

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris 200 mg/25 mg/25 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 200 mg ta' emtricitabine, rilpivirine hydrochloride ekwivalenti għal 25 mg ta' rilpivirine u tenofovir alafenamide fumarate ekwivalenti għal 25 mg ta' tenofovir alafenamide.

Eċċipjenti b'effett magħruf

Kull pillola fiha 185 mg ta' lactose (bħala monohydrate).

Għal-lista shiha ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Pillola bajda li tagħti fl-abjad maħmuġ, miksija b'rita, forma ta' kapsula modifikata, konvessa miż-żewġ naħat, bit-truf iċċanfrati b'daqs ta' 15.30 mm × 7.15 mm imnaqqxa b'“T7” fuq naħa waħda tal-pillola u xejn fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris huwa indikat għat-trattament ta' infezzjoni bil-virus tal-immunodefiċjenza umana-1 (HIV-1) f'adulti u adolexxenti (minn età ta' 12-il sena u aktar b'piż tal-gisem ta' mill-inqas 35 kg) mingħajr xi mutazzjoni magħrufa assoċjati ma' reżistenza għall-klassi ta' impedituri ta' transcriptase inversi mhux nukleosidi (NNRTI, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor), tenofovir jew emtricitabine u b'ammont virali $\leq 100\,000$ HIV-1 kopja ta' RNA/mL (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-terapija għandha tinbeda minn tabib b'esperjenza fl-immaniġġjar ta' infezzjoni bl-HIV.

Pożoloġija

Pillola waħda li tittiehed darba kuljum mal-ikel (ara sezzjoni 5.2).

Jekk il-pazjent jinsa jieħu doża ta' Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris fi żmien 12-il siegħa mill-ħin li fih tittiehed is-soltu, il-pazjent għandu jieħu Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris mal-ikel kemm jista' jkun malajr u jkompli bl-iskeda tad-dożaġġ normali. Jekk pazjent jinsa jieħu doża ta' Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris b'iktar minn 12-il siegħa, il-pazjent m'għandux jieħu d-doża maqbuża u għandu sempliċement ikompli bl-iskeda tad-dożaġġ tas-soltu.

Jekk il-pazjent jirremetti fi żmien 4 sigħat minn meta jkun ha Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris għandha tittiehed pillola oħra mal-ikel. Jekk pazjent jirremetti aktar minn 4 sigħat wara li jkun ha Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris ma jehtieġx jieħu doża oħra ta' dan il-prodott mediċinali sad-doża skedata tas-soltu li jmiss.

Anzjani

L-ebda aġġustament fid-doża ta' Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris mhu meħtieġ f'pazjenti anzjani (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment renali

L-ebda aġġustament fid-doża ta' Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris mhu meħtieġ f'adulti jew adolexxenti (li jkollhom 12-il sena u aktar u li jiżnu mill-inqas 35 kg) bi tneħħija tal-kreatinina (CrCl) stmata ta' ≥ 30 mL/min. Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris għandu jitwaqqaf f'pazjenti b'CrCl stmata li tonqos taħt 30 mL/min waqt it-trattament (ara sezzjoni 5.2)

Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża ta' Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris f'adulti b'marda tal-kliewi fl-aħħar stadju (CrCl stmata ta' < 15 -il mL/min) fuq emodijalisi kronika; madankollu, Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris, ġeneralment, għandu jiġi evitat iżda jista' jintuża b'kawtela f'dawn il-pazjenti jekk il-benefiċċji potenzjali huma kkunsidrati akbar mir-riskji potenzjali (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2). Fil-ġranet tal-emodijalisi, Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris għandu jingħata wara li jitlesta t-trattament bl-emodijalisi.

Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris għandu jiġi evitat f'pazjenti b'CrCl stmata ta' ≥ 15 -il mL/min u < 30 mL/min, jew < 15 -il mL/min li mhumex fuq emodijalisi kronika, peress li s-sigurtà ta' Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris ma ġietx stabbilita f'dawn il-popolazzjonijiet.

M'hemm l-ebda *data* disponibbli biex isiru rakkomandazzjonijiet dwar id-doża fi tfal li għandhom inqas minn 18-il sena b'marda tal-kliewi fl-aħħar stadju.

Indeboliment epatiku

L-ebda aġġustament fid-doża ta' Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris mhu meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment epatiku ħafif (Child-Pugh Klassi A) jew moderat (Child-Pugh Klassi B). Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'indeboliment epatiku moderat. Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever (Child-Pugh Klassi C): għalhekk, Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris mhuwiex rakkomandat għall-użu f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris fit-tfal ta' età inqas minn 12-il sena, jew li jiżnu < 35 kg, għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali.

Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris għandu jittiehed oralment, darba kuljum mal-ikel (ara sezzjoni 5.2). Minhabba t-togħma morra, huwa rakkomandat li l-pillola miksiya b'rita ma tintmagħadx, ma titfarrakx u ma tinqasamx.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viartis ma għandux jinghata ma' prodotti mediċinali li jistgħu jirriżultaw fi tnaqqis sinifikanti fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' rilpivirine (minhabba induzzjoni tal-enzimataċ-ċitokrom P450 [CYP]3A jew żieda fil-pH gastriku), li jista' jwassal għal telf tal-effett terapewtiku ta' Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viartis (ara sezzjoni 4.5), li jinkludu:

- carbamazepine, oxcarbazepine, phenobarbital, phenytoin
- rifabutin, rifampicin, rifapentine
- omeprazole, esomeprazole, dexlansoprazole, lansoprazole, pantoprazole, rabeprazole
- dexamethasone (dożi orali u parenterali), minbarra bħala kura b'doża waħda
- St. John's wort (*Hypericum perforatum*)

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Falliment viroloġiku u żvilupp ta' rezistenza

Ma hemmx tagħrif biżżejjed li jiġġustifika l-użu f'pazjenti b'falliment NNRTI preċedenti. L-ittestjar għar-reżistenza u/jew id-data storika dwar ir-reżistenza għandhom jiġġwidaw l-użu ta' Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viartis (ara sezzjoni 5.1). Fl-analiżi dwar l-effikaċja miġbura miż-żewġ studji kliniċi ta' Fażi 3 f'adulti (C209 [ECHO] u C215 [THRIVE]) tul 96 ġimgħa, pazjenti kkurati b'emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate + rilpivirine b'ammont virali fil-linja bażi > 100 000 HIV-1 kopja ta' RNA/mL kellhom riskju oġġla ta' falliment viroloġiku (17.6% b'rilpivirine *kontra* 7.6% b'efavirenz) mqabbla ma' pazjenti b'ammont virali fil-linja bażi ≤ 100 000 HIV-1 kopja ta' RNA/mL (5.9% b'rilpivirine *kontra* 2.4% b'efavirenz). Ir-rata ta' falliment viroloġiku f'pazjenti kkurati b'emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate + rilpivirine f'Ġimgħa 48 u Ġimgħa 96 kienet ta' 9.5% u 11.5% rispettivament, u 4.2% u 5.1% fil-fergħa tal-istudju b'emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate + efavirenz. Id-differenza fir-rata ta' fallimenti viroloġiċi godda mill-analiżi ta' Ġimgħa 48 sa Ġimgħa 96 bejn il-fergħat tal-istudju ta' rilpivirine u efavirenz ma kinitx statistikament sinifikanti. Pazjenti b'ammont virali fil-linja bażi ta' > 100 000 HIV-1 kopja ta' RNA/mL li kellhom falliment viroloġiku kellhom rata oġġla ta' rezistenza għall-kura għall-klassi NNRTI. Kien hemm għadd ikbar ta' pazjenti li kellhom falliment viroloġiku fuq rilpivirine li żviluppaw rezistenza assoċjata ma' lamivudine/emtricitabine minn dawk b'falliment viroloġiku fuq efavirenz (ara sezzjoni 5.1).

Sejbiet f'adolessenti (minn età ta' 12 sa inqas minn 18-il sena) fl-Istudju C213 kienu jikkonformaw b'mod ġenerali ma din id-dejta għad-dettalji ara sezzjoni 5.1).

Huma biss l-adolessenti li jiġi kkunsidrati li x'aktarx għandhom aderenza tajba mat-terapija antiretrovirali li għandhom ikunu kkurati b'rilpivirine, għaliex l-aderenza subottimali tista' twassal għall-iżvilupp ta' rezistenza u t-telf ta' għażliet ta' kura fil-futur.

Kardjovaskulari

B'dożi supratherapewtiċi (75 mg darba kuljum u 300 mg darba kuljum), rilpivirine kien assoċjat ma' titwil tal-intervall QTc tal-elettrokardjogramma (ECG, *electrocardiogram*) (ara sezzjonijiet 4.5 u 4.9). Rilpivirine fid-doża rakkomandata ta' 25 mg darba kuljum mhuwiex assoċjat ma' effett klinikament sinifikanti fuq QTc. Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viartis għandu jintuża b'kawtela meta jinghata flimkien ma' prodotti mediċinali b'riskju magħruf ta' Torsade de Pointes.

Pazjenti koinfettati kemm bl-HIV kif ukoll bil-virus tal-epatite B jew Ċ

Pazjenti b'epatite kronika B jew Ċ u li huma kkurati b'terapija antiretrovirali huma f'riskju akbar għal reazzjonijiet avversi epatiċi severi u potenzjalment fatali.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatrix f'pazjenti koinfettati bl-HIV-1 u l-virus tal-epatite Ċ (HCV - *hepatitis C virus*) ma ġewx stabbiliti.

Tenofovir alafenamide huwa attiv kontra l-virus tal-epatite B (HBV – *hepatitis B virus*). It-twaqqif tat-trattament b'Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatrix f'pazjenti koinfettati kemm bl-HIV kif ukoll bl-HBV jista' jkun assoċjat ma' epatite severa u akuta li tmur għall-agħar. Pazjenti infettati kemm bl-HIV kif ukoll bl-HBV li jwaqqfu Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatrix għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib b'eżaminazzjonijiet kemm kliniċi u kemm tal-laboratorju almenu għal diversi xhur wara li jitwaqqaf it-trattament.

Mard tal-fwied

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatrix f'pazjenti b'disturbi tal-fwied sottostanti sinifikanti ma ġewx stabbiliti.

Pazjenti li diġà jbatu minn disfunzjoni tal-fwied li tinkludi epatite attiva kronika, għandhom żieda fil-frekwenza ta' anormalitajiet tal-funzjoni tal-fwied waqt it-terapija antiretrovirali kombinata (CART, combination antiretroviral therapy) u jehtieġ li jiġu monitorjati skont il-prattika normali. Jekk ikun hemm xi evidenza li l-mard tal-fwied qed imur għall-agħar f'pazjenti bħal dawn, l-interruzzjoni jew it-twaqqif tat-trattament għandhom ikunu kkunsidrati.

Parametri tal-piż u metabolici

Il-piż u l-livelli ta' lipidi u glukożju fid-demm jistgħu jiżdiedu matul it-terapija antiretrovirali. Dawn il-bidliet jistgħu parzjalment ikunu marbutin ma' kontroll tal-mard u l-istil ta' hajja. Għal-lipidi, f'xi każijiet hemm evidenza ta' effett tal-kura, filwaqt li għaż-żieda fil-piż m'hemm l-ebda evidenza qawwiya li tirrelata dan ma' xi kura partikulari. Għall-monitoraġġ tal-lipidi u glukożju fid-demm, issir referenza għal linji gwida stabbiliti għall-kura tal-HIV. Id-disturbi tal-lipidi għandhom jiġu ġestiti b'mod klinikament xieraq.

Disfunzjoni mitokondrija wara esponiment *in utero*

L-analogi tan-nukleos(t)idi jista' jkollhom impatt fuq il-funzjoni tal-mitokondrija sa livell varjabbli, li huwa l-aktar qawwi b'stavudine, didanosine u zidovudine. Kien hemm rapporti ta' disfunzjoni tal-mitokondrija fi trabi li huma negattivi għal HIV li kienu esposti *in utero* u/jew wara t-twelid għall-analogi tan-nukleosidi; dawn kienu jikkonċernaw l-aktar trattament b'korsijiet li jinkludu zidovudine. Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni li kienu rrappurtati jinkludu disturbi ematoloġiċi (anemija, newtopenja), u disturbi fil-metaboliżmu (iperlaktejtimja, iperlajpejżimja). Dawn l-avvenimenti ħafna drabi kienu transitorji. Xi disturbi newroloġiċi li deheru iktar tard ġew irrappurtati rarament (ipertonja, aċċessjoni, imġiba mhux normali). Bħalissa għadu mhux magħruf jekk disturbi newroloġiċi bħal dawn jgħaddux maż-żmien jew humiex permanenti. Dawn is-sejbiet għandhom jiġi kkunsidrati għat-tfal kollha esposti *in utero* għal analogi tan-nukleos(t)idi, li jkollhom sejbiet klinikament severi ta' etjoloġija mhux magħrufa, b'mod partikulari sejbiet newroloġiċi. Dawn is-sejbiet ma jaffettwawx ir-rakkomandazzjonijiet nazzjonali kurrenti għall-użu tat-terapija antiretrovirali f'nisa tqal għall-prevenzjoni tat-trażmissjoni vertikali ta' HIV.

