EK₅₀ vertės buvo nuo 0,10 nM iki 12,0 nM) ir padermei būdingas aktyvumas veikiant ŽIV-2 (EK₅₀ vertės buvo nuo 0,91 nM iki 2,63 nM).

Atsparumas

In vitro

Sumažėjęs jautrumas emtricitabinui yra susijęs su ŽIV-1 AT M184V/I mutacijomis.

ŽIV-1 izoliatai, kurių jautrumas tenofovirui alafenamidui yra sumažėjęs, turi K65R mutaciją ŽIV-1 AT; taip pat laikinai pastebėta K70E mutacija ŽIV-1 AT.

Dar negydyti pacientai

Antiretrovirusiniais preparatais dar negydytų pacientų, vartojančių emtricitabiną ir tenofovirą alafenamidą (10 mg) su elvitegraviru ir kobicistatu fiksuotų dozių derinio tabletėmis III fazės tyrimų GS-US-292-0104 ir GS-US-292-0111 jungtinės analizės metu buvo atliekamas plazmos ŽIV-1 izoliatų, gautų iš visų pacientų, kuriems buvo patvirtintas nesėkmingas antivirusinis gydymas ir nustatyta ŽIV-1 RNR ≥ 400 kopijų/ml, genotipavimas 144 savaitę arba ankstyvo tiriamojo vaistinio preparato vartojimo nutraukimo metu. Po 144 savaičių vienos arba daugiau pirminių su atsparumu emtricitabinui, tenofovirui alafenamidui ar elvitegravirui susijusių mutacijų atsiradimas ŽIV-1 izoliatuose nustatytas 12 iš 22 pacientų, kuriems buvo įvertinami genotipiniai duomenys, gauti iš porinių pradinių ir nesėkmingo gydymo E/C/F/TAF izoliatų (12 iš 866 pacientų [1,4 %]), palyginti su 12 iš 20 nesėkmingo gydymo izoliatais, gautais iš E/C/F/TDF grupės pacientų, kuriems buvo galima įvertinti genotipo duomenis (12 iš 867 pacientų [1,4 %]). E/C/F/TAF grupėje atsiradusios mutacijos buvo M184V/I (n = 11) ir K65R/N (n = 2) AT bei T66T/A/I/V (n = 2), E92Q (n = 4), Q148Q/R (n = 1) ir N155H (n = 2) integracijoje. E/C/F/TDF grupėje iš ŽIV-1 izoliatų, gautų iš 12 pacientų, kuriems pasireiškė atsparumas, atsiradusios mutacijos buvo M184V/I (n = 9) ir K65R/N (n = 4) AT bei L210W (n = 1) E92Q/V (n = 4), Q148R (n = 2) ir N155H/S (n = 3) integracijoje. Daugumoje ŽIV-1 izoliatų, gautų iš abiejų grupių pacientų, kuriems atsirado elvitegravirui atsparumą lėmusių mutacijų integracijoje, taip pat atsirado mutacijų AT, lėmusių atsparumą emtricitabinui.

Pacientai, kartu infekuoti ŽIV ir HBV

Klinikinio tyrimo metu ŽIV ir lėtiniu hepatitu B infekuotiems pacientams, kuriems pasireiškė ŽIV virusų slopinimas, 48 savaites vartojant emtricitabiną ir tenofovirą alafenamidą su elvitegraviro ir kobicistato fiksuotų dozių derinio tabletėmis (E/C/F/TAF) (GS-US-292-1249, n = 72), nustatyta, kad 2 pacientai buvo tinkami atsparumo analizei. ŽIV-1 ar HBV amino rūgščių pokyčių, kurie būtų susiję su atsparumu bet kuriam E/C/F/TAF komponentui, šiems 2 pacientams nenustatyta.

Kryžminis atsparumas ŽIV-1 infekuotiems, dar negydytiems pacientams arba pacientams, kuriems pasireiškė virusų slopinimas

Emtricitabinui atsparūs virusai su M184V/I pakaita pasižymi kryžminiu rezistentiškumu lamivudinui, tačiau išlieka jautrūs didanozinui, stavudinui, tenofovirui ir zidovudinui.

K65R ir K70E mutacijos mažina jautrumą abakavirui, didanozinui, lamivudinui, emtricitabinui ir tenofovirui, tačiau išlaiko jautrumą zidovudinui.

Keliems nukleozidams atspariam ŽIV-1 su T69S dviejų intarpų mutacija arba su Q151M mutacijų kompleksu, į kurį įeina K65R, buvo būdingas sumažėjęs jautrumas tenofovirui alafenamidui.

Klinikiniai duomenys

Dar negydytiems pacientams emtricitabino/tenofoviro alafenamido veiksmingumo ir saugumo tyrimų neatlikta.

Emtricitabino/tenofoviro alafenamido klininis veiksmingumas nustatytas iš tyrimų, kurių metu buvo vartojamas emtricitabinas ir tenofoviras alafenamidas, skiriami kartu su elvitegraviru ir kobicistatu fiksuotų dozių derinio E/C/F/TAF tabletėmis.

Dar negydyti ŽIV-1 infekuoti pacientai

Atliekant GS-US-292-0104 ir GS-US-292-0111 tyrimus, pacientai atsitiktinių imčių būdu santykiu 1:1 buvo atrinkti vartoti emtricitabino 200 mg ir tenofoviro alafenamido 10 mg (n = 866) kartą per parą arba emtricitabino 200 mg + tenofoviro dizoproksilio (fumarato pavidalu) 245 mg (n = 867) kartą per parą, abu skiriant kartu su elvitegraviro 150 mg + kobicistato 150 mg fiksuotų dozių derinio tabletėmis. Vidutinis amžius buvo 36 metai (amžiaus intervalas buvo 18-76 metai), 85 % buvo vyrai, 57 % buvo baltodžiai, 25 % buvo juodaodžiai ir 10 % buvo azijiečiai. Devyniolika procentų pacientų buvo ispanų/ Lotynų Amerikos kilmės. Vidutinis pradinis ŽIV-1 RNR kiekis plazmoje buvo 4,5 log₁₀ kopijų/ml (svyravo 1,3-7,0 intervale), 23 % pacientų pradinis viruso kiekis buvo > 100 000 kopijų/ml. Vidutinis pradinis CD4+ ląstelių skaičius buvo 427 ląstelės/mm³ (svyravo 0-1 360 intervale), o 13 % pacientų CD4+ ląstelių skaičius buvo < 200 ląstelių/mm³.

144-ą savaitę nustatyta, kad E/C/F/TAF poveikis, užtikrinant ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml rodiklį, yra statistiškai pranašesnis, palyginti su E/C/F/TDF poveikiu. Procentinis skirtumas buvo 4,2 % (95 % PI: nuo 0,6 % iki 7,8 %). Apibendrinti gydymo rezultatai po 48 ir 144 savaičių pateikiami 4 lentelėje.

4 lentelė. Apibendrinti GS-US-292-0104 ir GS-US-292-0111 tyrimų virusologiniai rezultatai 48 ir 144 savaitę^{a,b}

	48 savaitė		144 savaitė	
	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF ^e (n = 867)	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF ^e (n = 867)
ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml	92 %	90 %	84 %	80 %
Gydymo skirtumas	2,0 % (95 % PI: nuo -0,7 % iki 4,7 %)		4,2 % (95 % PI: nuo 0,6 % iki 7,8 %)	
ŽIV-1 RNR ≥ 50 kopijų/ml^c	4 %	4 %	5 %	4 %
Nėra virusinių tyrimų duomenų 48 arba 144 savaitės laikotarpiu	4 %	6 %	11 %	16 %
Nutraukė tiriamojo vaistinio preparato vartojimą dėl NR arba mirties ^d	1 %	2 %	1 %	3 %
Nutraukė tiriamojo vaistinio preparato vartojimą dėl kitų priežasčių ir paskutinis esamas ŽIV-1 RNR kiekis buvo < 50 kopijų/ml ^e	2 %	4 %	9 %	11 %
Trūksta šio laikotarpio duomenų, tačiau tiriamąjį vaistą vartoja	1 %	< 1 %	1 %	1 %
Pacientų, kuriems nustatyta ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml, dalis (%) pagal pogrupį				
Pacientų, kuriems nustatyta ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml, dalis (%) pagal pogrupį				
Amžius				
< 50 metų	716 iš 777 (92 %)	680 iš 753 (90 %)	647 iš 777 (83 %)	602 iš 753 (80 %)
≥ 50 metų	84 iš 89 (94 %)	104 iš 114 (91 %)	82 iš 89 (92 %)	92 iš 114 (81 %)
Lytis				
Vyras	674 iš 733 (92 %)	673 iš 740 (91 %)	616 iš 733 (84 %)	603 iš 740 (81 %)
Moteris	126 iš 133 (95 %)	111 iš 127 (87 %)	113 iš 133 (85 %)	91 iš 127 (72 %)