Sindromu tal-Attivazzjoni mill-Ġdid Immunitarja

F'pazjenti infettati bl-HIV b'defiċjenza immunitarja severa fiż-żmien tal-bidu ta' CART, tista' ssehh reazzjoni infjammatorja għal patoġeni opportunistiċi asintomatiċi jew residwali u tista' tikkawża kundizzjonijiet kliniċi serji, jew tiggrava s-sintomi. Tipikament, reazzjonijiet bħal dawn kienu osservati matul l-ewwel ftit ġimghat jew xhur mill-bidu ta' CART. Eżempji rilevanti jinkludu retinite

ċitomegalovirus, infezzjonijiet mikobatterjali ġeneralizzati u/jew fokali, u pulmonite tat-tip *Pneumocystis jirovecii*. Kwalunkwe sintomu ta' infjammazzjoni għandu jiġi evalwat u t-trattament jinbeda meta meħtieġ.

Disturbi awtoimmuni (bħall-marda ta' Graves u epatite awtoimmuni) ġew irrappurtati wkoll li sehhew fl-isfond ta' attivazzjoni mill-ġdid immunitarja; madankollu, iż-żmien irrappurtat sal-bidu tagħhom hu iktar varjabbli, u dawn l-avvenimenti jistgħu jsejtnu hafna xhur wara l-bidu tat-trattament.

Infezzjonijiet opportunistiċi

Pazjenti li jirċievu Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatrix jistgħu jkomplu jiżviluppaw infezzjonijiet opportunistiċi u kumplikazzjonijiet oħra tal-infezzjoni tal-HIV u, għalhekk, għandhom jibqgħu taħt osservazzjoni klinika mill-qrib minn tobbja b'esperjenza fit-trattament ta' pazjenti b'mard konness mal-HIV.

Osteonekrozi

Għalkemm letjoloġija hi kkunsidrata li tkun ġeja minn hafna fatturi (li jinkludi l-u-żu ta' kortikosteroidi, konsum tal-alkohol, immunosoppressjoni severa, indiċi oġġla tal-piż tal-ġisem), kienu rrappurtati każijiet ta' osteonekrozi partikularment f'pazjenti li jkollhom mard tal-HIV li jkun fi stadju avanzat u/jew esponiment fit-tul għal CART. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jieħdu parir mediku jekk ikollhom uġiġħ fil-ġogi, ebusija fil-ġogi jew jekk ikollhom diffikultà biex jitharrku.

Nefrotossicità

Każijiet ta' wara t-tqegħid fis-suq ta' indeboliment tal-kliwi, inkluzi insuffiċjenza akuta tal-kliwi u tubulopatija prossimali tal-kliwi ġew irrappurtati bi prodotti li fihom tenofovir alafenamide. Riskju potenzjali ta' nefrotossicità li jirriżulta minn esponiment kroniku għal livelli baxxi ta' tenofovir minhabba d-dożaġġ b'tenofovir alafenamide ma jistax jiġi eskluż (ara sezzjoni 5.3). Huwa rakkomandat li l-funzjoni tal-kliwi tiġi evalwata fil-pazjenti kollha qabel, jew meta tinbeda t-terapija b'Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatrix u li tkun immonitorjata wkoll waqt it-terapija fil-pazjenti kollha kif klinikament xieraq. Għandu jiġi kkunsidrat it-twaqqif ta' Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatrix f'pazjenti li jiżviluppaw tnaqqis klinikament sinifikanti fil-funzjoni tal-kliwi jew evidenza ta' tubulopatija renali prossimali.

Pazjenti b'marda tal-kliwi fl-aħħar stadju fuq emodijalisi kronika

Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatrix ġeneralment għandu jiġi evitat iżda jista' jintuża b'kawtela f'adulti b'marda tal-kliwi fl-aħħar stadju (CrCl stmata ta' < 15-il mL/min) fuq emodijalisi kronika jekk il-benefiċċji potenzjali jkunu akbar mir-riskji potenzjali (ara sezzjoni 4.2). Fi studju ta' emtricitabine + tenofovir alafenamide flimkien ma' elvitegravir + cobicistat bħala pillola kkombinata ta' doża fissa (E/C/F/TAF) f'adulti infettati b'HIV-1 b'marda tal-kliwi fl-aħħar stadju (CrCl stmata ta' < 15-il mL/min) fuq emodijalisi kronika, l-effikaċja nżammet sa ġimgħa 48 iżda l-esponiment għal emtricitabine kien oġġla b'mod sinifikanti milli f'pazjenti b'funzjoni tal-kliwi normali. Għalkemm ma ġew identifikati l-ebda problemi godda ta' sigurtà, l-implikazzjonijiet ta' esponiment għal emtricitabine miżjud jibqgħu incerti (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.2).

Tqala

Esponimenti iktar baxxi ta' rilpivirine ġew osservati meta rilpivirine 25 mg darba kuljum ittiehed matul it-tqala. Fl-istudji ta' Fażi III (C209 u C215), esponiment iktar baxx għal rilpivirine, simili għal dak li deher matul it-tqala, kien ġie assoċjat ma' zieda fir-riskju ta' insuffiċjenza viroloġika, għalhekk l-ammont virali għandu jiġi mmonitorjat mill-qrib (ara sezzjonijiet 4.6, 5.1 u 5.2). B'mod alternattiv, jista' jitqies il-qlib għal kors antiretrovirali ieħor.

L-ghoti flimkien ma' prodotti mediċinali oħrajn

Xi prodotti mediċinali m'għandhomx jingħataw flimkien ma' Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatis (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.5).

Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatis ma għandux jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali antiretrovirali oħrajn (ara sezzjoni 4.5).

Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatis ma għandux jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali antiretrovirali oħrajn li fihom tenofovir alafenamide, lamivudine, tenofovir disoproxil jew adefovir dipivoxil (ara sezzjoni 4.5).

Eċċipjenti

Dan il-prodott mediċinali fih lactose monohydrate. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas totali ta' lactase jew għandhom problemi biex jassorbu l-glucose-galactose m'għandhomx jiehdu dan il-prodott mediċinali.

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatis huwa indikat għall-użu bħala kors komplut għall-kura ta' infezzjoni ta' HIV-1 u m'għandux jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali antiretrovirali oħrajn. Għalhekk, informazzjoni dwar interazzjonijiet bejn il-mediċini ma' prodotti antiretrovirali oħrajn mhijiex ipprovduta. Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

Emtricitabine

Studji *in vitro* u studji kliniċi farmakokinetiċi dwar l-interazzjoni bejn mediċina u oħra wrew li l-potenzjal għal interazzjonijiet medjati minn CYP li jinvolvu emtricitabine ma' prodotti mediċinali oħrajn hu baxx. L-ghoti flimkien ta' emtricitabine ma' prodotti mediċinali li jiġu eliminati permezz ta' tnixxija tubulari attiva, jista' jżid il-konċentrazzjonijiet ta' emtricitabine, u/jew tal-prodott mediċinali mogħti flimkien.

Prodotti mediċinali li jnaqqsu l-funzjoni tal-kliewi jistgħu jżidu l-konċentrazzjonijiet ta' emtricitabine.

Rilpivirine

Rilpivirine hu primarjament metabolizzat minn CYP3A. Prodotti mediċinali li jinduċu jew jinibixxu CYP3A jistgħu jaffettwaw it-tneħħija ta' rilpivirine (ara sezzjoni 5.2). Rilpivirine jinibixxi P-glikoproteina (P-gp) *in vitro* (il-konċentrazzjoni inibitorja ta' 50% [IC₅₀] hija 9.2 µM). Fi studju kliniku, rilpivirine ma kellux effett sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' digoxin. Barra minn hekk, fi studju kliniku tal-interazzjoni bejn mediċina u oħra b'tenofovir alafenamide, li huwa aktar sensittiv għall-inibizzjoni ta' P-gp intestinali, rilpivirine ma kellux effett fuq l-esponiment ta' tenofovir alafenamide meta ngħataw flimkien, li jindika li rilpivirine mhuwiex impeditur ta' P-gp *in vivo*.

Rilpivirine huwa impeditur *in vitro* tat-trasportatur MATE-2K b'IC₅₀ ta' < 2.7 nM. L-implikazzjonijiet kliniċi ta' din is-sejba mhux magħrufin fil-preżent.

Tenofovir alafenamide

Tenofovir alafenamide jiġi ttrasportat minn P-gp u proteina ta' reżistenza għall-kanċer tas-sider (BCRP, Breast Cancer Resistance Protein). Prodotti mediċinali li jaffettwaw l-attività ta' P-gp u BCRP, jistgħu jwasslu għal tibdil fl-assorbiment ta' tenofovir alafenamide (ara Tabella 1). Il-prodotti mediċinali li jinduċu l-attività ta' P-gp (eż., rifampicin, rifabutin, carbamazepine, phenobarbital) huma mistennija li jnaqqsu l-assorbiment ta' tenofovir alafenamide, li jirriżulta fi tnaqqis tal-konċentrazzjoni

ta' tenofovir alafenamide fil-plażma, li jista' jwassal għat-telf tal-effett terapewtiku ta' Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide u l-iżvilupp ta' reżistenza. L-għoti flimkien ta' Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viartis ma' prodotti mediċinali oħrajn li jinibixxu l-attività ta' P-gp u BCRP (eż., ketoconazole, fluconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole, ciclosporin) huwa mistenni li jżid l-assorbiment u l-koncentrazzjoni ta' tenofovir alafenamide fil-plażma. Abbażi ta' tagħrif minn studju *in vitro*, l-għoti fl-istess waqt ta' tenofovir alafenamide u impedituri ta' xanthine oxidase (eż. febuxostat) mhux mistenni li jżid l-esponiment sistemiku għal tenofovir *in vivo*.

Tenofovir alafenamide mhuwiex impeditur ta' CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, jew CYP2D6 *in vitro*. Tenofovir alafenamide mhuwiex impeditur jew induttur ta' CYP3A *in vivo*. Tenofovir alafenamide hu substrat ta' anjoniċi organiċi li jittrasportaw polypeptide (OATP, organic anion transporting polypeptide) 1B1 u OATP1B3 *in vitro*. Id-distribuzzjoni ta' tenofovir alafenamide fil-gisem tista' tiġi affettwata mill-attività ta' OATP1B1 u OATP1B3.

L-użu fl-istess hin hu kontraindikata

L-għoti flimkien ta' Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viartis u prodotti mediċinali li jinduċu CYP3A kien osservat li jnaqqas il-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' rilpivirine li jista' jwassal potenzjalment għal telf ta' rispons viroloġiku għal Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viartis (ara sezzjoni 4.3) u possibilmment reżistenza għal rilpivirine u għall-klassi NNRTI.

L-għoti flimkien ta' Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viartis u impedituri tal-pompi tal-protoni kien osservat li jnaqqas il-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' rilpivirine (minhabba żieda fil-pH gastriku) li jista' jwassal potenzjalment għal telf ta' rispons viroloġiku għal Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viartis (ara sezzjoni 4.3) u possibilmment reżistenza għal rilpivirine u għall-klassi NNRTI.

L-użu fl-istess hin fejn hija rakkomandata l-kawtela

Impedituri tal-enzimi CYP

L-għoti flimkien ta' Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viartis ma' prodotti mediċinali li jinibixxu l-attività tal-enzimi CYP3A kien osservat li jżid il-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' rilpivirine.

Prodotti mediċinali li jtaqlu l-QT

Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viartis għandu jintuża b'kawtela meta jingħata flimkien ma' prodott mediċinali b'riskju magħruf ta' Torsade de Pointes (ara sezzjoni 4.4).

Interazzjonijiet oħra

Tenofovir alafenamide mhuwiex impeditur ta' uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UGT) 1A1 uman *in vitro*. Mhux magħruf jekk emtricitabine jew tenofovir alafenamide humiex impedituri ta' enzimi oħrajn ta' UGT. Emtricitabine ma inibixxiex ir-reazzjoni tal-glukuronidazzjoni ta' substrat mhux speċifiku ta' UGT *in vitro*.

Interazzjonijiet bejn Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide u l-komponent(i) individwali tiegħu u prodotti mediċinali li jingħataw flimkien huma elenkati fit-Tabella 1 hawn taht (żieda hija indikata b'“↑”, tnaqqis b'“↓”, ebda bidla b'“↔”).

Tabella 1: Interazzjonijiet bejn Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide u l-komponent(i) individwali tiegħu u prodotti mediċinali oħra

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Bidla medja f'perċentwali fl-AUC, C _{max} , C _{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide
MEDIĊINI KONTRA L-INFEZZJONIJIET		
Antifungali		
Ketoconazole (400 mg darba kuljum)/Rilpivirine ¹	Ketoconazole: AUC: ↓ 24% C_{min}: ↓ 66% C_{max}: ↔ Rilpivirine: AUC: ↑ 49% C_{min}: ↑ 76% C_{max}: ↑ 30% Inibizzjoni ta' CYP3A. <i>Mistenni:</i> Tenofovir alafenamide: AUC: ↑ C_{max}: ↑ Inibizzjoni ta' P-gp L-interazzjoni ma' tenofovir alafenamide ma gietx studjata. L-ghoti flimkien ta' ketoconazole hu mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' tenofovir alafenamide fil-plażma (inibizzjoni ta' P-gp).	L-ghoti flimkien mhuwiex rakkomandat.
Fluconazole Itraconazole Posaconazole Voriconazole	L-interazzjoni ma gietx studjata ma' kwalunkwe wiehed mill-komponenti ta' Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide. L-ghoti flimkien ta' dawn l-aġenti antifungali hu mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' rilpivirine (inibizzjoni ta' CYP3A) u tenofovir alafenamide (inibizzjoni ta' P-gp).	L-ghoti flimkien mhuwiex rakkomandat.
Antimikobatterjali		
Rifampicin/Rilpivirine	Rifampicin: AUC: ↔ C_{min}: N/A C_{max}: ↔ 25-desacetyl-rifampicin: AUC: ↓ 9% C_{min}: N/A C_{max}: ↔ Rilpivirine: AUC: ↓ 80% C_{min}: ↓ 89% C_{max}: ↓ 69% Induzzjoin ta' CYP3A <i>Mistenni:</i> Tenofovir alafenamide: AUC: ↓	L-ghoti flimkien huwa kontraindikat.

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Bidla medja f'perċentwali fl-AUC, C _{max} , C _{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide
	C _{max} : ↓ Induzzjoni ta' P-gp L-interazzjoni ma' tenofovir alafenamide ma gietx studjata. L-ghoti flimkien huwa probabbli li jikkawża tnaqqis sinifikanti fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' tenofovir alafenamide (induzzjoni ta' P-gp).	
Rifapentine	L-interazzjoni ma gietx studjata ma' kwalunkwe wieħed mill-komponenti ta' Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide. L-ghoti flimkien huwa probabbli li jikkawża tnaqqis sinifikanti fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' rilpivirine (induzzjoni ta' CYP3A) u tenofovir alafenamide (induzzjoni ta' P-gp).	L-ghoti flimkien huwa kontraindikat.
Rifabutin (300 mg darba kuljum)/ Rilpivirine ¹ Rifabutin (300 mg darba kuljum)/ Rilpivirine	Rifabutin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ 25-O-desacetyl-rifabutin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Rilpivirine: AUC: ↓ 42% C _{min} : ↓ 48% C _{max} : ↓ 31% Inibizzjoni ta' CYP3A <i>Mistenni:</i> Tenofovir alafenamide: AUC: ↓ C _{max} : ↓ Induzzjoni ta' P-gp L-interazzjoni ma' tenofovir alafenamide ma gietx studjata. L-ghoti flimkien huwa probabbli li jikkawża tnaqqis sinifikanti fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' tenofovir alafenamide (induzzjoni ta' P-gp).	L-ghoti flimkien huwa kontraindikat.
Antibijotiċi makrolidi		
Clarithromycin Erythromycin	L-interazzjoni ma gietx studjata ma' kwalunkwe wieħed mill-komponenti ta' Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide. L-ghoti flimkien ta' Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide ma' dawn l-antibijotiċi makrolidi jista' jikkawża żieda fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta'	L-ghoti flimkien mhuwiex rakkomandat.

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Bidla medja f'perċentwali fl-AUC, C _{max} , C _{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide
	rilpivirine (inibizzjoni ta' CYP3A) u tenofovir alafenamide (inibizzjoni ta' P-gp).	
Aġenti antivirali		
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg darba kuljum)/ Rilpivirine	Ledipasvir: AUC: ↑ 2% C_{min}: ↑ 2% C_{max}: ↑ 1% Sofosbuvir: AUC: ↑ 5% C_{max}: ↓ 4% Metabolit GS-331007 ta' sofosbuvir: AUC: ↑ 8% C_{min}: ↑ 10% C_{max}: ↑ 8% Rilpivirine: AUC: ↓ 5% C_{min}: ↓ 7% C_{max}: ↓ 3%	L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ.
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg darba kuljum)/ Tenofovir alafenamide	Tenofovir alafenamide: AUC: ↑ 32% C_{max}: ↑ 3%	
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg darba kuljum)/ Rilpivirine ²	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Metabolit GS-331007 ta' sofosbuvir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Rilpivirine: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ.

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Bidla medja f'perċentwali fl-AUC, C_{max}, C_{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg + 100 mg darba kuljum) ³ / Emtricitabine/Rilpivirine/ Tenofovir alafenamide (200 mg/25 mg/25 mg darba kuljum)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{min}: N/A C_{max}: ↔ Metabolit ta' sofosbuvir GS-331007: AUC: ↔ C_{min}: N/A C_{max}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Voxilaprevir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Rilpivirine: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovir alafenamide: AUC: ↑ 52% C_{min}: N/A C_{max}: ↑ 32%	L-ebda aġġustament fid-doża mhu mehtieg.
Sofosbuvir (400 mg darba kuljum)/Rilpivirine (25 mg darba kuljum)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 21% Metabolit GS-331007 ta' sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Rilpivirine: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	L-ebda aġġustament fid-doża mhu mehtieg.

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Bidla medja f'perċentwali fl-AUC, C_{max} , C_{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide
MEDIĊINI KONTRA L-KONVULŻJONIJIET		
Carbamazepine Oxcarbazepine Phenobarbital Phenytoin	L-interazzjoni ma gietx studjata ma' kwalunkwe wiehed mill-komponenti ta' Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide. L-ghoti flimkien jista' jikkawża tnaqqis sinifikanti fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' rilpivirine (induzzjoni ta' CYP3A) u tenofovir alafenamide (induzzjoni ta' P-gp).	L-ghoti flimkien huwa kontraindikat.
GLUKOKORTIKOJDI		
Dexamethasone (sistematiku, hlief għall-użu b'doża waħda)	L-interazzjoni ma gietx studjata ma' kwalunkwe wiehed mill-komponenti ta' Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide. Tnaqqis sinifikanti li jiddependi fuq id-doża fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' rilpivirine huwa mistenni (induzzjoni ta' CYP3A).	L-ghoti flimkien huwa kontraindikat.
IMPEDITURI TAL-POMPI TAL-PROTONI		
Omeprazole (20 mg darba kuljum)/Rilpivirine ¹	Omeprazole: AUC: ↓ 14% C_{min} : N/A C_{max} : ↓ 14% Rilpivirine: AUC: ↓ 40% C_{min} : ↓ 33% C_{max} : ↓ 40% Tnaqqis fl-assorbiment, žieda fil-pH gastriku	L-ghoti flimkien huwa kontraindikat.
Lansoprazole Rabeprazole Pantoprazole Esomeprazole Dexlansoprazole	L-interazzjoni ma gietx studjata ma' kwalunkwe wiehed mill-komponenti ta' Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide. Tnaqqis sinifikanti fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' rilpivirine huwa mistenni (tnaqqis fl-assorbiment, žieda fil-pH gastriku).	L-ghoti flimkien huwa kontraindikat.

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Bidla medja f'perċentwali fl-AUC, C _{max} , C _{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide
PRODOTTI LI ĠEJJIN MILL-HXEJJEX		
St. John's wort (Hypericum perforatum)	L-interazzjoni ma' ġietx studjata ma' kwalunkwe wiehed mill-komponenti ta' Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide. L-ghoti flimkien jista' jikkawża tnaqqis sinifikanti fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' rilpivirine (induzzjoni ta' CYP3A) u tenofovir alafenamide (induzzjoni ta' P-gp).	L-ghoti flimkien huwa kontraindikat.
ANTAGONISTI TAR-RIĊETTURI TA' H ₂		
Famotidine (40 mg doża wahda meħuda 12-il siegħa qabel rilpivirine)/ Rilpivirine ¹	Rilpivirine: AUC: ↓ 9% C _{min} : N/A C _{max} : ↔	Għandhom jintużaw biss l-antagonisti ta' riċetturi ta' H ₂ li jistgħu jingħataw bħala doża wahda kuljum. Għandha tintuża skeda tad-dożaġġ stretta fejn jittiehdu antagonisti ta' riċetturi ta' H ₂ mill-inqas 12-il siegħa qabel jew mill-inqas 4 sigħat wara Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris.
Famotidine (40 mg doża wahda meħuda sagħtejn qabel rilpivirine)/ Rilpivirine ¹	Rilpivirine: AUC: ↓ 76% C _{min} : N/A C _{max} : ↓ 85% Tnaqqis fl-assorbiment, żieda fil-pH gastriku	
Famotidine (40 mg doża wahda meħuda 4 sigħat wara rilpivirine)/ Rilpivirine ¹	Rilpivirine: AUC: ↑ 13% C _{min} : N/A C _{max} : ↑ 21%	
Cimetidine Nizatidine Ranitidine	L-interazzjoni ma' ġietx studjata ma' kwalunkwe wiehed mill-komponenti ta' Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide. L-ghoti flimkien jista' jikkawża tnaqqis sinifikanti fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' rilpivirine (tnaqqis fl-assorbiment, żieda fil-pH gastriku).	
ANTAĊIDI		
Antaċidi (eż., aluminium jew magnesium hydroxide, calcium carbonate)	L-interazzjoni ma' ġietx studjata ma' kwalunkwe wiehed mill-komponenti ta' Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide. L-ghoti flimkien jista' jikkawża tnaqqis sinifikanti fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' rilpivirine (tnaqqis fl-assorbiment, żieda fil-pH gastriku).	L-antaċidi għandhom jingħataw biss jew mill-inqas sagħtejn qabel jew mill-inqas 4 sigħat wara Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris..

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Bidla medja f'perċentwali fl-AUC, C _{max} , C _{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide
KONTRAĊETTIVI ORALI		
Ethinylestradiol (0.035 mg darba kuljum)/Rilpivirine	Ethinylestradiol: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↑ 17%	L-ebda aġġustament fid-doża mhu mehtieġ.
Norethindrone (1 mg darba kuljum)/Rilpivirine	Norethindrone: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Rilpivirine: AUC: ↔* C _{min} : ↔* C _{max} : ↔* *fuq il-baži ta' kontrolli storiċi	
Norgestimate (0.180/0.215/0.250 mg darba kuljum)/Ethinylestradiol (0.025 mg darba kuljum)/Emtricitabine/tenofovir alafenamide (200/25 mg darba kuljum)	Norelgestromin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Norgestrel: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Ethinylestradiol: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	L-ebda aġġustament fid-doża mhu mehtieġ.
ANALĠESIĊI NARKOTIĊI		
Methadone (60-100 mg darba kuljum, doża individwalizzata)/Rilpivirine	R(-) methadone: AUC: ↓ 16% C _{min} : ↓ 22% C _{max} : ↓ 14% S(+) methadone: AUC: ↓ 16% C _{min} : ↓ 21% C _{max} : ↓ 13% Rilpivirine: AUC: ↔* C _{min} : ↔* C _{max} : ↔* *fuq il-baži ta' kontrolli storiċi	L-ebda aġġustament fid-doża mhu mehtieġ. Il-monitoraġġ kliniku huwa rakkomandat għaliex it-terapija ta' manteniment bil-methadone jista' jkun li trid tiġi aġġustata f'ċertu pazjenti.
ANALĠESIĊI		
Paracetamol (500 mg doża waħda)/Rilpivirine ¹	Paracetamol: AUC: ↔ C _{min} : N/A C _{max} : ↔ Rilpivirine: AUC: ↔ C _{min} : ↑ 26% C _{max} : ↔	L-ebda aġġustament fid-doża mhu mehtieġ.