	48 savaitė		144 savaitė	
	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF ^e (n = 867)	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF ^e (n = 867)
Rasė				
Juodaodis	197 iš 223 (88 %)	177 iš 213 (83 %)	168 iš 223 (75 %) 561 iš 643 (87 %)	152 iš 213 (71 %) 542 iš 654 (83 %)
Ne juodaodis	603 iš 643 (94 %)	607 iš 654 (93 %)		
Pradinis virusų kiekis				
≤ 100 000 kopijų/ml	629 iš 670 (94 %)	610 iš 672 (91 %)	567 iš 670 (85 %)	537 iš 672 (80 %) 157 iš 195 (81 %)
> 100 000 kopijų/ml	171 iš 196 (87 %)	174 iš 195 (89 %)	162 iš 196 (83 %)	
Pradinis CD4+ ląstelių skaičius				
< 200 ląstelių/mm ³	96 iš 112 (86 %)	104 iš 117 (89 %)	93 iš 112 (83 %) 635 iš 753 (84 %)	94 iš 117 (80 %) 600 iš 750 (80 %)
≥ 200 ląstelių/mm ³	703 iš 753 (93 %)	680 iš 750 (91 %)		
ŽIV-1 RNR < 20 kopijų/ml	84,4 %	84,0 %	81,1 %	75,8 %
Gydymo skirtumas	0,4 % (95 % PI: nuo -3,0 % iki 3,8 %)		5,4 % (95 % PI: nuo 1,5 % iki 9,2 %)	

E/C/F/TAF = elvitegraviras/kobicistatas/emtricitabinas/tenofoviras alafenamidas

E/C/F/TDF = elvitegraviras/kobicistatas/emtricitabinas/tenofoviro dizoproksilio fumaratas

^a 48-osios savaitės laikotarpis yra nuo 294-os iki 377-os dienos (imtinai); 144-osios savaitės laikotarpis yra nuo 966-os iki 1049-os dienos (imtinai).

^b Abiejų tyrimų metu pacientai buvo stratifikuoti pagal pradinį ŽIV-1 RNR kiekį (≤ 100 000 kopijų/ml, nuo > 100 000 kopijų/ml iki ≤ 400 000 kopijų/ml arba > 400 000 kopijų/ml), pagal CD4+ ląstelių skaičių (< 50 ląstelių/μl, 50-199 ląstelių/μl arba ≥ 200 ląstelių/μl) ir pagal regioną (JAV arba už JAV ribų).

^c Įtraukti pacientai, kuriems 48-osios arba 144-osios savaitės laikotarpiu nustatyta ≥ 50 kopijų/ml, pacientai, kurie anksti nutraukė vaisto vartojimą dėl nepakankamo ar išnykusio veiksmingumo, pacientai, kurie anksti nutraukė vaisto vartojimą ne dėl nepageidaujamo reiškinių (NR), mirties arba nepakankamo ar išnykusio veiksmingumo, o dėl kitų priežasčių, ir kuriems vartojimo nutraukimo metu nustatyta ≥ 50 kopijų/ml virusų kiekis.

^d Įtraukti pacientai, kurie nutraukė vaisto vartojimą dėl nepageidaujamo reiškinių (NR) ar mirties bet kuriuo metu nuo 1 dienos iki šio laikotarpio, jei per nurodytą laikotarpį negauta jokių virusinių duomenų apie gydymą.

^e Įtraukti pacientai, kurie nutraukė vaisto vartojimą ne dėl nepageidaujamo reiškinių (NR), mirties arba nepakankamo ar išnykusio veiksmingumo, o dėl kitų priežasčių, pvz., atšaukė sutikimą, nebeliko galimybės jų stebėti ir kt.

Vidutinis CD4+ ląstelių skaičiaus padidėjimas, palyginti su pradine verte, buvo 230 ląstelių/mm³ E/C/F/TAF gydytų pacientų grupėje ir 211 ląstelių/mm³ E/C/F/TDF gydytų pacientų grupėje (p = 0,024) 48 savaitę ir 326 ląstelių/mm³ E/C/F/TAF gydytų pacientų grupėje ir 305 ląstelių/mm³ E/C/F/TDF gydytų pacientų grupėje (p = 0,06) 144 savaitę.

Emtricitabino/tenofoviro alafenamido klinikinis veiksmingumas dar negydytiems pacientams taip pat nustatytas tyrimu, kurio metu buvo vartojamas emtricitabinas ir tenofoviras alafenamidas (10 mg), skiriami kartu su darunaviru (800 mg) ir kobicistatu fiksuotų dozių derinio tabletėmis (D/C/F/TAF). Tyrimo GS-US-299-0102 metu pacientai atsitiktinių imčių būdu santykiu 2:1 buvo atrinkti vartoti fiksuotų dozių derinį D/C/F/TAF kartą per parą (n = 103) arba darunavirą ir kobicistatą bei emtricitabiną/tenofoviro dizoproksilio fumaratą kartą per parą (n = 50). Pacientų, kurių ŽIV-1 RNR kiekis plazmoje buvo < 50 kopijų/ml ir < 20 kopijų/ml, dalis nurodyta 5 lentelėje.

5 lentelė. GS-US-299-0102 tyrimų virusologiniai rezultatai 24 ir 48 savaitę^a

	24 savaitė		48 savaitė	
	D/C/F/TAF (n = 103)	Darunaviras, kobicistatas ir emtricitabinas/ tenofoviro dizoproksilio fumaratas (n = 50)	D/C/F/TAF (n = 103)	Darunaviras, kobicistatas ir emtricitabinas/ tenofoviro dizoproksilio fumaratas (n = 50)
ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml	75 %	74 %	77 %	84 %
Gydymo skirtumas	3,3 % (95 % PI: nuo -11,4 % iki 18,1 %)		-6,2 % (95 % PI: nuo -19,9 % iki 7,4 %)	
ŽIV-1 RNR ≥ 50 kopijų/ml^b	20 %	24 %	16 %	12 %
Nėra virusinių tyrimų duomenų 48 savaitės laikotarpiu	5 %	2 %	8 %	4 %
Nutraukė tiriamojo vaistinio preparato vartojimą dėl NR arba mirties ^c	1 %	0	1 %	2 %
Nutraukė tiriamojo vaistinio preparato vartojimą dėl kitų priežasčių ir paskutinis esamas ŽIV-1 RNR kiekis buvo < 50 kopijų/ml ^d	4 %	2 %	7 %	2 %
Nepakanka šio laikotarpio duomenų, tačiau tiriamąjį vaistą vartoja	0	0	0	0
ŽIV-1 RNR < 20 kopijų/ml	55 %	62 %	63 %	76 %
Gydymo skirtumas	-3,5 % (95 % PI: nuo -19,8 % iki 12,7 %)		-10,7 % (95 % PI: nuo -26,3 % iki 4,8 %)	

D/C/F/TAF = darunaviras/kobicistatas/emtricitabinas/tenofoviras alafenamidas

^a 48-osios savaitės laikotarpis yra nuo 294-os iki 377-os dienos (imtinai).

^b Įtraukti pacientai, kuriems 48 savaitės laikotarpiu nustatyta ≥ 50 kopijų/ml, pacientai, kurie anksti nutraukė vaisto vartojimą dėl nepakankamo ar išnykusio veiksmingumo, pacientai, kurie anksti nutraukė vaisto vartojimą ne dėl nepageidaujamo reiškinio (NR), mirties arba nepakankamo ar išnykusio veiksmingumo, o dėl kitų priežasčių, ir kuriems vartojimo nutraukimo metu nustatyta ≥ 50 kopijų/ml virusų kiekis.

^c Įtraukti pacientai, kurie nutraukė vaisto vartojimą dėl nepageidaujamo reiškinio (NR) ar mirties bet kuriuo metu nuo 1 dienos iki šio laikotarpio, jei per nurodytą laikotarpį negauta jokių virusinių duomenų apie gydymą.

^d Įtraukti pacientai, kurie nutraukė vaisto vartojimą ne dėl nepageidaujamo reiškinio (NR), mirties arba nepakankamo ar išnykusio veiksmingumo, o dėl kitų priežasčių, pvz., atšaukė sutikimą, nebeliko galimybės jų stebėti ir kt.

ŽIV-1 infekuoti pacientai, kuriems pasireiškė virusų slopinimas

Tyrimo GS-US-311-1089 metu perėjimo nuo emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio fumarato prie emtricitabino/tenofoviro alafenamido, toliau vartojant trečiąją antiretrovirusinį preparatą, veiksmingumas ir saugumas buvo vertinami atliekant atsitiktinių imčių, dvigubai koduotą tyrimą, kuriame dalyvavo ŽIV-1 infekuoti suaugusieji, kuriems pasireiškė virusų slopinimas (n = 663). Iki tyrimo pradžios pacientams turėjo būti palaikomas stabilus slopinimas (ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml) pagal pradinę gydymo schemą mažiausiai 6 mėnesius, pacientai turėjo būti infekuoti ŽIV-1 be jokių atsparumo emtricitabinui ar tenofovirui alafenamidui mutacijų. Pacientai atsitiktinių imčių būdu santykiu 1:1 buvo atrinkti pradinio įvertinimo metu pereiti prie emtricitabino/tenofoviro alafenamido vartojimo (n = 333) arba toliau laikytis pradinės gydymo emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio fumarato schemas (n = 330). Pacientai buvo stratifikuoti pagal ankstesnės gydymo schemas trečiojo preparato klasę. Pradinio įvertinimo metu 46 % pacientų vartojo emtricitabiną/tenofoviro dizoproksilio fumaratą kartu su sustiprintu PI ir 54 % pacientų vartojo emtricitabiną/tenofoviro dizoproksilio fumaratą kartu su nesustiprintu trečiuoju preparatu.