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Bidla medja f'perċentwali fl-AUC, C _{max} , C _{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide
MEDIĊINI ANTIARRITIMIĊI		
Digoxin/Rilpivirine	Digoxin: AUC: ↔ C _{min} : N/A C _{max} : ↔	L-ebda aġġustament fid-doża mhu mehtieg.
MEDIĊINI KONTRA T-TAGHQID TAD-DEMM		
Dabigatran etexilate	L-interazzjoni ma gietx studjata ma' kwalunkwe wiehed mill-komponenti ta' Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide. Riskju ta' żidiet fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' dabigatran ma jistax jiġi eskluż (inibizzjoni ta' P-gp intestinali).	L-ghoti flimkien għandu jintuża b'kawtela.
IMMUNOSOPPRESSANTI		
Ciclosporin	L-interazzjoni ma gietx studjata ma' kwalunkwe wiehed mill-komponenti ta' Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide. L-ghoti flimkien ta' ciclosporin hu mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' rilpivirine (inibizzjoni ta' CYP3A) u tenofovir alafenamide (inibizzjoni ta' P-gp).	L-ghoti flimkien mhuwiex rakkomandat.
ANTIDIJABETIĊI		
Metformin (850 mg doża waħda)/Rilpivirine	Metformin: AUC: ↔ C _{min} : N/A C _{max} : ↔	L-ebda aġġustament fid-doża mhu mehtieg.
IMPEDITURI TA' HMG-COA REDUCTASE		
Atorvastatin (40 mg doża waħda kuljum)/Rilpivirine ¹	Atorvastatin: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 15% C _{max} : ↑ 35% Rilpivirine: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↓ 9%	L-ebda aġġustament fid-doża mhu mehtieg.
IMPEDITURI TA' PHOSPHODIESTERASE TA' TIP 5 (PDE-5)		
Sildenafil (50 mg doża waħda)/Rilpivirine ¹	Sildenafil: AUC: ↔ C _{min} : N/A C _{max} : ↔ Rilpivirine: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	L-ebda aġġustament fid-doża mhu mehtieg.

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Bidla medja f'perċentwali fl-AUC, C _{max} , C _{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide
Vardenafil Tadalafil	L-interazzjoni ma' gietx studjata ma' kwalunkwe wieħed mill-komponenti ta' Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide. Dawn huma prodotti mediċinali fi hdan il-klassi fejn interazzjonijiet simili setghu jitbassru.	L-ebda aġġustament fid-doża mhu mehtieg.
MEDIĊINI IPNOTIĊI/SEDATTIVI		
Midazolam (2.5 mg, il jingħata mill-halg, doża waħda)/Tenofovir alafenamide	Midazolam: AUC: ↑ 12% C _{min} : N/A C _{max} : ↑ 2%	L-ebda aġġustament fid-doża mhu mehtieg.
Midazolam (1 mg, li jingħata ġol-vini, doża waħda)/ Tenofovir alafenamide	Midazolam: AUC: ↑ 8% C _{min} : N/A C _{max} : ↓ 1%	

N/A = mhux applikabbli

- 1 Dan l-istudju ta' interazzjoni twettaq b' doża oġġla mid-doża rakkomandata għal rilpivirine hydrochloride u evalwa l-effett massimu fuq il-prodott mediċinali mogħti miegħu. Id-dożaġġ rakkomandat huwa applikabbli għad-doża rakkomandata ta' rilpivirine ta' 25 mg darba kuljum.
- 2 Studju mwettaq b' pillola kombinata ta' doża fissa ta' emtricitabine/rilpivirine/tenofovir disoproxil fumarate.
- 3 Studju mwettaq b' voxilaprevir 100 mg addizzjonali biex jinkisbu l-esponimenti għal voxilaprevir mistennija f' pazjenti infettati bl-HCV.

Studji li saru bi prodotti mediċinali oħra

Fuq il-bażi ta' studji ta' interazzjoni bejn mediċina u oħra bil-komponenti ta' Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris, mhuma mistennija l-ebda interazzjonijiet klinikament sinifikanti meta Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris jkun ikkombinat mal-prodotti mediċinali li ġejjin: buprenorphine, naloxone u norbuprenorphine.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal/kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

L-użu ta' Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris għandu jiġi akkompanjat mill-użu ta' kontraċettiv effettiv.

Tqala

M'hemmx studji adegwati u kkontrollati tajjeb ta' Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris jew il-komponenti tiegħu f' nisa tqal.

Għal tenofovir alafenamide hemm *data* limitata (inqas minn 300 riżultat ta' tqala) dwar l-użu fin-nisa tqal. Ammont moderat ta' *data* dwar l-użu waqt it-tqala (bejn 300 sa 1 000 riżultat ta' tqala) juri li m'hemmx l-ebda effett ta' formazzjoni difettuża jew effetti tossiċi fil-fetu/tarbija tat-twelid wara l-użu ta' rilpivirine (ara sezzjonijiet 4.4, 5.1 u 5.2). Esponimenti iktar baxxi ta' rilpivirine ġew osservati matul it-tqala; għalhekk l-ammont virali għandu jiġi mmonitorjat mill-qrib. Ammont kbir ta' *data* dwar l-użu waqt it-tqala (iktar minn 1 000 riżultat espost ta' tqala) juri li m'hemmx l-ebda effett ta' formazzjoni difettuża jew effetti tossiċi fil-fetu/tarbija tat-twelid assoċjati ma' emtricitabine.

Studji f'annimali ma wrewx effetti diretti jew indiretti tossiċi fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3) bil-komponenti ta' Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris.

Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viartis għandu jintuża matul it-tqala biss jekk il-benefiċċju potenzjali jiġġustifika r-riskju potenzjali għall-fetu.

Treddiġh

Emtricitabine huwa eliminat fil-halib tas-sider tal-bniedem. Mhux magħruf jekk rilpivirine jew tenofovir alafenamide jiġux eliminati mill-halib tas-sider tal-bniedem. Fi studji fuq l-annimali ntweraw li tenofovir jiġi eliminat fil-halib. Rilpivirine huwa eliminat fil-halib tal-firien.

M'hemmx tagħrif biżżejjed dwar l-effetti tal-komponenti kollha ta' Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viartis fit-trabi ta' twelid.

Minhabba l-potenzjal għal reazzjonijiet avversi fi trabi mreddgħa, in-nisa għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex ma jreddgħux jekk qed jirċievu Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viartis.

Sabiex tiġi evitata t-trażmissjoni tal-HIV lit-tarbija, huwa rakkomandat li n-nisa li qed jgħixu bl-HIV ma jreddgħux lit-trabi tagħhom.

Fertilità

L-ebda dejta dwar l-effett ta' Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viartis fuq il-fertilità tal-bniedem ma hija disponibbli. Studji f'annimali ma jindikawx effetti li jagħmlu ħsara ta' emtricitabine, rilpivirine hydrochloride jew tenofovir alafenamide fuq il-fertilità (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viartis jista' jkollu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Il-pazjenti għandhom jiġu infurmati li l-għeja, l-isturdament u n-nghas kienu rrapportati waqt it-trattament bil-komponenti ta' Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viartis (ara sezzjoni 4.8). Dan għandu jiġi kkunsidrat meta tiġi evalwata l-hila ta' pazjent li jsuq jew iħaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-iktar reazzjonijiet avversi li kienu rrapportati b'mod frekwenti fi studji kliniċi ta' pazjenti li qatt ma ngħataw trattament fil-passat li kienu qed jirċievu emtricitabine + tenofovir alafenamide ma elvitegravir + cobicistat kienu t-tqalligh (11%), dijarea (7%) u wġiġh ta' ras (6%). L-aktar reazzjonijiet avversi li kienu rrapportati b'mod frekwenti fi studji kliniċi ta' pazjenti li qatt ma ngħataw trattament fil-passat li kienu qed jirċievu rilpivirine hydrochloride flimkien ma' emtricitabine + tenofovir disoproxil fumarate kienu tqalligh (9%), sturdament (8%), ħolm mhux normali (8%), uġiġh ta' ras (6%), dijarea (5%) u insomnja (5%).

Sommarju tabulat ta' reazzjonijiet avversi

L-evalwazzjoni tar-reazzjonijiet avversi hi bbażata fuq dejta dwar is-sigurtà mill-istudji kollha ta' Fazi 2 u 3, li fihom il-pazjenti rċievu emtricitabine + tenofovir alafenamide mogħti ma' elvitegravir + cobicistat bħala pillola kombinata ta' doża fissa, dejta miġbura minn pazjenti li rċievu rilpivirine 25 mg darba kuljum flimkien ma' prodotti mediċinali antiretrovirali oħra fl-istudji kontrollati TMC278-C209 u TMC278-C215, pazjenti li rċievu Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide fl-istudji GS-US-366-1216 u GS-US-366-1160, u l-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq.

Ir-reazzjonijiet avversi f'Tabella 2 huma elenkati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi u l-ogħla frekwenza osservata. Il-frekwenzi huma deskritti kif ġej bħala komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), jew mhux komuni ($\geq 1/1\,000$ sa $< 1/100$).

Tabella 2: Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Frekwenza	Reazzjoni avversa
<i>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</i>	
Komuni:	tnaqqis fl-ghadd ta' ċelluli bojod ¹ , tnaqqis fl-emoglobina ¹ , tnaqqis fl-ghadd ta' plejtilts ¹
Mhux komuni:	anemija ²
<i>Disturbi fis-sistema immunitarja</i>	
Mhux komuni:	sindromu tal-attivazzjoni mill-ġdid immunitarja ¹
<i>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</i>	
Komuni ħafna:	żieda fil-kolesterol totali (fi stat sajjem) ¹ , żieda fil-kolesterol LDL (fi stat sajjem) ¹
Komuni:	tnaqqis fl-aptit ¹ , żieda fit-trigliceridi (fi stat sajjem) ¹
<i>Disturbi psikjatriċi</i>	
Komuni ħafna:	insomnija ¹
Komuni:	depressjoni ¹ , ħolm anormali ^{1,3} , disturbi fl-irqad ¹ , burdata depressa ¹
<i>Disturbi fis-sistema nervuża</i>	
Komuni ħafna:	uġiġħ ta' ras ^{1,3} , sturdament ^{1,3}
Komuni:	ngħas ¹
<i>Disturbi gastro-intestinali</i>	
Komuni ħafna:	tqalligh ^{1,3} , żieda fl-amylase pankreatiċi ¹
Komuni:	uġiġħ addominali ^{1,3} , rimettar ^{1,3} , żieda fil-lipase ¹ , skumdità addominali ¹ , ħalq niexef ¹ , gass fl-istonku ³ , dijarea ³
Mhux komuni:	dispepsja ³
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</i>	
Komuni ħafna:	żieda fit-transaminases (AST u/jew ALT) ¹
Komuni:	żieda fil-bilirubina ¹
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</i>	
Komuni:	raxx ^{1,3}
Mhux komuni:	reazzjonijiet severi tal-ġilda b'sintomi sistematiċi ⁴ , anġjoedema ^{5,6} , ħakk ³ , urtikarja ⁶
<i>Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi</i>	
Mhux komuni:	artralġja ³
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</i>	
Komuni:	għeja ^{1,3}

1 Reazzjonijiet avversi identifikati minn studji kliniċi b'rilpivirine.

2 Din ir-reazzjoni avversa ma ġietx osservata fl-istudji kliniċi ta' Fażi 3 għal emtricitabine + tenofovir alafenamide flimkien ma' elvitegravir + cobicistat jew fl-istudji kliniċi ta' Fażi 3 b'emtricitabine/rilpivirine/tenofovir alafenamide, iżda ġiet identifikata minn studji kliniċi jew esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq għal emtricitabine meta użat ma' mediċini antiretrovirali oħrajn.

3 Reazzjonijiet avversi identifikati minn studji kliniċi ta' prodotti li fihom emtricitabine + tenofovir alafenamide.

4 Reazzjoni avversa identifikata permezz ta' sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq ta' emtricitabine/rilpivirine/tenofovir disoproxil fumarate.

5 Reazzjoni avversa identifikata permezz ta' sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq għal prodotti li fihom emtricitabine.

6 Reazzjoni avversa identifikata permezz ta' sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq għal prodotti li fihom tenofovir alafenamide.

Anormalitajiet fil-laboratorju

Tibdil fil-kreatinina fis-serum għal korsijiet li jinkludu rilpivirine

Id-dejta miġbura flimkien mill-istudji ta' Fażi 3 TMC278-C209 u TMC278-C215 ta' pazjenti li ma kinux ingħataw trattament qabel, turi wkoll li l-kreatinina fis-serum żdiedet u r-rata ta' filtrazzjoni glomerulari (eGFR, glomerular filtration rate) stmata naqset fuq 96 ġimgha tat-trattament b'rilpivirine. Il-maġġoranza ta' din iż-żieda fil-kreatinina u t-tnaqqis fl-eGFR sehhew fl-ewwel erba' ġimghat ta' trattament. Matul 96 ġimgha ta' trattament b'rilpivirine kienu osservati bidliet medji ta' 0.1 mg/dL (firxa: -0.3 mg/dL sa 0.6 mg/dL) għall-kreatinina u -13.3 mL/min/1.73 m² (firxa: -63.7 mL/min/1.73 m² sa 40.1 mL/min/1.73 m²) għall-eGFR. F'pazjenti li dahlu fl-istudji b'indeboliment renali ħafif jew moderat, kienet osservata żieda fil-kreatinina fis-serum li kienet simili għal dik f'pazjenti b'funzjoni normali renali. Dawn iż-żidiet ma jirriflettux bidla fir-rata ta' filtrazzjoni glomerulari (GFR, glomerular filtration rate) attwali.

Tibdil fit-testijiet tal-lipidi fil-laboratorju

Fi studji f'pazjenti li qatt ma nghataw trattament fil-passat li rċievu emtricitabine + tenofovir alafenamide (FTC + TAF) jew emtricitabine + tenofovir disoproxil fumarate (FTC + TDF), fejn it-tnejn inghataw ma' elvitegravir + cobicistat bħala pillola kombinata ta' doża fissa, żidiet mil-linja bażi ġew osservati fiż-żewġ gruppi ta' trattament għall-parametri tal-lipidi fl-istat sajjem tal-kolesterol totali, kolesterol ta' lipoproteina diretta ta' densità baxxa (LDL) u lipoproteina ta' densità għolja (HDL), u trigliċeridi f'Ġimgha 144. Il-medjan taż-żieda mil-linja bażi għal dawk il-parametri kien akbar fil-grupp li rċieva FTC + TAF meta mqabbel mal-grupp li rċieva FTC + TDF ($p < 0.001$ għad-differenza bejn il-gruppi tat-trattament għall-kolesterol totali fl-istat sajjem, kolesterol ta' LDL dirett u HDL, u trigliċeridi). Il-medjan tal-bidla (Q1, Q3) mil-linja bażi fil-kolesterol totali mal-proporzjon ta' kolesterol ta' HDL f'Ġimgha 144 kien ta' 0.2 (-0.3, 0.7) f'pazjenti li rċievu FTC + TAF u ta' 0.1 (-0.4, 0.6) f'pazjenti li nghataw FTC + TDF ($p = 0.006$ għad-differenza bejn il-gruppi tat-trattament).

Qlib minn kors ibbażat fuq TDF għal Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viartis jista' jwassal għal żidiet zgħar fil-parametri tal-lipidi. Fi studju ta' pazjenti b'soppressjoni virali li qalbu minn FTC/RPV/TDF għal emtricitabine/rilpivirine/tenofovir alafenamide (Studju GS-US-366-1216), ġew osservati żidiet mil-linja bażi fil-valuri fi stat sajjem ta' kolesterol totali, kolesterol LDL dirett, kolesterol HDL, u trigliċeridi fil-fergħa b'Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide; u ma ġie osservat l-ebda tibdil klinikament rilevanti mil-linja bażi fil-valuri medjana fi stat sajjem għall-proporzjon tal-kolesterol totali ma' kolesterol HDL fl-ebda fergħa ta' trattament f'Ġimgha 96. Fi studju ta' pazjenti b'soppressjoni virali li qalbu minn EFV/FTC/TDF għal emtricitabine/rilpivirine/tenofovir alafenamide (Studju GS-US-366-1160), ġie osservat tnaqqis mil-linja bażi fil-valuri fi stat sajjem ta' kolesterol totali u kolesterol HDL fil-fergħa b'emtricitabine/rilpivirine/tenofovir alafenamide; u ma ġie osservat l-ebda tibdil klinikament rilevanti mil-linja bażi fil-valuri medjana fi stat sajjem għall-proporzjon tal-kolesterol totali ma' kolesterol HDL, kolesterol LDL dirett jew trigliċeridi fl-ebda fergħa ta' trattament f'Ġimgha 96.

Kortisol

Fl-istudji miġbura flimkien ta' Fażi 3 TMC278-C209 u TMC278-C215 ta' pazjenti li ma nghatawx trattament qabel, f'Ġimgha 96, kien hemm tibdil medju globali mil-linja bażi fil-kortisol bażali ta' -19.1 (-30.85; -7.37) nmol/L fil-fergħa tal-istudju b'rilpivirine u ta' -0.6 (-13.29; 12.17) nmol/L fil-fergħa tal-istudju b'efavirenz. F'Ġimgha 96, it-tibdil medju mil-linja bażi fil-livelli ta' kortisol stimulat bl-ACTH kien aktar baxx fil-fergħa tal-istudju b'rilpivirine ($+18.4 \pm 8.36$ nmol/L) milli fil-fergħa b'efavirenz ($+54.1 \pm 7.24$ nmol/L). Il-valuri medji għall-fergħa b'rilpivirine kemm għall-kortisol bażali kif ukoll għal dak stimulat bl-ACTH f'Ġimgha 96, kienu fil-medda normali. Dan it-tibdil fil-parametri tas-sigurtà adrenali ma kellu l-ebda rilevanza klinika. Ma kien hemm l-ebda sinjal jew sintomu kliniku li jissuggerixxi disfunzjoni adrenali jew gonadali fl-adulti.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Parametri metabolici

Il-piż u l-livelli ta' lipidi u glukozju fid-demmi jistgħu jiżdiedu matul it-terapija antiretrovirali (ara sezzjoni 4.4).

Sindromu tal-Attivazzjoni mill-Ġdid Immunitarja

F'pazjenti infettati bl-HIV b'defiċjenza immunitarja severa fiż-żmien tal-bidu ta' CART, tista' sseħħ reazzjoni infjammatorja għal infezzjonijiet opportunistiċi asintomatiċi jew residwali. Disturbi awtoimmuni (bħall-marda ta' Graves u epatite awtoimmuni) ġew irrappurtati wkoll; madankollu, iż-żmien irrappurtat sal-bidu tagħhom hu iktar varjabbli, u dawn l-avvenimenti jistgħu jseħħu ħafna xhur wara l-bidu tat-trattament (ara sezzjoni 4.4).

Osteonekrozi

Kienu irrappurtati każijiet ta' osteonekrozi, partikularment f'pazjenti li jkollhom fatturi ta' riskju li huma magħrufa b'mod ġenerali, mard tal-HIV li jkun fi stadju avanzat jew esponiment fit-tul għal CART. Il-frekwenza ta' dan il-mard mhijiex magħrufa (ara sezzjoni 4.4).

Reazzjonijiet tal-ġilda severi

Reazzjonijiet tal-ġilda severi b'sintomi sistematiċi kienu rrapportati matul l-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq ta' emtricitabine/rilpivirine/tenofovir disoproxil fumarate, u kienu jinkludu raxx akkumpanjat minn deni, infafet, konguntivite, anġjoedema, riżultati għoljin fit-testijiet tal-funzjoni tal-fwied, u/jew eosinofilja.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà ta' emtricitabine + tenofovir alafenamide ġiet evalwata sa 48 ġimgħa fi studju kliniku open-label (GS-US-292-0106) f'50 pazjent pedjatriku infettati bl-HIV-1, li qatt ma ngħataw trattament fil-passat, u li kellhom minn 12 sa < 18-il sena. Dawn irċiew emtricitabine + tenofovir alafenamide flimkien ma' elvitegravir + cobicistat bħala pillola kombinata ta' doża fissa. F'dan l-istudju, il-profil tas-sigurtà f'pazjenti adolexxenti kien simili għal dak fl-adulti (ara sezzjoni 5.1).

L-evalwazzjoni tas-sigurtà ta' rilpivirine hija bbażata fuq id-dejta minn Ġimgħa 48 minn studju wiehed b'fergħa waħda open-label (TMC278-C213) f'36 pazjent pedjatriku li kellhom minn 12 sa < 18-il sena u jiżnu mill-inqas 32 kg. L-ebda pazjent ma waqqaf rilpivirine minhabba reazzjonijiet avversi. L-ebda reazzjonijiet avversi ġodda ma kienu identifikati meta mqabbla ma' daww osservati fl-adulti. Il-maġġoranza tar-reazzjonijiet avversi kienu ta' Grad 1 jew 2. Ir-reazzjonijiet avversi (ta' kull grad) l-aktar frekwenti kienu wġiħ ta' ras, depressjoni, nġhas u tqalligh. L-ebda anormalitajiet fil-laboratorju ta' Grad 3-4 għal AST/ALT jew reazzjonijiet avversi ta' Grad 3-4 ta' zieda fit-transaminase ma kienu rrapportati (ara sezzjoni 5.1).

Popolazzjonijiet speċjali oħrajn

Pazjenti b'indeboliment renali

Is-sigurtà ta' emtricitabine + tenofovir alafenamide ġiet evalwata sa 144 ġimgħa fi studju kliniku open-label (GS-US-292-0112) li fih 248 pazjent infettati bl-HIV-1 li jew qatt ma ngħataw trattament fil-passat (n = 6) jew li kienu b'soppressjoni virali (n = 242), b'indeboliment renali minn hafif sa moderat (rata tal-filtrazzjoni glomerulari stmata bil-metodu Cockcroft-Gault [eGFR_{CG}]: 30-69 mL/min), irċiew emtricitabine + tenofovir alafenamide flimkien ma' elvitegravir + cobicistat bħala pillola kombinata ta' doża fissa. Il-profil tas-sigurtà f'pazjenti b'indeboliment renali minn hafif sa moderat kien simili għal dak f'pazjenti b'funzjoni normali renali (ara sezzjoni 5.1).

Is-sigurtà ta' emtricitabine + tenofovir alafenamide kienet evalwata sa 48 ġimgħa fi studju kliniku (GS-US-292-1825) *open-label*, bi grupp wiehed li fih 55 pazjent infettati bl-HIV-1 soppressi b'mod virologiku u b'marda tal-kliwi fl-aħħar stadju (eGFR_{CG} < 15-il mL/min) fuq emodijalisi kronika rċiew emtricitabine + tenofovir alafenamide flimkien ma' elvitegravir + cobicistat bħala pillola kkombinata ta' doża fissa. Ma ġewx identifikati problemi ġodda ta' sigurtà f'pazjenti b'marda tal-kliwi fl-aħħar stadju fuq emodijalisi kronika li kienu qed jirċiewu emtricitabine + tenofovir alafenamide, mogħtija ma' elvitegravir + cobicistat bħala pillola kkombinata ta' doża fissa (ara sezzjoni 5.2).

Pazjenti koinfettati bl-HIV u bl-HBV

Is-sigurtà ta' emtricitabine + tenofovir alafenamide flimkien ma' elvitegravir u cobicistat bħala pillola kombinata ta' doża fissa (elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide [E/C/F/TAF]) ġiet evalwata fi 72 pazjent koinfettati bl-HIV/HSV li kienu qed jirċiewu trattament għall-HIV fi studju kliniku open-label (GS-US-292-1249), sa tul Ġimgħa 48, fejn il-pazjenti nqalbu minn kors antiretrovirali ieħor (li kien jinkludi TDF f'69 minn 72 pazjent) għal E/C/F/TAF. Ibbażat fuq din id-data limitata, il-profil tas-sigurtà ta' emtricitabine + tenofovir alafenamide flimkien ma' elvitegravir u cobicistat bħala pillola kombinata ta' doża fissa, f'pazjenti b'koinfezzjoni bl-HIV/HSV, kien simili għal dak f'pazjenti b'monoinfezzjoni bl-HIV-1.

F'pazjenti koinfettati bil-virus tal-epatite B jew Ċ li ngħataw rilpivirine, l-inċidenza taż-zieda fl-enzimi epatiċi kienet oghla milli f'pazjenti li ngħataw rilpivirine li ma kinux koinfettati.

L-esponiment farmakokinetiku ta' rilpivirine f'pazjenti koinfettati kien komparabbli ma' dak f'pazjenti minghajr koinfezzjoni.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Jekk iseħħ każ ta' doża eċċessiva, il-pazjent għandu jiġi mmonitorjat għal sinjali ta' tossiċità (ara sezzjoni 4.8), u jingħata trattament ta' appoġġ normali kif meħtieġ, inkluż osservazzjoni tal-istat kliniku tal-pazjent u monitoraġġ tas-sinjali vitali u ECG (intervall QT).