GS-US-311-1089 tyrimo gydymo rezultatai po 48 ir 96 savaitių pateikiami 6 lentelėje.

6 lentelė. Tyrimo GS-US-311-1089 virusologiniai rezultatai 48^a ir 96^b savaitėmis

	48 savaitė		96 savaitė	
	Gydymo schema, į kurią įeina emtricitabinas/tenofoviras alafenamidas (n = 333)	Gydymo schema, į kurią įeina emtricitabinas/tenofoviro dizoproksilio fumaratas (n = 330)	Gydymo schema, į kurią įeina emtricitabinas/tenofoviras alafenamidas (n = 333)	Gydymo schema, į kurią įeina emtricitabinas/tenofoviro dizoproksilio fumaratas (n = 330)
ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml	94 %	93 %	89 %	89 %
Gydymo skirtumas	1,3 % (95 % PI: nuo -2,5 % iki 5,1 %)		-0,5 % (95 % PI: nuo -5,3 % iki 4,4 %)	
ŽIV-1 RNR ≥ 50 kopijų/ml^c	< 1 %	2 %	2 %	1 %
Nėra virusinių tyrimų duomenų 48 ir 96 savaitių laikotarpiu	5 %	5 %	9 %	10 %
Nutraukė tiriamojo vaistinio preparato vartojimą dėl NR arba mirties ^d	2 %	1 %	2 %	2 %
Nutraukė tiriamojo vaistinio preparato vartojimą dėl kitų priežasčių ir paskutinis esamas ŽIV-1 RNR kiekis buvo < 50 kopijų/ml ^e	3 %	5 %	7 %	9 %
Nepakanka šio laikotarpio duomenų, tačiau tiriamąjį vaistą vartoja	< 1 %	0	0	< 1 %
Pacientų, kuriems nustatyta ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml, dalis (%) pagal ankstesnę gydymo schemą				
Sustiprinti PI	142 iš 155 (92 %)	140 iš 151 (93 %)	133/155 (86 %)	133/151 (88 %)
Kiti tretieji preparatai	172 iš 178 (97 %)	167 iš 179 (93 %)	162/178 (91 %)	161/179 (90 %)

PI = proteazės inhibitorius

^a 48-osios savaitės laikotarpis yra nuo 294-os iki 377-os dienos (imtinai).

^b 96-osios savaitės laikotarpis yra nuo 630-os iki 713-os dienos (imtinai).

^c Įtraukti pacientai, kuriems 48-osios arba 96-osios savaitės laikotarpiu nustatyta ≥ 50 kopijų/ml, pacientai, kurie anksti nutraukė vaisto vartojimą dėl nepakankamo ar išnykusio veiksmingumo, pacientai, kurie anksti nutraukė vaisto vartojimą ne dėl nepageidaujamo reiškinių (NR), mirties arba nepakankamo ar išnykusio veiksmingumo, o dėl kitų priežasčių, ir kuriems vartojimo nutraukimo metu nustatyta ≥ 50 kopijų/ml virusų kiekis.

^d Įtraukti pacientai, kurie nutraukė vaisto vartojimą dėl nepageidaujamo reiškinių (NR) ar mirties bet kuriuo metu nuo 1 dienos iki šio laikotarpio, jei per nurodytą laikotarpį negauta jokių virusinių duomenų apie gydymą.

^e Įtraukti pacientai, kurie nutraukė vaisto vartojimą ne dėl nepageidaujamo reiškinių (NR), mirties arba nepakankamo ar išnykusio veiksmingumo, o dėl kitų priežasčių, pvz., atšaukė sutikimą, nebeliko galimybės jų stebėti ir kt.

Tyrimo GS-US-311-1717 metu pacientai, kuriems taikant gydymo režimą, kurio sudėtyje buvo abakaviro / lamivudino, pasiektas bent 6 mėnesių trukmės virusų slopinimas (ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml), atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti santykiu 1:1, ir jų gydymas arba buvo pakeistas į gydymą emtricitabinu/tenofoviro alafenamidu (N = 280), toliau vartojant trečiąjį, pradinį antiretrovirusinį vaistinį preparatą, arba buvo tęsiamas pradinis gydymo režimas, kurio sudėtyje buvo abakaviro / lamivudino (N = 276).

Pacientai buvo stratifikuoti pagal trečiojo vaistinio preparato, kuriuo jie gydyti pirmiau, klasę. Iš pradžių 30 % pacientų vartojo abakavirą / lamivudiną kartu su sustiprintu proteazių inhibitoriumi, o 70 % pacientų vartojo abakavirą / lamivudiną kartu su nesustiprintu trečiuoju vaistiniu preparatu. 48-ąją savaitę sėkmingo virusologinio gydymo dažniai buvo tokie: taikant gydymo režimą, kurio sudėtyje buvo emtricitabino/tenofoviro alafenamido: 89,7 % (227 iš 253 tiriamųjų); taikant gydymo režimą, kurio sudėtyje buvo abakaviro / lamivudino: 92,7 % (230 iš 248 tiriamųjų). Vertinant ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml rodiklio išliekamumą, 48-ąją savaitę anksčiau taikyto gydymo režimo

pakeitimas į gydymo režimą, kurio sudėtyje buvo emtricitabino/tenofoviro alafenamido, buvo ne prastesnis nei toliau tęsiamas pradinis gydymo režimas, kurio sudėtyje buvo abakaviro / lamivudino.

ŽIV-1 infekuoti pacientai, sergantys lengvu ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimu

Tyrimo GS-US-292-0112 metu emtricitabino ir tenofoviro alafenamido veiksmingumas ir saugumas buvo vertinamas atliekant atvirąjį klinikinį tyrimą, kurio metu 242 ŽIV-1 infekuoti pacientai, sergantys lengvu ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimu ($eGFR_{CG}$: 30-69 ml/min.), perėjo prie emtricitabino ir tenofoviro alafenamido (10 mg) vartojimo, skiriamų kartu su elvitegraviru ir kobicistatu fiksuotų dozių derinio tabletėmis. Pacientams virusų slopinimas (ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml) tęsėsi mažiausiai 6 mėnesius iki perėjimo prie kito gydymo.

Vidutinis amžius buvo 58 metai (svyravo nuo 24 iki 82 metų), 63 pacientai (26 %) buvo ≥ 65 metų. Septyniasdešimt devyni procentai buvo vyrai, 63 % buvo baltaodžiai, 18 % buvo juodaodžiai ir 14 % buvo azijiečiai. Trylika procentų pacientų buvo ispanų/ Lotynų Amerikos kilmės. Pradinio įvertinimo metu $eGFR$ mediana buvo 56 ml/min., 33 % pacientų $eGFR$ buvo nuo 30 iki 49 ml/min. Vidutinis pradinis $CD4^+$ ląstelių skaičius buvo 664 ląstelės/mm³ (svyravo 126-1 813 intervale).

Perėjus prie emtricitabino ir tenofoviro alafenamido, skiriamų kartu su elvitegraviru ir kobicistatu fiksuotų dozių derinio tabletėmis, 144 savaitę 83,1 % (197 iš 237 pacientų) buvo išlaikytas ŽIV-1 RNR kiekis < 50 kopijų/ml.

Tyrimo GS-US-292-1825 metu emtricitabino ir tenofoviro alafenamido, vartojamų kartu su elvitegraviru ir kobicistatu fiksuotų dozių derinio tabletėmis, veiksmingumas ir saugumas buvo vertinami atliekant vienos grupės atvirąjį klinikinį tyrimą, kuriame dalyvavo 55 ŽIV-1 infekuoti suaugusieji, sergantys galutinės stadijos inkstų liga ($eGFR_{CG}$ < 15 ml/min.) ir kuriems nuolatinė hemodializė buvo atliekama bent 6 mėnesius prieš pereinant prie emtricitabino ir tenofoviro alafenamido vartojimo kartu su elvitegraviru ir kobicistatu fiksuotų dozių derinio tabletėmis. Pacientams virusų slopinimas (ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml) tęsėsi mažiausiai 6 mėnesius iki perėjimo prie kito gydymo.

Vidutinis amžius buvo 48 metai (svyravo nuo 23 iki 64 metų). Septyniasdešimt šeši procentai buvo vyrai, 82 % buvo juodaodžiai, 18 % buvo baltaodžiai. Penkiolika procentų pacientų buvo ispanų / Lotynų Amerikos kilmės. Vidutinis pradinis $CD4^+$ ląstelių skaičius buvo 545 ląstelės/mm³ (svyravo nuo 205 iki 1 473). Perėjus prie emtricitabino ir tenofoviro alafenamido, skiriamų kartu su elvitegraviru ir kobicistatu fiksuotų dozių derinio tabletėmis, 48 savaitę 81,8 % (45 iš 55 pacientų) buvo išlaikytas ŽIV-1 RNR kiekis < 50 kopijų/ml. Prie kito gydymo perėjusiems pacientams nebuvo klinikinių požymių reikšmingų lipidų laboratorinių tyrimų rodiklių nevalgius pokyčių.

Pacientai, kartu infekuoti ŽIV ir HBV

Atviro tyrimo GS-US-292-1249 metu ŽIV-1 kartu su lėtiniu hepatitu B infekuotiems pacientams buvo vertinami emtricitabino ir tenofoviro alafenamido, vartojamų su elvitegraviru ir kobicistato fiksuotų dozių derinio tabletėmis (E/C/F/TAF), veiksmingumas ir saugumas. Šešiasdešimt devyniems iš 72 pacientų anksčiau buvo taikytas antivirusinis gydymas, kurio vienas iš komponentų buvo TDF. Pradedant gydymą E/C/F/TAF, 72 pacientams bent 6 mėnesius buvo nustatomas ŽIV slopinimas (ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml) kartu su HBV DNR slopinimu ar be jo, ir šių pacientų kepenų funkcija buvo kompensuota. Vidutinis amžius buvo 50 metų (diapazonas 28-67), 92 % pacientų buvo vyrai, 69 % buvo baltaodžiai, 18 % buvo juodaodžiai ir 10 % buvo azijiečiai. Vidutinis $CD4^+$ ląstelių skaičius pradžioje buvo 636 ląstelių/mm³ (diapazonas 263-1498). Tyrimo pradžioje aštuoniasdešimt šešiams procentams pacientų (62 iš 72) pasireiškė HBV slopinimas (HBV DNR < 29 TV/ml) ir 42 % (30 iš 72) buvo HBeAg teigiami.

1 iš 30 (3,3 %) pacientų, kurie tyrimo pradžioje buvo HBeAg teigiami, 48 savaitę pasiekta anti-HBe serokonversija. 3 iš 70 (4,3 %) pacientų, kurie tyrimo pradžioje buvo HBsAg teigiami, 48 savaitę pasiekta anti-HB serokonversija.

48 savaitę perėjus prie gydymo emtricitabinu ir tenofoviru alafenamidu su elvitegraviru ir kobicistatu fiksuotų dozių derinio tabletėmis, 92 % pacientų (66 iš 72) ir toliau buvo nustatoma ŽIV-1 RNR

< 50 kopijų/ml. Vidutinis CD4+ ląstelių skaičiaus pokytis nuo gydymo pradžios iki 48 savaitės buvo - 2 ląstelės/mm³. 48 savaitę devyniasdešimt dviem procentams (66 iš 72 pacientų) buvo nustatytas HBV DNR < 29 TV/ml, trūkstamus analizės duomenis prilyginant nesėkmingam gydymui. Iš 62 pacientų, kuriems tyrimo pradžioje nustatytas HBV slopinimas, 59 pacientams šis slopinimas išliko, o 3 pacientams nebuvo duomenų. Iš 10 pacientų, kuriems tyrimo pradžioje HBV slopinimo nebuvo (HBV DNR ≥ 29 TV/ml), 7 pacientams pasiektas slopinimas, 2 pacientams ir toliau buvo nustatomas virusas ir 1 pacientui nebuvo duomenų.

E/C/F/TAF vartojimo anksčiau negydytiems ŽIV ir HBV kartu infekuotiems pacientams klinikinių duomenų yra nedaug.

Kaulų mineralinio tankio rodiklių pokyčiai

Tyrimuose su dar negydytais pacientais emtricitabino ir tenofoviro alafenamido, skiriamų kartu su elvitegraviru ir kobicistatu fiksuotų dozių derinio tabletėmis, vartojimas po 144 gydymo savaičių buvo siejamas su mažesniu kaulų mineralinio tankio (KMT) sumažėjimu, palyginti su E/C/F/TDF, dvigubos energijos rentgeno spindulių absorbcimetrijos (DXA) analizės metodu ištyrus šlaunikaulį (pokyčio vidurkis: -0,8 %, palyginti su -3,4 %, $p < 0,001$) ir juosmeninę stuburo dalį (pokyčio vidurkis: -0,9 %, palyginti su -3,0 %, $p < 0,001$). Atlikus atskirą tyrimą, emtricitabino ir tenofoviro alafenamido, skiriamų kartu su darunaviru ir kobicistatu fiksuotų dozių derinio tabletėmis, vartojimas 48 gydymo savaites taip pat buvo siejamas su mažesniu KMT (kai matuojama šlaunikaulio ir stuburo juosmeninės dalies DXA analize) sumažėjimu, palyginus su darunaviru, kobicistatu, emtricitabinu ir tenofoviro dizoproksilio fumaratu.

Tyrimuose su suaugusiais pacientais, kuriems pasireiškė virusų slopinimas, KMT pagerėjimas buvo pastebėtas 96 savaitę, perėjus nuo TDF paremtos gydymo schemos prie emtricitabino/tenofoviro alafenamido paremtos gydymo schemos, palyginti su TDF paremtos gydymo schemos tęsimu minimaliais pasikeitimais, DXA analizės būdu ištyrus šlaunikaulį (pokyčio vidurkis: 1,9 %, palyginti su -0,3 %, $p < 0,001$) ir juosmeninę stuburo dalį (pokyčio vidurkis: 2,2 %, palyginti su -0,2 %, $p < 0,001$).

Suaugusių pacientų, kuriems pasiektas virusų slopinimas, tyrimo metu gydymo režimą, kurio sudėtyje buvo abakaviro / lamivudino, pakeitus į gydymo režimą, kurio sudėtyje buvo emtricitabino/tenofoviro alafenamido, per 48 savaites KMT reikšmingai nepakito. Tai nustatyta DXA metodu ištyrus šlaunikaulį (pokyčio vidurkis nuo pradinės vertės 0,3 %, palyginti su 0,2 %, $p = 0,55$) ir juosmeninę stuburo dalį (pokyčio vidurkis nuo pradinės vertės 0,1 %, palyginti su < 0,1 %, $p = 0,78$).

Inkstų funkcijos rodiklių pokyčiai

Tyrimuose su dar negydytais pacientais emtricitabino ir tenofoviro alafenamido, skiriamų kartu su elvitegraviru ir kobicistatu fiksuotų dozių derinio tabletėmis, vartojimas 144 savaites buvo siejamas su mažesniu poveikiu inkstų saugumo rodikliams (matuojant eGFR_{CG} bei baltymo ir kreatinino kiekio šlapime santykį po 144 savaites trukusio gydymo ir albumino bei kreatinino kiekio šlapime santykį po 96 savaites trukusio gydymo), palyginus su E/C/F/TDF. 144 savaičių gydymo laikotarpiu nei vienas tiriamasis nenutraukė E/C/F/TAF vartojimo dėl gydant atsiradusio nepageidaujamo inkstų poveikio, palyginti su 12 tiriamųjų, nutraukusių E/C/F/TDF vartojimą ($p < 0,001$).

Atlikus atskirą tyrimą su dar negydytais pacientais, emtricitabino ir tenofoviro alafenamido, skiriamų kartu su darunaviru ir kobicistatu fiksuotų dozių derinio tabletėmis, vartojimas 48 gydymo savaites buvo siejamas su mažesniu poveikiu inkstų saugumo rodikliams, palyginti su darunaviru ir kobicistatu, skiriamais su emtricitabinu/tenofoviro dizoproksilio fumaratu (taip pat žr. 4.4 skyrių).

Suaugusių pacientų, kuriems pasiektas virusų slopinimas, tyrimo metu gydymo režimą pakeitus į tokį, kurio sudėtyje buvo emtricitabino/tenofoviro alafenamido, ir tęsiant pradinį gydymo režimą, kurio sudėtyje buvo abakaviro / lamivudino, abiem atvejais pacientų tubulinės proteinurijos vertinimo duomenys buvo panašūs. 48-ąją savaitę šlapimo retinolių sujungiančio baltymo ir kreatinino santykio procentinio pokyčio vidurkis emtricitabino/tenofoviro alafenamido grupėje buvo 4 %, o pacientų, kuriems toliau taikytas gydymo režimas, kurio sudėtyje buvo abakaviro / lamivudino, - 16 %; šlapimo beta-2 mikroglobulino ir kreatinino santykio pokytis atitinkamai buvo 4 %, palyginti su 5 %.