Ma hemm l-ebda antidotu speċifiku għal doża eċċessiva b' Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris. Sa 30% tad-doża ta' emtricitabine tista' titneħħa bl-emodjalizi. Tenofovir jitneħħa b'mod effiċjenti bl-emodjalizi b'koeffiċjent ta' tneħħija ta' madwar 54%. Mhux magħruf jekk emtricitabine jew tenofovir jistgħux jitneħħew permezz ta' dijalizi peritoneali. Minhabba li rilpivirine huma marbut haġna mal-proteini, huwa improbabbli li d-dijalizi tirriżulta fi tneħħija sinifikanti tas-sustanza attiva. Immaniġġjar addizzjonali għandu jsir skont kif ikun indikat b'mod kliniku jew skont kif rakkomandat miċ-ċentru nazzjonali kontra l-avvalenament, fejn dan ikun disponibbli.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antivirali għal użu sistemiku; antivirali għat-trattament ta' infezzjonijiet tal-HIV, kombinazzjonijiet, Kodiċi ATC: J05AR19

Mekkaniżmu ta' azzjoni u effetti farmakodinamiċi

Emtricitabine huwa impeditur ta' nucleoside reverse transcriptase (NRTI, nucleoside reverse transcriptase inhibitor) u analugu ta' 2'-deoxycytidine. Emtricitabine jiġi fosforilat permezz ta' enzimi ċellulari biex jifforma emtricitabine triphosphate. Emtricitabine triphosphate jimpedixxi b'mod kompetittiv ir-reverse transcriptase (RT) tal-HIV-1, li jirriżulta f'terminazzjoni tal-katina tad-deoxyribonucleic acid (DNA). Emtricitabine għandu attività kontra HIV-1, HIV-2, u HBV.

Rilpivirine huwa NNRTI tad-diarylpyrimidine tal-HIV-1. L-attività ta' rilpivirine hija medjata permezz ta' inibizzjoni mhux kompetittiva ta' HIV-1 RT. Rilpivirine ma jimpedixxi il-polymerases α u β tad-DNA ċellulari u l-polymerase γ tad-DNA mitondrijali tal-bniedem.

Tenofovir alafenamide hu impeditur ta' nucleotide reverse transcriptase inhibitor (NtRTI) u produg ta' tenofovir (2'-deoxyadenosine monophosphate analogue). Minhabba ż-żieda tal-istabbiltà fil-plażma u l-attivazzjoni intraċellulari permezz ta' idrolisi minn cathepsin A, tenofovir alafenamide hu aktar effiċjenti minn tenofovir disoproxil fumarate fl-ammont ta' tenofovir fiċ-ċelluli mononukleari fid-demmi periferali (PBMCs, peripheral blood mononuclear cells) (li jinkludu limfoċiti u ċelluli HIV oħrajn) u fil-makrofagi. Tenofovir intraċellulari jiġi fosforilat sussegwentement għall-metabolit attiv tenofovir diphosphate. Tenofovir diphosphate jimpedixxi l-HIV RT, li jirriżulta f'terminazzjoni tal-katina tad-DNA. Tenofovir għandu attività kontra HIV-1, HIV-2, u HBV.

Attività antivirali *in vitro*

Il-kombinazzjonijiet ta' emtricitabine, rilpivirine, u tenofovir alafenamide ma kinux antagonistiċi u wrew effetti sinerġistiċi ma' xulxin f'assaġġi tal-attività antivirali kombinati ta' kulturi ta' ċelluli.

L-attività antivirali ta' emtricitabine kontra iżolati tal-laboratorju u kliniċi ta' HIV-1 ġiet evalwata f'razez ta' ċelluli limfoblastojde, ir-razza ta' ċelluli MAGI CCR5, u PBMCs. Il-figuri tal-50% konċentrazzjoni effettiva (EC₅₀) għal emtricitabine kienu fil-medda ta' 0.0013 sa 0.64 µM. Emtricitabine wera attività antivirali fil-koltura taċ-ċelluli kontra s-sottotipi ta' HIV-1 A, B, Ċ, D, E, F, u G (il-figuri ta' EC₅₀ kienu jvarjaw minn 0.007 sa 0.075 µM) u ntweriet attività kontra HIV-2 (il-figuri ta' EC₅₀ kienu jvarjaw minn 0.007 sa 1.5 µM).

L-attività ta' rilpivirine kontra razez fil-laboratorju ta' HIV-1 tat-tip selvaġġ f'razza ta' ċelluli T infettata b'mod akut b'valur medjan ta' EC₅₀ għal HIV-1/IIIB ta' 0.73 nM (0.27 ng/mL). Rilpivirine wera wkoll attività antivirali kontra firxa wiesgħa ta' iżolati primarji tal-grupp tal-HIV-1 M (sottotip A, B, C, D, F, G, H) b'valuri EC₅₀ li jvarjaw minn 0.07 sa 1.01 nM (0.03 sa 0.37 ng/mL), iżolati primarji tal-grupp O b'valuri EC₅₀ li jvarjaw minn 2.88 sa 8.45 nM (1.06 sa 3.10 ng/mL), u wera attività *in vitro* limitata kontra l-HIV-2 b'valuri EC₅₀ li jvarjaw minn 2 510 sa 10 830 nM (920 sa 3 970 ng/mL).

L-attività antivirali ta' tenofovir alafenamide kontra iżolati tal-laboratorju u kliniċi ta' HIV-1 sottotip B ġiet evalwata f'razza ta' ċelluli limfoblastojdi, PBMCs, ċelluli monoċiti/makrofagi primarji u CD4 + T limfoċiti. Il-figuri ta' EC₅₀ għal tenofovir alafenamide kienu fil-medda ta' 2.0 sa 14.7 nM. Tenofovir alafenamide wera attività antivirali fil-koltura taċ-ċelluli kontra l-gruppi kollha ta' HIV-1 (M, N, O), li jinkludu sottotipi A, B, Ċ, D, E, F u G. (il-figuri ta' EC₅₀ kienu jvarjaw minn 0.10 sa 12.0 nM) u wera attività kontra HIV-2 (il-figuri ta' EC₅₀ kienu jvarjaw minn 0.91 sa 2.63 nM).

Reżistenza

B'kunsiderazzjoni tad-dejta *in vitro* disponibbli u d-dejta ġġenerata f'pazjenti li qatt ma ngħataw trattament fil-passat, il-mutazzjonijiet li ġejjin assoċjati mar-reżistenza fl-HIV-1 RT, meta preżenti fil-linja bażi, jistgħu jaffettwaw l-attività ta' Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris: K65R, K70E, K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138Q, E138R, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, M184I, M184V, Y188L, H221Y, F227C, M230I, M230L u l-kombinazzjoni ta' L100I u K103N.

Impatt negattiv mill-mutazzjonijiet ta' NNRTI minbarra dawk elenkati hawn fuq (eż., mutazzjonijiet K103N jew L100I bħala mutazzjonijiet uniċi) ma jistax jiġi eskluż, għaliex dan ma ġiex studjat *in vivo* f'numru biżżejjed ta' pazjenti.

Bħal fil-każ ta' prodotti mediċinali antiretrovirali ohra, l-ittestjar għar-reżistenza u/jew id-dejta storika dwar ir-reżistenza għandhom jiggwidaw l-użu ta' Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris (ara sezzjoni 4.4).

In vitro

Suxxettibilità mnaqqsa għal emtricitabine hi assoċjata ma' mutazzjonijiet M184V/I fl-HIV-1 RT.

Razez reżistenti għal rilpivirine kienu magħżula f'koltura taċ-ċelluli li tibda mill-HIV-1 tat-tip selvaġġ ta' origini u sottotipi differenti kif ukoll l-HIV-1 reżistenti għall-NNRTI. Is-sostituzzjonijiet tal-amino acids osservati l-aktar komunement li rriżultaw kienu jinkludu: L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C, u M230I.

Iżolati ta' HIV-1 b'suxxettibilità mnaqqsa għal tenofovir alafenamide jesprimu mutazzjoni K65R f'HIV-1 RT; barra minn hekk, mutazzjoni K70E f'HIV-1 RT ġiet osservata b'mod temporanju.

Pazjenti adulti li qatt ma ngħataw trattament fil-passat

F'analizi miġbura fi Ġimgħa 144 ta' pazjenti li qatt ma ngħataw antiretrovirali fil-passat li rċewew elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide (E/C/F/TAF) fl-istudji ta' Fażi 3 GS-US-292-0104 u GS-US-292-0111, l-iżvilupp ta' mutazzjoni assoċjata mar-reżistenza primarja waħda jew iktar kienu osservati f'izolati tal-HIV-1 minn 12 minn 866 (1.4%) pazjent ittrattati b'E/C/F/TAF. Fost dawn it-12-il isolat tal-HIV-1, il-mutazzjonijiet li hargħu kienu M184V/I (n = 11) u K65R/N (n = 2) f'RT u T66T/A/I/V (n = 2), E92Q (n = 4), Q148Q/R (n = 1) u N155H (n = 2) f'integrase.

Fl-analizi miġbura f'Ġimgħa 96 għal pazjenti li rċewew emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (FTC/TDF) + rilpivirine hydrochloride fl-istudji kliniċi ta' Fażi 3 TMC278-C209 u TMC278-C215, l-izolati tal-HIV-1 minn 43 pazjenti kellhom sostituzzjoni tal-amino acids assoċjata mar-reżistenza għal NNRTI (n = 39) jew NRTI (n = 41). Il-mutazzjonijiet assoċjati mar-reżistenza għal NNRTI li żviluppaw l-aktar komunement kienu: V90I, K101E, E138K/Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y u F227C. Il-preżenza ta' V90I u V189I fil-linja bażi ma affettwax ir-rispons. Tnejn u hamsin fil-mija tal-izolati tal-HIV-1 b'reżistenza emergenti fil-fergħa tal-istudju b'rilpivirine żviluppaw mutazzjonijiet fl-istess hin ta' NNRTI u NRTI, l-aktar frekwentament E138K u M184V. Il-mutazzjonijiet assoċjati mar-reżistenza għal NRTI li żviluppaw fi 3 izolati tal-pazjent jew iktar kienu: K65R, K70E, M184V/I u K219E.

Matul Ġimgħa 96, inqas pazjenti fil-fergħa tal-istudju b'rilpivirine b'ammont virali fil-linja bażi $\leq 100\,000$ kopja/mL kellhom sostituzzjonijiet assoċjati mar-reżistenza u/jew reżistenza fenotipika emergenti għal rilpivirine: (7/288) minn pazjenti b'ammont virali fil-linja bażi $> 100\,000$ kopja/mL (30/262).

F'pazjenti b'soppressjoni virali

Pazjent wiehed b'reżistenza emergenti (M184M/I) ġie identifikat fi studju kliniku dwar pazjenti b'soppressjoni virali li qalbu minn kors li kien fih emtricitabine + tenofovir disoproxil fumarate għal E/C/F/TAF f'pillola kombinata ta' doża fissa (FDC) (GS-US-292-0109, n = 959).

Matul Ġimgħa 96, f'pazjenti li qalbu għal emtricitabine/rilpivirine/tenofovir alafenamide minn emtricitabine/rilpivirine/tenofovir disoproxil fumarate (FTC/RPV/TDF) jew efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (EFV/FTC/TDF) (Studji GS-US-366-1216 u GS-US-366-1160; n = 754), ma ġiet osservata l-ebda mutazzjoni assoċjata mar-reżistenza li żviluppaw minhabba t-trattament.

Pazjenti koinfettati b'HIV u HBV

Fi studju kliniku ta' pazjenti bl-HIV b'soppressjoni virali koinfettati b'epatite B kronika, li rċewew E/C/F/TAF, għal 48 ġimgħa (GS-US-292-1249, n = 72), 2 pazjenti kkwalifikaw għall-analiżi tar-reżistenza. F'dawn iż-żewġ pazjenti, ma ġewx identifikati sostituzzjonijiet ta' aċidi amminiċi assoċjati ma' reżistenza għal xi wiehed mill-komponenti ta' E/C/F/TAF f'HIV-1 jew HBV.

Reżistenza inkroċjata

Viruses reżistenti għal emtricitabine bis-sostituzzjoni M184V/I kellhom reżistenza inkroċjata għal lamivudine, iżda żammew is-sensittività għal didanosine, stavudine, tenofovir, u zidovudine.

Fi grupp ta' 67 razza fil-laboratorju rikombinati ta' HIV-1 b'mutazzjoni waħda assoċjata mar-reżistenza f'pożizzjonijiet RT assoċjati mar-reżistenza NNRTI, l-uniċi mutazzjonijiet assoċjati mar-reżistenza uniċi assoċjati ma' telf għas-suxxettibbiltà għal rilpivirine kienu K101P u Y181V/I. Is-sostituzzjoni K103N waħedha ma rriżultatx fi tnaqqis tas-suxxettibbiltà għal rilpivirine, iżda l-kombinazzjoni ta' K103N u L100I irriżultat f'suxxettibbiltà mnaqqsa b'7 darbiet għal rilpivirine. Fi studju ieħor, is-sostituzzjoni Y188L irriżultat f'suxxettibbiltà mnaqqsa għal rilpivirine b'9 darbiet għal izolati kliniċi u b'6 darbiet għal mutanti direzzjonati lejn is-sit.

F'pazjenti li ngħataw rilpivirine hydrochloride flimkien ma' FTC/TDF fi studji ta' Fażi 3 (dejta miġbura flimkien ta' TMC278-C209 u TMC278-C215), il-maġġoranza tal-iżolati tal-HIV-1 b'reżistenza fenotipika emergenti għal rilpivirine kellhom reżistenza inkroċjata għal mill-inqas NNRTI wieħed ieħor (28/31).