Vaikų populiacija

Tyrimo GS-US-292-0106 metu emtricitabino ir tenofoviro alafenamido veiksmingumas, saugumas ir farmakokinetika buvo vertinami atliekant atvirąjį tyrimą, kuriame dalyvavo 50 ŽIV-1 infekuotų, dar negydytų paauglių, gydytų emtricitabino ir tenofoviro alafenamido (10 mg), skiriamų kartu su elvitegraviru ir kobicistatu fiksuotų dozių derinio tabletėmis. Pacientų vidutinis amžius buvo 15 metų (svyravo nuo 12 iki 17 metų) ir 56 % buvo merginos, 12 % buvo azijiečiai ir 88 % buvo juodaodžiai. Pradinio įvertinimo metu ŽIV-1 RNR kiekio plazmoje mediana buvo 4,7 log₁₀ kopijų/ml, CD4+ ląstelių skaičiaus mediana buvo 456 ląstelės/mm³ (svyravo 95-1 110 intervale), CD4+% mediana buvo 23 % (svyravo 7-45 % intervale). Iš viso 22 % pacientų nustatytas pradinis ŽIV-1 RNR kiekis plazmoje buvo > 100 000 kopijų/ml. 48 savaitę 92 % (46 iš 50) pacientų buvo pasiektas ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml kiekis, panašus į atsako dažnį atliekant tyrimus, kuriuose dalyvavo dar negydyti ŽIV-1 infekuoti suaugusieji. Vidutinis CD4+ ląstelių skaičiaus padidėjimas 48 savaitę, palyginti su pradine verte, buvo 224 ląstelės/mm³. Po 48 savaitių staiga atsiradusio atsparumo E/C/F/TAF nenustatyta.

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti referencinio vaistinio preparato, kurio sudėtyje yra emtricitabino / tenofoviro alafenamido, tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis ŽIV-1 infekcijai gydyti (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Išgertas emtricitabinas greitai ir plačiai absorbuojamas, o didžiausia koncentracija plazmoje nustatyta praėjus 1-2 valandoms po dozės vartojimo. 20 ŽIV-1 infekuotų tiriamųjų išgėrus kartotines emtricitabino dozes, didžiausia emtricitabino koncentracija plazmoje (vidurkis ± SN) (C_{max}), kai nusistovi pusiausvyrinė koncentracija, buvo $1,8 \pm 0,7$ µg/ml, plotas po koncentracijos plazmoje ir laiko kreive per 24 val. intervalą tarp dozių (AUC) buvo $10,0 \pm 3,1$ µg•h/ml. Vidutinė mažiausia emtricitabino koncentracija plazmoje, nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai ir praėjus 24 valandoms po dozės vartojimo, buvo lygi vidutinei *in vitro* aktyvumo prieš ŽIV-1 IC₉₀ vertei arba didesnė.

Vartojant emtricitabino valgio metu, sisteminė emtricitabino ekspozicija nepakito.

Sveikiems tiriamiesiems suvalgius maisto, didžiausia tenofoviro alafenamido, vartojamo F/TAF (25 mg) arba E/C/F/TAF (10 mg) scheme, koncentracija plazmoje nustatyta praėjus maždaug 1 valandai po dozės vartojimo. Pavalgius vidutiniai C_{max} ir AUC_{last} (vidurkis ± SN) po vienkartinės 25 mg tenofoviro alafenamido dozės, vartojamos emtricitabino/tenofoviro alafenamido sudėtyje, buvo atitinkamai $0,21 \pm 0,13$ µg/ml ir $0,25 \pm 0,11$ µg•h/ml. Vidutiniai C_{max} ir AUC_{last} po vienkartinės 10 mg tenofoviro alafenamido dozės, vartojamos E/C/F/TAF sudėtyje, buvo atitinkamai $0,21 \pm 0,10$ µg/ml ir $0,25 \pm 0,08$ µg•h/ml.

Palyginti su vartojimu nevalgius, vartojant tenofovirą alafenamidą su labai riebiu maistu (~800 kcal, 50 % riebalų), sumažėjo tenofoviro alafenamido C_{max} (15-37 %) ir padidėjo AUC_{last} (17-77 %).

Pasiskirstymas

In vitro prie žmogaus plazmos baltymų prisijungia < 4 % emtricitabino ir prisijungimas intervale 0,02-200 µg/ml nepriklauso nuo vaisto koncentracijos. Esant didžiausiai koncentracijai plazmoje, vidutinis vaisto koncentracijos plazmoje ir kraujyje koeficientas buvo maždaug 1,0, o vidutinis vaisto koncentracijos spermoje ir plazmoje koeficientas buvo maždaug 4,0.

In vitro prie žmogaus plazmos baltymų prisijungia < 0,7 % tenofoviro ir prisijungimas intervale 0,01-25 µg/ml nepriklauso nuo vaisto koncentracijos. *Ex vivo*, tiriant klinikinių tyrimų metu paimtus mėginius, prie žmogaus plazmos baltymų prisijungė maždaug 80 % tenofoviro alafenamido.

Biotransformacija

In vitro tyrimai rodo, kad emtricitabinas nėra žmogaus CYP fermentų inhibitorius. Išgėrus [¹⁴C]-emtricitabino, visa emtricitabino dozė buvo pašalinta su šlapimu (maždaug 86 % dozės) ir su išmatomis (maždaug 14 % dozės). Trylika procentų dozės buvo pašalinta su šlapimu trijų spėjamų metabolitų pavidalu. Emtricitabino biotransformacija apima tiolio grupės oksidaciją iki 3'-sulfoksido diastereomerų (maždaug 9 % dozės) ir konjugaciją su gliukurono rūgštimi, susidarant 2'-O-gliukuronidui (maždaug 4 % dozės). Kitų metabolitų nepavyko aptikti.

Metabolizmas yra pagrindinis tenofoviro alafenamido eliminacijos kelias žmonėms, jis sudaro > 80 % išgertos dozės. *In vitro* tyrimai parodė, kad tenofovirą alafenamidą į tenofovirą (pagrindinį metabolitą) metabolizuoja katepsinas A periferinio kraujo vienbranduolėse ląstelėse (angl. PBMC) (įskaitant limfocitus ir kitas ŽIV taikinio ląsteles) bei makrofaguose, taip pat karboksilesterazė-1 hepatocituose. *In vivo* tenofoviras alafenamidas hidrolizuojamas ląstelėse ir susidaro tenofoviras (pagrindinis metabolitas), kuris fosforilinamas į veiklųjį metabolitą tenofovirą difosfatą. Atliekant žmonių klinikinius tyrimus, 10 mg geriamoji tenofoviro alafenamido (skiriamo kartu su emtricitabinu ir elvitegraviru bei kobicistatu) dozė sąlygojo tenofoviro difosfato koncentraciją, > 4 kartus didesnę PBMC ir > 90 % mažesnę tenofoviro koncentraciją plazmoje, palyginti su susidarancia pavartojus 245 mg geriamąjį tenofovirą dizoproksilį (fumarato pavidalu) dozę (skiriamą kartu su emtricitabinu ir elvitegraviru bei kobicistatu).

In vitro tenofoviro alafenamido CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ar CYP2D6 nemetabolizuoja. Tenofovirą alafenamidą minimaliai metabolizuoja CYP3A4. Vartojant kartu su vidutinio stiprumo bandomuoju CYP3A induktoriumi efavirenzu, tenofoviro alafenamido ekspozicija reikšmingai nepakito. Po tenofoviro alafenamido vartojimo [¹⁴C]-radioaktyvumas plazmoje buvo priklausomas nuo laiko, pirmąsias kelias valandas daugiausiai aptikta tenofoviro alafenamido, likusiu laikotarpiu – šlapimo rūgštis.

Eliminacija

Emtricitabinas daugiausiai šalinamas pro inkstus su šlapimu (maždaug 86 % vartotos dozės) ir su išmatomis (maždaug 14 % dozės). Trylika procentų emtricitabino dozės randama šlapime trijų metabolitų pavidalu. Sisteminis vidutinis emtricitabino klirensas yra 307 ml/min. Išgerto emtricitabino pusinės eliminacijos periodas yra apie 10 valandų.

Nepakitusio tenofoviro alafenamido šalinimas pro inkstus yra nežymus, su šlapimu pašalinama < 1 % dozės. Tenofoviras alafenamidas daugiausiai pašalinamas po metabolizavimo į tenofovirą. Tenofoviro alafenamido ir tenofoviro vidutinis pusinės eliminacijos periodas plazmoje trunka atitinkamai 0,51 ir 32,37 valandos. Tenofoviras šalinamas pro inkstus, vykstant glomerulų filtracijai ir aktyviai sekrecijai kanalėliuose.

Farmakokinetika specialiose populiacijose

Amžius, lytis ir etninė grupė

Kliniškai reikšmingų emtricitabino ar tenofoviro alafenamido farmakokinetikos skirtumų dėl amžiaus, lyties ar etninės grupės nenustatyta.

Vaikų populiacija

Emtricitabino ir tenofoviro alafenamido (skiriamų kartu su elvitegraviru bei kobicistatu) ekspozicija, pasiekta 24 pacientams vaikams nuo 12 iki < 18 metų, kurie buvo gydomi emtricitabinu ir tenofoviru alafenamidu, skiriamais kartu su elvitegraviru ir kobicistatu, tyrimo GS-US-292-0106 metu buvo panaši į ekspoziciją, pasiektą dar negydytiems suaugusiesiems (7 lentelė).