Is-sostituzzjoni K65R kif ukoll K70E jirriżultaw f'suxxettibilità mnaqqsa għal abacavir, didanosine, lamivudine, emtricitabine, u tenofovir, iżda jżommu s-sensittività għal zidovudine.

Dejta klinika

L-effikaċja klinika ta' Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide kienet stabbilita minn studji mwettqa b'emtricitabine + tenofovir alafenamide meta mogħtija ma' elvitegravir + cobicistat bħala pillola E/C/F/TAF FDC, minn studji mwettqa b'rilpivirine meta mogħtija ma' FTC/TDF bħala komponenti individwali jew bħala pillola FTC/RPV/TDF FDC, u minn studji mwettqa b'emtricitabine/rilpivirine/tenofovir alafenamide.

Korsijiet li jinkludu emtricitabine + tenofovir alafenamide Pazjenti adulti infettati bl-HIV-1 li qatt ma ngħataw trattament fil-passat u b'soppressjoni virali

Fl-Istudju GS-US-292-0104 u l-Istudju GS-US-292-0111, pazjenti ngħataw jew E/C/F/TAF (n = 866) jew elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (E/C/F/TDF) (n = 867) darba kuljum, it-tnejn mogħtija bħala pilloli FDC.

L-età medja kienet ta' 36 sena (medda 18-76), 85% kienu rġiel, 57% kienu Bojod, 25% kienu Suwed, u 10% kienu Asjatiċi. Il-medja tal-HIV-1 RNA fil-plażma fil-linja bażi kienet ta' 4.5 log₁₀ kopji/mL (medda 1.3-7.0) u 23% tal-pazjenti kellhom ammont virali fil-linja bażi ta' > 100 000 kopja/mL. Il-medja tal-ġhadd ta' ċelluli CD4+ fil-linja bażi kienet ta' 427 ċellula/mm³ (medda 0-1 360) u 13% kellhom ġhadd ta' ċelluli CD4+ ta' < 200 ċellula/mm³.

Fl-Istudji GS-US-292-0104 and GS-US-292-0111, il-grupp ta' E/C/F/TAF wera superjorità statistika meta kiseb HIV-1 RNA < 50 kopja/mL meta mqabbel ma' E/C/F/TDF f'Ġimgha 144. Id-differenza fil-perċentwali kienet ta' 4.2% (95% CI: 0.6% sa 7.8%). Ir-riżultati miġbura tat-trattament wara 48 u 144 ġimgha qed jintwerew f'Tabella 3.

Fl-Istudju GS-US-292-0109, l-effikaċja u s-sigurtà li wieħed jaqleb minn jew EFV/FTC/TDF, FTC/TDF flimkien ma' atazanavir (imsaħħaħ jew minn cobicistat jew ritonavir), jew E/C/F/TDF għal pillola E/C/F/TAF FDC ġew evalwati fi studju li fih il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, open-label, ta' adulti b'soppressjoni virali infettati bl-HIV-1 (HIV-1 RNA < 50 kopja/mL) (n = 959 li qalbu għal E/C/F/TAF, n = 477 li baqgħu fil-kors tal-linja bażi [SBR, Stayed on Baseline Regimen]). Il-pazjenti kellhom età medja ta' 41 sena (medda 21-77), 89% kienu rġiel, 67% kienu Bojod u 19% kienu Suwed. L-ġhadd medju ta' ċelluli CD4+ fil-linja bażi kien ta' 697 ċelluli/mm³ (medda 79-1 951).

Fl-Istudju GS-US-292-0109, il-qlib minn kors ibbażat fuq tenofovir disoproxil fumarate għal E/C/F/TAF kien superjuri fiż-żamma ta' HIV-1 RNA ta' < 50 kopja/mL meta mqabbel ma' li wieħed baqa' fuq il-kors tal-linja bażi. Ir-riżultati miġbura tat-trattament wara 48 ġimgha qed jintwerew f'Tabella 3.

Tabella 3: Riżultati viroloġiċi ta' Studji GS-US-292-0104 u GS-US-292-0111 f'Ġimghat 48 u 144^a, u GS-US-292-0109 f'Ġimgha 48^a

	Adulti li qatt ma ngħataw trattament fil-passat fl-Istudji GS-US-292-0104 u GS-US-292-0111 ^b				Adulti b'soppressjoni virali fl-Istudju GS-US-292-0109	
	Ġimgha 48		Ġimgha 144		Ġimgha 48	
	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)	E/C/F/TAF (n = 959)	Kors tal-linja bażi (n = 477)
HIV-1 RNA < 50 kopja/mL	92%	90%	84%	80%	97%	93%
Differenza fit-trattament	2.0% (95% CI: -0.7% sa 4.7%)		4.2% (95% CI: 0.6% sa 7.8%)		4.1% (95% CI: 1.6% sa 6.7%, p < 0.001 ^c)	
HIV-1 RNA ≥ 50 kopja/mL^d	4%	4%	5%	4%	1%	1%
L-ebda dejta viroloġika fl-intervall ta' żmien ta' Ġimgha 48 jew 144	4%	6%	11%	16%	2%	6%
Il-mediċina tal-istudju twaqqfet minhabba AE jew mewt ^e	1%	2%	1%	3%	1%	1%
Il-mediċina tal-istudju twaqqfet minhabba raġunijiet oħrajn u l-aħħar HIV-1 RNA < 50 kopja/mL disponibbli ^f	2%	4%	9%	11%	1%	4%
Dejta nieqsa matul l-intervall ta' żmien iżda fuq il-mediċina tal-istudju	1%	< 1%	1%	1%	0%	<1%
HIV-1 RNA < 20 kopja/mL	84%	84%	81%	76%		
Differenza fit-trattament	0.4% (95% CI: -3.0% sa 3.8%)		5.4% (95% CI: 1.5% sa 9.2%)			
Proporzjon (%) ta' pazjenti b'HIV-1 RNA ta' < 50 kopja/mL skont il-kors ta' trattament fil-passat^d						
EFV/FTC/TDF					96%	90%
FTC/TDF flimkien ma' atazanavir imsaħħaħ					97%	92%
E/C/F/TDF					98%	97%

a L-intervall ta' żmien tal-Ġimgha 48 kien bejn Jum 294 u 377 (inklużiv); l-intervall ta' żmien tal-Ġimgha 144 kien bejn Jum 966 u 1 049 (inklużiv).

b Fiż-żewġ studji, il-pazjenti ġew stratifikati skont HIV-1 RNA fil-linja bażi (≤ 100 000 kopja/mL, > 100 000 kopja/mL sa ≤ 400 000 kopja/mL, jew > 400 000 kopja/mL), skont l-għadd ta' ċelluli CD4+ (< 50 ċellula/μL, 50-199 ċellula/μL, jew ≥ 200 ċellula/μL), u skont ir-reġjun (US jew ex US).

- c Il-valur p ghat-test tas-superjorità li jgħadd il-perċentwali tas-suċċess viroloġiku kien mit-test CMH (Cochran-Mantel-Haenszel) stratifikat skont il-kors ta' trattament minn qabel (EFV/FTC/TDF, FTC/TDF flimkien ma' atazanavir imsaħħah, jew E/C/F/TDF).
- d Jinkludi pazjenti li kellhom ≥ 50 kopja/mL fl-intervall ta' żmien ta' Ġimgħa 48 jew Ġimgħa 144; pazjenti li waqfu kmieni minhabba nuqqas jew telf ta' effikaċja; pazjenti li waqfu għal raġunijiet li mhumiex avveniment avvers (AE, adverse event), mewt jew nuqqas jew telf ta' effikaċja u li meta waqfu kellhom valur virali ta' ≥ 50 kopja/mL.
- e Jinkludi pazjenti li waqfu minhabba AE jew mewt fi kwalunkwe punt ta' żmien minn Jum 1 sal-intervall ta' żmien jekk dan irriżulta fl-ebda dejta viroloġika meta kienu fuq it-trattament matul l-intervall ta' żmien speċifikat.
- f Jinkludi individwi li waqfu għal raġunijiet li mhumiex AE, mewt jew nuqqas jew telf ta' effikaċja; eż., irtiraw il-kunsens, nuqqas ta' follow-up, eċċ.

Fl-Istudji GS-US-292-0104 and GS-US-292-0111, ir-rata tas-suċċess viroloġiku kienet simili f'is-sottogruppi tal-pazjenti (l-età, is-sess, ir-razza, l-HIV-1 RNA fil-linja bażi, jew għadd ta' ċelluli CD4+ fil-linja bażi).

Il-medja taż-żieda mil-linja bażi fl-għadd ta' ċelluli CD4+ kienet ta' 230 ċellula/mm³ f'pazjenti ttrattati bi E/C/F/TAF u 211 ċellula/mm³ f'pazjenti ttrattati b'E/C/F/TDF ($p = 0.024$) f'Ġimgħa 48 u 326 ċellula/mm³ f'pazjenti ttrattati b'E/C/F/TAF u 305 ċellula/mm³ f'pazjenti ttrattati b'E/C/F/TDF ($p = 0.06$) f'Ġimgħa 144.

Korsijiet li jinkludu rilpivirine Pazjenti adulti infettati bl-HIV-1 li qatt ma ngħataw trattament fil-passat

L-effikaċja ta' rilpivirine hija bbażata fuq l-analiżi tad-dejta ta' 96 ġimgħa minn żewġ studji kkontrollati, li fihom il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali u double-blind f'pazjenti li qatt ma ngħataw trattament fil-passat (TMC278-C209 u s-subsett ta' emtricitabine + tenofovir disoproxil fumarate ta' TMC278-C215).

Fl-analiżi miġbura flimkien għal TMC278-C209 u TMC278-C215 ta' 1 096 pazjenti li ngħataw kors fl-isfond (BR, background regimen) ta' FTC/TDF, il-karatteristiċi demografiċi u fil-linja bażi kienu b'bilanċjati bejn il-fergħat tal-istudju b'rilpivirine u efavirenz (EFV). L-età medjana kienet ta' 36 sena, 78% kienu rġiel u 62% kienu Bojod u 24% kienu Suwed/Afro-Amerikani. Il-medjan ta' HIV-1 RNA fil-plażma kienet ta' 5 log₁₀ kopji/mL u il-medjan tal-għadd ta' ċelluli CD4+ kien ta' 255 ċellula/mm³.

Ir-rispons globali u analiżi tas-sottogrupp tar-rispons viroloġiku (< 50 HIV-1 RNA kopji/mL) kemm f'Ġimgħa 48 kif ukoll Ġimgħa 96, u falliment viroloġiku skont l-ammont virali fil-linja bażi (dejta miġbura miż-żewġ studji kliniċi ta' Fażi 3, TMC278-C209 u TMC278-C215, għal pazjenti li ngħataw il-BR FTC/TDF), huma ppreżentati fit-Tabella 4.