7 lentelė. Emtricitabino ir tenofoviro alafenamido farmakokinetika paaugliams ir suaugusiems, kurie dar nėra gydyti antiretrovirusiniais preparatais

	Paaugliai			Suaugusieji		
	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)	2 265,0 (22,5)	121,7 (46,2)	14,6 (20,0)	2 056,3 (20,2)	162,2 (51,1)	15,2 (26,1)
C_{tau} (ng/ml)	102,4 (38,9) ^b	Duomenys nebūtini	10,0 (19,6)	95,2 (46,7)	Duomenys nebūtini	10,6 (28,5)

E/C/F/TAF = elvitegraviras/kobicistatas/emtricitabinas/tenofoviro alafenamido fumaratas

FTC = emtricitabinas; TAF = tenofoviro alafenamido fumaratas; TFV = tenofoviro

Duomenys pateikiami kaip vidurkis (% VK).

^a n = 24 paaugliai (GS-US-292-0106); n = 19 suaugusiųjų (GS-US-292-0102)

^b n = 23 paaugliai (GS-US-292-0106), populiacijos farmakokinetikos analizė

^c n = 539 (TAF) arba 841 (TFV) suaugusiųjų (GS-US-292-0111 ir GS-US-292-0104, populiacijos farmakokinetikos analizė)

Sutrikusi inkstų funkcija

Atliekant tenofoviro alafenamido 1 fazės tyrimą, kliniškai reikšmingų tenofoviro alafenamido ar tenofoviro farmakokinetikos skirtumų tarp sveikų tiriamųjų ir pacientų, sergančių sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu (apskaičiuotasis $KrCl \geq 15$ ml/min. ir < 30 ml/min.), nenustatyta. Atliekant atskirą vien tik emtricitabino 1 fazės tyrimą, vidutinė sisteminė emtricitabino ekspozicija buvo didesnė pacientams, sergantiems sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu (apskaičiuotasis $KrCl < 30$ ml/min.) ($33,7 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$), nei pacientams, kurių inkstų funkcija buvo normali ($11,8 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$). Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (apskaičiuotasis $KrCl \geq 15$ ml/min. ir < 30 ml/min.), emtricitabino ir tenofoviro alafenamido saugumas neiširtas.

Emtricitabino ir tenofoviro ekspozicija 12-ai galutinės stadijos inkstų liga sergančių pacientų (apskaičiuotasis $KrCl < 15$ ml/min.), kuriems atliekama nuolatinė hemodializė ir kuriems tyrime GS-US-292-1825 buvo skiriami emtricitabinas ir tenofoviro alafenamidas kartu su elvitegraviru ir kobicistatu fiksuotų dozių derinio tabletėmis (E/C/F/TAF), buvo gerokai didesnė nei pacientams, kurių inkstų funkcija buvo normali. Galutinės stadijos inkstų liga sergančių pacientų, kuriems atliekama nuolatinė hemodializė, organizme tenofoviro alafenamido farmakokinetika kliniškai reikšmingai nesiskiria nuo žmonių, kurių inkstų funkcija normali. Emtricitabiną ir tenofovirą alafenamidą kartu su elvitegraviru ir kobicistatu fiksuotų dozių derinio tabletėmis vartojantiems pacientams, sergantiems galutinės stadijos inkstų liga ir kuriems atliekama nuolatinė hemodializė, naujų saugumo problemų nenustatyta (žr. 4.8 skyrių).

Duomenų apie emtricitabino ar tenofoviro alafenamido farmakokinetiką pacientams, sergantiems galutinės stadijos inkstų liga (apskaičiuotasis $KrCl$ yra < 15 ml/min.) ir kuriems neatliekama nuolatinė hemodializė, nėra. Emtricitabino ir tenofoviro alafenamido saugumas tokiems pacientams neiširtas.

Sutrikusi kepenų funkcija

Kepenų funkcijos sutrikimu sergantiems tiriamiesiems emtricitabino farmakokinetika neiširta, tačiau emtricitabinas kepenų fermentų metabolizuojamas nereikšmingai, todėl kepenų funkcijos sutrikimo įtaka turėtų būti nedidelė.

Kliniškai reikšmingų tenofoviro alafenamido ir jo metabolito tenofoviro farmakokinetikos pokyčių lengvu ar vidutiniu sunkumu kepenų funkcijos sutrikimu sergantiems pacientams nebuvo pastebėta. Pacientams, kuriems buvo nustatytas sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, bendra tenofoviro alafenamido ir tenofoviro koncentracija plazmoje yra mažesnė negu tiriamiesiems, kurių kepenų funkcija normali. Kai šis rodiklis pakoreguojamas atsižvelgiant į baltymų jungimąsi, neprisijungusio (laisvo) tenofoviro alafenamido koncentracija pacientų, kuriems yra sunkus kepenų sutrikimas ir tiriamųjų, kurių kepenų funkcija normali, plazmoje yra panaši.

Pacientai, taip pat infekuoti hepatito B ir (arba) hepatito C virusu

Pacientams, kurie yra taip pat infekuoti HBV ir (arba) HCV, emtricitabino ir tenofoviro alafenamido farmakokinetika išsamiai neiširta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų emtricitabino farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo, toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. Pelėms ir žiurkėms nustatytas nedidelis galimas emtricitabino kancerogeniškumas.

Su žiurkėmis ir šunimis atlikti ikiklinikiniai tenofoviro alafenamido tyrimai parodė didžiausią toksinį poveikį kaulams ir inkstams. Toksinis poveikis kaulams pasireiškė sumažėjusiu KMT žiurkėms ir šunims, esant mažiausiai keturis kartus didesnei tenofoviro ekspozicijai už tikėtiną ekspoziciją po emtricitabino/tenofoviro alafenamido vartojimo. Šunų akyse nustatyta minimali histiocitų infiltracija, kai tenofoviro alafenamido ir tenofoviro ekspozicijos atitinkamai apytiksliai 4 ir 17 kartų viršijo tikėtiną ekspoziciją pavartojus emtricitabino/tenofoviro alafenamido.

Įprasti genotoksiškumo tyrimai mutageninio ar klastogeninio tenofoviro alafenamido poveikio nerodo.

Kadangi žiurkėms ir pelėms tenofoviro ekspozicija po tenofoviro alafenamido davimo yra mažesnė nei duodant tenofoviro dizoproksilio fumarato, buvo atliekami tik tenofoviro dizoproksilio fumarato kancerogeniškumo tyrimai bei perinatalinio ir postnatalinio toksiškumo tyrimas. Įprastų galimo kancerogeniškumo ir toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui neparodė. Su žiurkėmis ir triušiais atliktais toksinio poveikio reprodukcijai tyrimais jokie poveikio poravimuisi, vaisingumui, nėštumui ar vaisiui nenustatyta. Tačiau atliekant perinatalinio ir postnatalinio toksiškumo tyrimą, duodant toksines patelės dozes, buvo nustatyta, kad tenofoviro dizoproksilio fumaratas sumažino jauniklių gyvybingumo indeksą ir svorį.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

200 mg/10 mg plėvele dengtos tabletės

Tabletės šerdis

Mikrokristalinė celiuliozė
Kroskarmeliozės natrio druska
Magnio stearatas

Tabletės plėvelė

Iš dalies hidrolizuotas polivinilo alkoholis
Titano dioksidas (E171)
Makrogolis
Talkas
Juodasis geležies oksidas (E172)

200 mg/25 mg plėvele dengtos tabletės

Tabletės šerdis

Mikrokristalinė celiuliozė
Kroskarmeliozės natrio druska
Magnio stearatas

Tabletės plėvelė

Iš dalies hidrolizuotas polivinilo alkoholis

Titano dioksidas (E171)

Makrogolis

Talkas

Indigokarmino aliuminio dažalas (E132)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

Lizdinės plokštelės

21 mėnuo

DTPE buteliukas

2 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Lizdinės plokštelės

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

DTPE buteliukas

Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

200 mg/10 mg plėvele dengtos tabletės

Didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukas su baltu nepermatomu vaikų sunkiai atidaromu polipropileno (PP) uždoriu ir sausikliu, kuriame yra 30 arba 90 plėvele dengtų tablečių.

200 mg/25 mg plėvele dengtos tabletės

Lizdinė plokštelė (OPA / Al / PE / sausiklis / DTPE-Al / PE), kurioje yra 30 arba 90 plėvele dengtų tablečių.

Perforuota dalomoji lizdinė plokštelė (OPA / Al / PE / sausiklis / DTPE-Al / PE), kurioje yra 30 × 1 arba 90 × 1 plėvele dengtų tablečių.

Didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukas su baltu nepermatomu vaikų sunkiai atidaromu polipropileno (PP) uždoriu ir sausikliu, kuriame yra 30 arba 90 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Airija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

200 mg/10 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/25/1952/001

EU/1/25/1952/002

200 mg/25 mg plėvele dengtos tabletės

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. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data {MMMM m. {mėnesio} DD d.}

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

{MMMM m. {mėnesio} mėn.}

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis 200 mg/10 mg plėvele dengtos tabletės
emtricitabinum/tenofovirum alafenamidum

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 200 mg emtricitabino ir tenofoviro alafenamido monofumarato, kas atitinka 10 mg tenofoviro alafenamido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

30 plėvele dengtų tablečių

90 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis 200 mg/10 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis 200 mg/10 mg plėvele dengtos tabletės
emtricitabinum/tenofovirum alafenamidum

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 200 mg emtricitabino ir tenofoviro alafenamido monofumarato, kas atitinka 10 mg tenofoviro alafenamido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

30 plėvele dengtų tablečių

90 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)
--

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis 200 mg/25 mg plėvele dengtos tabletės
emtricitabinum/tenofovirum alafenamidum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 200 mg emtricitabino ir tenofoviro alafenamido monofumarato, kas atitinka 25 mg tenofoviro alafenamido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

30 plėvele dengtų tablečių

90 plėvele dengtų tablečių

30 × 1 plėvele dengtų tablečių

90 × 1 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis 200 mg/25 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis 200 mg/25 mg plėvele dengtos tabletės
emtricitabinum/tenofovirum alafenamidum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Viartis Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Dalomoji lizdinė plokštelė: Vartoti per burną

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis 200 mg/25 mg plėvele dengtos tabletės
emtricitabinum/tenofovirum alafenamidum

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 200 mg emtricitabino ir tenofoviro alafenamido monofumarato, kas atitinka 25 mg tenofoviro alafenamido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

30 plėvele dengtų tablečių

90 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis 200 mg/25 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis 200 mg/25 mg plėvele dengtos tabletės
emtricitabinum/tenofovirum alafenamidum

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 200 mg emtricitabino ir tenofoviro alafenamido monofumarato, kas atitinka 25 mg tenofoviro alafenamido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

30 plėvele dengtų tablečių

90 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)
--

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris 200 mg/10 mg plėvele dengtos tabletės
Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris 200 mg/25 mg plėvele dengtos tabletės
emtricitabinas/tenofoviras alafenamidas
(emtricitabinum/tenofovirum alafenamidum)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris
3. Kaip vartoti Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris ir kam jis vartojamas

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris sudėtyje yra dvi veikliosios medžiagos:

- **emtricitabinas**, antiretrovirusinis vaistas, vadinamas nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriumi (NATI);
- **tenofoviras alafenamidas**, antiretrovirusinis vaistas, vadinamas nukleotidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriumi (NtATI).

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris blokuoja atvirkštinės transkriptazės fermento, kuris yra būtinas viruso dauginimuisi, veikimą. Todėl Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris mažina ŽIV kiekį Jūsų organizme.

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris kartu su kitais vaistais skirtas suaugusiųjų ir mažiausiai 35 kg sveriančių 12 metų ir vyresnių paauglių **žmogaus imunodeficito viruso 1 (ŽIV-1) infekcijai** gydyti.

2. Kas žinotina prieš vartojant Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris vartoti draudžiama

- jeigu yra **alergija emtricitabinui, tenofovirui alafenamidui** arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kol vartojate Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris, gydytojas turi toliau Jus prižiūrėti.

Šis vaistas nepagydo ŽIV infekcijos. Vartojant Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris Jums vis tiek gali išsivystyti infekcijos ar kitos ligos, susijusios su ŽIV infekcija.

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris:

- **Jeigu sergate ar sirgote kepenų ligomis, įskaitant hepatitą (kepenų uždegimą).** Pacientams, sergantiems kepenų ligomis, tarp jų ir lėtiniu hepatitu B ar C, gydomiems antiretrovirusiniais vaistais, yra didesnė sunkių ir net mirtinų kepenų komplikacijų išsivystymo rizika. Jeigu sergate hepatitu B, gydytojas atidžiai parinks Jums geriausią gydymo režimą.

Jeigu sergate hepatitu B, nustojus vartoti Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris, kepenų sutrikimai gali pasunkėti. Nenustokite vartoti Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris, nepasitarę su gydytoju: žr. 3 skyrių „*Nenustokite vartoti Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris*“.

- Gydytojas gali nuspręsti Jums neskirti Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris, jeigu virusas turi tam tikrą atsparumo mutaciją, nes tokiu atveju Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris gali nesugebėti veiksmingai mažinti ŽIV kiekio Jūsų organizme.
- **Jeigu esate sirgę inkstų liga arba jeigu tyrimai parodė inkstų sutrikimą.** Pradėdamas gydymą Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris ir gydymo laikotarpiu gydytojas gali nurodyti atlikti kraujo tyrimus, kad galėtų stebėti, kaip veikia Jūsų inkstai.

Kol vartojate Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris

Pradėję vartoti Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris, stebėkite, ar neatsiranda:

- **uždegimo ar infekcijos požymių;**
- **sąnarių skausmo, sustingimo ar kaulų sutrikimų.**

→ **Jeigu pastebėjote bent vieną iš šių simptomų, nedelsdami pasakykite gydytojui.** Daugiau informacijos pateikiama 4 skyriuje „*Galimas šalutinis poveikis*“.

Inkstų sutrikimai Jums gali pasireikšti vartojant Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris ilgą laiką (žr. „*Ispėjimai ir atsargumo priemonės*“).

Vaikams ir paaugliams

Negalima skirti šio vaisto 11 metų ar jaunesniems arba sveriantiems mažiau nei 35 kg vaikams. Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris vartojimas 11 metų ar jaunesniems vaikams dar neištirtas.

Kiti vaistai ir Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris gali sąveikauti su kitais vaistais. Todėl gali pakisti Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris ar kitų vaistų kiekis kraujyje. Dėl to Jūsų vartojami vaistai gali neveikti tinkamai arba gali pasunkėti šalutinis poveikis. Kai kuriais atvejais gydytojui gali reikėti pakoreguoti Jūsų vartojamą dozę arba patikrinti vaisto kiekį kraujyje.

Vaistai, vartojami hepatito B infekcijai gydyti:

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris negalima vartoti su vaistais, kurių sudėtyje yra:

- **tenofoviro alafenamido;**
- **tenofoviro dizoproksilio;**
- **lamivudino;**
- **adefoviro dipivoksilio.**

→ Jeigu vartojate bet kurį iš šių vaistų, **pasakykite gydytojui.**

Kitų tipų vaistai

Pasakykite gydytojui, jeigu vartojate:

- **antibiotikų**, vartojamų bakterinėms infekcijoms, įskaitant tuberkuliozę, gydyti, tokių kaip:
 - rifabutinas, rifampicinas ir rifapentinas;
- **priešvirusinių vaistų, vartojamų ŽIV gydyti**:
 - emtricitabinas ir tipranaviras;
- **vaistinių preparatų nuo traukulių**, vartojamų epilepsijai gydyti, tokių kaip:
 - karbamazepinas, okskarbazepinas, fenobarbitalis ir fenitoinas;
- **augalinių preparatų**, vartojamų depresijai ir nerimui gydyti, kurių sudėtyje yra:
 - jonažolės (*Hypericum perforatum*).

→ **Jeigu vartojate šiuos arba bet kuriuos kitus vaistus, pasakykite gydytojui.** Nenutraukite gydymo prieš tai nepasitarę su gydytoju.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

- Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.
- Jeigu pastojote, iš karto pasakykite apie tai gydytojui ir pasiteiraukite jo, kokia galėtų būti Jums taikomo antiretrovirusinio gydymo nauda ir rizika Jums ir Jūsų vaikui.

Jei Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris vartojote nėštumo metu, gydytojas gali prašyti reguliariai atlikti kraujo ir kitokius diagnostinius tyrimus, kad galėtų stebėti Jūsų vaiko vystymąsi. Vaikams, kurių motinos nėštumo metu vartojo NATI, apsaugos nuo ŽIV nauda yra didesnė už galimą šalutinio poveikio pavojų.

Nežindykite gydymo Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris metu. Tai būtina dėl to, kad viena iš veikliųjų šio vaisto medžiagų patenka į gydomos moters pieną.

Žindyti nerekomenduojama ŽIV infekuotoms moterims, nes per motinos pieną kūdikis gali užsikrėsti ŽIV.

Jeigu žindote arba svarstote galimybę žindyti, **turite kuo greičiau pasitarti su savo gydytoju.**

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris gali sukelti svaigulį. Jeigu vartojant Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris Jums svaigsta galva, negalima vairuoti ir valdyti mechanizmų.

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris sudėtyje yra natrio

Šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojama dozė yra:

suaugusiesiems: po vieną tabletę per parą kasdien, valgio metu arba nevalgius;

12 metų ir vyresniems paaugliams, sveriantiems mažiausiai 35 kg: po vieną tabletę per parą kasdien, valgio metu arba nevalgius.

Tablečių dėl kartoaus skonio nerekomenduojama kramtyti ar smulkinti.

Jeigu Jums sunku nuryti tabletę visą, galite padalyti ją perpūs. Nurykite abi tabletės puselės vieną po kitos, kad suvartotumėte visą dozę. Padalytos tabletės niekur nelaikykite.

Visada vartokite gydytojo rekomenduojamą vaisto dozę. Taip bus užtikrinamas visiškas vaisto veiksmingumas ir bus mažesnė atsparumo vaistui išsivystymo galimybė. Nekeiskite dozės, nebent taip paskyrė gydytojas.

Jei Jums atliekama dializė, Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris paros dozę suvartokite po dializės.

Ką daryti pavartojus per didelę Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris dozę?

Jeigu atsitiktinai išgėrėte didesnę už rekomenduojamą Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris dozę, Jums gali būti didesnė šio vaisto šalutinio poveikio rizika (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“).

Nedelsdami pasitarkite su gydytoju ar kreipkitės į artimiausią ligoninės priėmimo skyrių. Su savimi turėkite buteliuką su tabletėmis, kad galėtumėte parodyti, kokius vaistus Jūs vartojote.

Pamiršus pavartoti Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris

Svarbu nepraleisti nė vienos Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris dozės.

Jeigu praleidote dozę:

- **jeigu tai pastebėjote praėjus ne daugiau kaip 18 valandų** nuo įprasto Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris vartojimo laiko, išgerkite tabletę kiek galima greičiau. Kitą vaisto dozę vartokite įprastu metu.
- **jeigu tai pastebėjote praėjus 18 arba daugiau valandų** nuo įprasto Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris vartojimo laiko, praleistosios dozės nevartokite. Palaukite ir suvartokite kitą dozę įprastu laiku.

Jeigu per 1 valandą po to, kai išgėrėte Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris, vėmėte, turite suvartoti dar vieną Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris tabletę.

Nenustokite vartoti Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris

Nenustokite vartoti Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris prieš tai nepasitarę su gydytoju. Nustojus vartoti Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris, tai gali labai įtakoti būsimą gydymo veiksmingumą. Jei dėl kokios priežasties gydymas Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris nutraukiamas, pasitarkite su gydytoju prieš vėl pradėdami vartoti Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris tabletes.

Kai lieka nedaug Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris tablečių, įsigykite daugiau iš gydytojo arba vaistinininko. Tai labai svarbu, nes net kelias dienas nustojus vartoti šį vaistą, viruso kiekis gali pradėti didėti. Ši liga gali tapti atsparesnė gydymui.

Jeigu sergate ir ŽIV infekcija, ir hepatitu B, labai svarbu nenustoti vartoti Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris nepasitarus su gydytoju. Jums gali reikėti atlikti kraujo tyrimus kelis mėnesius po gydymo nutraukimo. Nutraukus gydymą kai kuriems pacientams, kuriems yra toli pažengusi kepenų liga ar cirozė, gali paūmėti hepatitas, kuris gali kelti pavojų gyvybei.

→ **Nedelsdami pasakykite gydytojui** apie naujus ar neįprastus simptomus, pasireiškusius nutraukus gydymą, ypač simptomus, kuriuos Jūs siejate su hepatitu B.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistinininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Galimas sunkus šalutinis poveikis: nedelsdami pasakykite gydytojui

- **Bet kokie uždegimo arba infekcijos požymiai.** Kai kuriems pacientams, sergantiems pažengusia ŽIV infekcija (AIDS) ir anksčiau sirgusiems oportunistinėmis infekcijomis (infekcijomis, pasireiškiančiomis žmonėms, kurių nusilpusi imuninė sistema), pradėjus antivirusinį gydymą netrukus gali atsirasti ankstesnių infekcijų uždegimo sukeltų požymių ir simptomų. Manoma, kad šie simptomai atsiranda gerėjant organizmo imuniniam atsakui, kuris leidžia organizmui kovoti su infekcijomis, kurios galbūt buvo organizme be pastebimų simptomų.
- Pradėjus vartoti vaistus ŽIV infekcijai gydyti, taip pat gali pasireikšti **autoimuniniai sutrikimai** (kai imuninė sistema žaloja sveikus organizmo audinius). Autoimuniniai sutrikimai gali pasireikšti nuo gydymo pradžios praėjus daug mėnesių. Stebėkite, ar nepasireiškė bet kokie infekcijos simptomai ar kiti simptomai, pavyzdžiui:
 - raumenų silpnumas;
 - silpnumas, prasidedantis plaštakose bei pėdose ir plintantis link liemens;
 - palpitacijos (stiprus juntamas širdies plakimas), drebulys ar padidėjęs aktyvumas.

→ Jeigu pastebėjote pirmiau aprašytą šalutinį poveikį, nedelsdami pasakykite gydytojui.

Labai dažnas šalutinis poveikis

(gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- pykinimas

Dažnas šalutinis poveikis

(gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- nenormalūs sapnai
- galvos skausmas
- svaigulys
- viduriavimas
- vėmimas
- pilvo skausmas
- pilvo pūtimas (*dujų susikaupimas*)
- bėrimas
- nuovargis

Nedažnas šalutinis poveikis

(gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių):

- sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių skaičius (*anemija*)
- virškinimo sutrikimai, pasireiškiantys diskomforto pojūčiu po valgio (*dispepsija*)
- veido, lūpų, liežuvio arba ryklės patinimas (*angioneurozinė edema*)
- niežulys (*niežėjimas*)
- dilgėlinė (*urtikarija*)
- sąnarių skausmas (*artralgija*)

→ Jeigu bet kuris šalutinis poveikis tampa sunkiu, pasakykite gydytojui.

Kitas poveikis, kuris gali pasireikšti gydant ŽIV

Toliau nurodyto šalutinio poveikio dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

- **Poveikis kaulams.** Taikant kombinuotą antiretrovirusinį gydymą, pvz., Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris, kai kuriems pacientams gali atsirasti kaulų liga, vadinama *kaulų nekroze* (kaulų audinio irimas, atsiradęs sutrikus kraujo patekimui į kaulą). Tarp daugelio šios ligos rizikos veiksnių gali būti ilgalaikis tokio tipo vaisto vartojimas, kortikosteroidų vartojimas, alkoholio vartojimas, labai nusilpusi imuninė sistema ir antsvoris. Kaulų nekrozės požymiai yra šie:
 - sąnarių sustingimas,
 - sąnarių (ypač klubų, kelių ir pečių) gėla ir skausmas,
 - judėjimo sutrikimas.

→ Jeigu pastebite kuriuos nors iš šių simptomų, pasakykite savo gydytojui.

Gydymo nuo ŽIV metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su sveikatos būklės pagerėjimu ir gyvenimo būdu, o lipidų pokyčiai kai kuriais atvejais yra susiję su vaistų nuo ŽIV vartojimu. Jūsų gydytojas tirs, ar neatsiranda tokių pokyčių.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir buteliuko po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Lizdinės plokštelės: laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Buteliukai: šio vaisto laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris sudėtis

Veikliosios medžiagos yra emtricitabinas ir tenofoviras alafenamidas.

Kiekvienoje Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris plėvele dengtoje tabletėje yra 200 mg emtricitabino ir tenofoviro alafenamido monofumarato, kas atitinka 10 mg tenofoviro alafenamido, arba 200 mg emtricitabino ir tenofoviro alafenamido monofumarato, kas atitinka 25 mg tenofoviro alafenamido.

Pagalbinės medžiagos

Tabletės šerdis:

mikrokristalinė celiuliozė, kroskarmeliozės natrio druska, magnio stearatas.

Tabletės plėvelė:

iš dalies hidrolizuotas polivinilo alkoholis, titano dioksidas (E171), juodasis geležies oksidas (E172) (tik 200 mg/10 mg plėvele dengtose tabletėse), makrogolis, talkas, indigokarmino aliuminio dažalas (E132) (tik 200 mg/25 mg plėvele dengtose tabletėse).

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris išvaizda ir kiekis pakuotėje

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris 200 mg/10 mg plėvele dengtos tabletės (tabletės) yra pilkos, plėvele dengtos, stačiakampio formos, nuožulniais kraštais, abipus išgaubtos tabletės (maždaug 15 mm × 7 mm), vienoje tabletės pusėje įspausta „ET 1“, o kitoje pusėje – „V“.

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris 200 mg/25 mg plėvele dengtos tabletės (tabletės) yra mėlynos, plėvele dengtos, stačiakampio formos, nuožulniais kraštais, abipus išgaubtos tabletės (maždaug 15 mm × 7 mm), vienoje tabletės pusėje įspausta „ET 2“, o kitoje pusėje – „V“.

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris tiekiamas buteliukuose po 30 arba 90 plėvele dengtų tablečių (su silikagelio sausikliu, kurį reikia laikyti buteliuke, kad apsaugotų tabletes). Silikagelio sausiklis yra atskirame paketėlyje arba dėžutėje; negalima jo praryti.

Tiekiamos šių dydžių pakuotės: išorinės dėžutės, kuriose yra 1 buteliukas su 30 arba 90 plėvele dengtų tablečių.

200 mg/25 mg plėvele dengtos tabletės taip pat tiekiamos išorinėse dėžutėse, kuriose yra lizdinės plokštelės po 30 arba 90 plėvele dengtų tablečių arba perforuotos dalomosios lizdinės plokštelės, kuriose yra 30 × 1 arba 90 × 1 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas:

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Airija

Gamintojas:

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

Viatris
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatris UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Viatriis ApS
Tlf.: +45 28 11 69 32

Deutschland

Viatriis Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti

Viatriis OÜ
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Viatriis Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

España

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

France

Viatriis Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

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

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Viatriis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Viatriis Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

Polska

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

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM m. {mėnesio} mėn.}.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.