Tabella 4: Ir-riżultati viroloġiċi tat-trattament li fih il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali tal-Istudji TMC278-C209 u TMC278-C215 (dejta miġbura għal pazjenti li ngħataw rilpivirine hydrochloride jew efavirenz flimkien ma' FTC/TDF) f'Ġimgħa 48 (primarja) u Ġimgħa 96

	RPV + FTC/TDF (n = 550)	EFV + FTC/TDF (n = 546)	RPV + FTC/TDF (n = 550)	EFV + FTC/TDF (n = 546)
	Ġimgħa 48		Ġimgħa 96	
Rispons globali (HIV-1 RNA < 50 kopja/mL (TLOVR ^a)) ^b	83.5% (459/550)	82.4% (450/546)	76.9% (423/550)	77.3% (422/546)
Skont l-ammont virali fil-linja bażi (kopji/mL)				
$\leq 100\ 000$	89.6% (258/288)	84.8% (217/256)	83.7% (241/288)	80.8% (206/255)
$> 100\ 000$	76.7% (201/262)	80.3% (233/290)	69.5% (182/262)	74.2% (216/291)
Ebda rispons				
Falliment viroloġiku (il-pazjenti kollha)	9.5% (52/550)	4.2% (23/546)	11.5% (63/550) ^c	5.1% (28/546) ^d

	RPV + FTC/TDF (n = 550)	EFV + FTC/TDF (n = 546)	RPV + FTC/TDF (n = 550)	EFV + FTC/TDF (n = 546)
	Ġimgha 48		Ġimgha 96	
	RPV + FTC/TDF (n = 550)	EFV + FTC/TDF (n = 546)	RPV + FTC/TDF (n = 550)	EFV + FTC/TDF (n = 546)
	Ġimgha 48		Ġimgha 96	
Skont l-ammont virali fil-linja bażi (kopji/mL)				
≤ 100 000	4.2% (12/288)	2.3% (6/256)	5.9% (17/288)	2.4% (6/255)
> 100 000	15.3% (40/262)	5.9% (17/290)	17.6% (46/262)	7.6% (22/291)
Mewt	0	0.2% (1/546)	0	0.7% (4/546)
Imwaqqaf minhabba avveniment avvers (AE)	2.2% (12/550)	7.1% (39/546)	3.6% (20/550)	8.1% (44/546)
Imwaqqaf għal raġuni minbarra AE ^c	4.9% (27/550)	6.0% (33/546)	8% (44/550)	8.8% (48/546)

EFV = efavirenz; RPV = rilpivirine

- ITT TLOVR = Intention to treat time to loss of virologic response (Hin ta' nuqqas ta' rispons viroloġiku tal-popolazzjoni b'intenzjoni li jiġu kkurati).
- Id-differenza tar-rata ta' rispons f'Ġimgha 48 hija 1% (95% intervall ta' kunfidenza -3% sa 6%) bl-użu ta' approssimazzjoni normali.
- Kien hemm 17-il falliment viroloġiku ġdid bejn l-analiżi primarja ta' Ġimgha 48 u Ġimgha 96 (6 pazjenti b'ammont virali fil-linja bażi ta' ≤ 100 000 kopja/mL u 11-il pazjent b'ammont virali fil-linja bażi ta' > 100 000 kopja/mL). Kien hemm ukoll klassifikazzjonijiet mill-ġdid fl-analiżi primarja tal-Ġimgha 48 bl-aktar waħda komuni li kienet klassifikazzjoni mill-ġdid minn falliment viroloġiku għal twaqqif għal raġunijiet minbarra AE.
- Kien hemm 10 falliment viroloġiċi ġodda bejn l-analiżi primarja ta' Ġimgha 48 u Ġimgha 96 (3 pazjenti b'ammont virali fil-linja bażi ta' ≤ 100 000 kopja/mL u 7 pazjenti b'ammont virali fil-linja bażi ta' > 100 000 kopja/mL). Kien hemm ukoll klassifikazzjonijiet mill-ġdid fl-analiżi primarja tal-Ġimgha 48 bl-aktar waħda komuni li kienet klassifikazzjoni mill-ġdid minn falliment viroloġiku għal twaqqif għal raġunijiet minbarra AE.
- eż., nuqqas ta' follow up, nuqqas ta' konformità, irtirar tal-kunsens.

FTC/TDF + rilpivirine hydrochloride ma kienx inferjuri fil-kisba ta' HIV-1 RNA < 50 kopja/mL meta mqabbel ma' FTC/TDF + efavirenz.

Kors ta' Emtricitabine/rilpivirine/tenofovir alafenamide Pazjenti adulti infettati bl-HIV-1 b'soppressjoni virali

Fl-Istudju GS-US-366-1216, l-effikaċja u s-sigurtà tal-qlib minn FTC/RPV/TDF għal emtricitabine/rilpivirine/tenofovir alafenamide kienu evalwati fi studju li fih il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind ta' adulti infettati bl-HIV-1 b'soppressjoni virali. Il-pazjenti kellhom età medja ta' 45 sena (medda 23-72), 90% kienu rġiel, 75% kienu Bojod, u 19% kienu Suwed. Il-medja tal-ghadd ta' ċelluli CD4+ fil-linja bażi kienet ta' 709 ċelluli/mm³ (medda 104-2 527).

Fl-Istudju GS-US-366-1160, l-effikaċja u s-sigurtà tal-qlib minn EFV/FTC/TDF għal emtricitabine/rilpivirine/tenofovir alafenamide kienu evalwati fi studju li fih il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind ta' adulti infettati bl-HIV-1 b'soppressjoni virali. Il-pazjenti kellhom età medja ta' 48 sena (medda 19-76), 87% kienu rġiel, 67% kienu Bojod, u 27% kienu Suwed. Il-medja tal-ghadd ta' ċelluli CD4+ fil-linja bażi kienet ta' 700 ċellula/mm³ (medda 140-1 862).

Ir-rizultati tat-trattament tal-Istudji GS-US-366-1216 u GS-US-366-1160 huma ppreżentati f'Tabella 5.

Tabella 5: Riżultati viroloġiċi ta' Studji GS-US-366-1216 u GS-US-366-1160 f'Ġimgha 48^a u 96^b

	GS-US-366-1216				GS-US-366-1160			
	Ġimgha 48		Ġimgha 96		Ġimgha 48		Ġimgha 96	
	FTC/RPV/ TAF (n = 316)	FTC/RPV/ TDF (n = 313) ^c	FTC/RPV/ TAF (n = 316)	FTC/RPV/ TDF (n = 313) ^c	FTC/RPV/ TAF (n = 438)	EFV/FTC/ TDF (n = 437)	FTC/RPV/ TAF (n = 438)	EFV/FTC/ TDF (n = 437)
HIV-1 RNA < 50 kopja/mL	94%	94%	89%	88%	90%	92%	85%	85%
Differenza fit- trattament	-0.3% (CI ta' 95%: -4.2% sa 3.7%)		0.7% (CI ta' 95%: -4.3% sa 5.8%)		2.0% (CI ta' 95%: -5.9% sa 1.8%)		0% (CI ta' 95%: -4.8% sa 4.8%)	
HIV-1 RNA ≥ 50 kopja/mL^d	1%	0%	1%	1%	1%	1%	1%	1%
L-ebda dejta viroloġika fl-intervall ta' żmien ta' Ġimgha 48 jew 96	6%	6%	10%	11%	9%	7%	14%	14%
Il-mediċina tal-istudju twaqqfet minhabba AE jew mewt u l-ahħar HIV-1 RNA disponibbli ta' < 50 kopja/mL	2%	1%	2%	3%	3%	1%	4%	3%
Il-mediċina tal-istudju twaqqfet minhabba raġunijiet oħrajn u l-ahħar HIV-1 RNA disponibbli ta' < 50 kopja/mL ^e	4%	4%	8%	8%	5%	5%	10%	11%
Dejta nieqsa matul l-intervall ta' żmien iżda fuq il-mediċina tal-istudju	< 1%	1%	1%	0	1%	1%	< 1%	0

FTC/RPV/TAF = Emtricitabine/rilpivirine/tenofovir alafenamide

a L-intervall ta' żmien ta' Ġimgha 48 kien bejn Jum 295 u 378 (inkluziv).

b L-intervall ta' żmien ta' Ġimgha 96 kien bejn Jum 631 u 714 (inkluziv).

c Pazjent wiehed li ma kienx fuq FTC/RPV/TDF qabel ma ġie eżaminat ġie eskluż mill-analiżi.

d Jinkludi pazjenti li kellhom ≥ 50 kopja/mL fl-intervall ta' żmien ta' Ġimgha 48 jew Ġimgha 96; pazjenti li waqfu kmieni minhabba nuqqas jew telf ta' effikaċja; pazjenti li waqfu għal raġunijiet li mhumiex nuqqas jew telf ta' effikaċja u li meta waqfu kellhom valur virali ta' ≥ 50 kopja/mL.

e Jinkludi pazjenti li waqfu għal raġunijiet li mhumiex avveniment avvers (AE, *adverse event*), mewt jew nuqqas jew telf ta' effikaċja; eż., irtiraw il-kunsens, ma baqghux jiġu segwiti, eċċ.

F'Ġimgha 96, il-qlib għal emtricitabine/rilpivirine/tenofovir alafenamide ma kienx inferjuri fiż-żamma ta' HIV-1 RNA < 50 kopja/mL meta mqabbel ma' pazjenti li baqghu fuq FTC/RPV/TDF jew fuq EFV/FTC/TDF fl-istudji rispettivi.

Fl-Istudju GS-US-366-1216, il-bidla medja mil-linja bażi fl-għadd ta' ċelluli CD4⁺ f'Ġimgha 96 kienet ta' 12-il ċellula/mm³ f'pazjenti li qalbu għal emtricitabine/rilpivirine/tenofovir alafenamide u ta' 16-il ċellula/mm³ f'dawk li baqghu fuq FTC/RPV/TDF. Fl-Istudju GS-US-366-1160, il-bidla medja mil-linja bażi fl-għadd ta' ċelluli CD4⁺ f'Ġimgha 96 kienet ta' 12-il ċellula/mm³ f'pazjenti li qalbu għal emtricitabine/rilpivirine/tenofovir alafenamide u ta' 6 ċelluli/mm³ f'dawk li baqghu fuq EFV/FTC/TDF.

Pazjenti infettati bl-HIV-1 b'indeboliment renali hafif sa moderat

Fl-Istudju GS-US-292-0112, l-effikaċja u s-sigurtà ta' pillola E/C/F/TAF FDC ġew evalwati fi studju kliniku open-label ta' 242 pazjent infettati bl-HIV-1 b'soppressjoni virali u b'indeboliment renali hafif sa moderat (eGFR_{CG}: 30-69 mL/min).

L-età medja kienet ta' 58 sena (medda 24-82), bi 63 pazjent (26%) li kellhom ≥ 65 sena. Disa' u sebghin fil-mija kienu rġiel, 63% kienu Bojod, 18% kienu Suwed, u 14% kienu Asjatiċi. Hamsa u tletin fil-mija tal-pazjenti kienu fuq kors ta' trattament li ma kienx jinkludi tenofovir disoproxil fumarate. L-eGFR_{CG} medjan fil-linja bażi kien ta' 56 mL/min, u 33% tal-pazjenti kellhom eGFR_{CG} minn 30 sa 49 mL/min. L-ghadd medju ta' ċelluli CD4+ fil-linja bażi kien ta' 664 ċellula/mm³ (medda ta' 126-1 813).

F'Ġimgħa 144, 83.1% (197/237 pazjent) żammew HIV-1 RNA ta' < 50 kopja/mL wara li qalbu għal pillola E/C/F/TAF FDC.

Fi Studju GS-US-292-1825, l-effikaċja u s-sigurtà ta' E/C/F/TAF kienu evalwati fi studju kliniku, *open-label*, bi grupp wiehed li fih 55 adult infettati bl-HIV-1 b'marda tal-kliewi fl-aħħar stadju (eGFR_{CG} < 15-il mL/min) fuq emodjalisi kronika għal mill-inqas 6 xhur qabel ma qalbu għall-pillola E/C/F/TAF FDC. Il-pazjenti kienu soppressi b'mod virologiku (RNA ta' HIV-1 ta' < 50 kopja/mL) għal mill-inqas 6 xhur qabel ma qalbu.

L-età medja kienet ta' 48 sena (medda 23-64). Sitta u sebghin fil-mija kienu rġiel, 82% kienu Suwed u 18% kienu Bojod. Hmistax fil-mija tal-pazjenti identifikaw bħala Ispaniċi/Latino. L-ghadd medju ta' ċelluli CD4+ fil-linja bażi kien ta' 545 ċellula/mm³ (medda 205-1473). F'Ġimgħa 48, 81.8% (45/55 pazjent) żammew l-RNA ta' HIV-1 < 50 kopja/mL wara li qalbu għal E/C/F/TAF. Ma kien hemm l-ebda bidla klinikament sinifikanti fit-testijiet tal-laboratorju tal-lipidi waqt is-sawm f'pazjenti li qalbu.

Pazjenti koinfettati b'HIV u HBV

Fl-Istudju *open-label* GS-US-292-1249, l-effikaċja u s-sigurtà ta' E/C/F/TAF, kienu evalwati f'pazjenti adulti koinfettati b'HIV-1 u epatite B kronika. Disgħa u sittin mit-72 pazjent kienu fuq terapija antiretrovirali preċedenti li kienet tinkludi TDF. Fil-bidu tat-trattament b'E/C/F/TAF, it-72 pazjent kienu ilhom b'soppressjoni tal-HIV (RNA ta' HIV-1 < 50 kopja/mL) għal mill-inqas 6 xhur bi jew mingħajr soppressjoni tad-DNA ta' HBV u kellhom funzjoni tal-fwied ikkumpensata. L-età medja kienet ta' 50 sena (firxa ta' 28-67), 92% tal-pazjenti kienu rġiel, 69% kienu Bojod, 18% kienu Suwed, u 10% kienu Asjatiċi. L-ghadd medju ta' ċelluli CD4+ fil-linja bażi kien ta' 636 ċellula/mm³ (firxa ta' 263-1 498). Sitta u tmenin fil-mija tal-pazjenti (62/72) kellhom soppressjoni ta' HBV (DNA ta' HBV < 29 IU/mL) u 42% (30/72) kienu pożittivi għal HBeAg fil-linja bażi.

Mill-pazjenti li kienu pożittivi għal HBeAg fil-linja bażi, 1/30 (3.3%) kisbu serokonverżjoni għal anti-HBe f'Ġimgħa 48. Mill-pazjenti li kienu pożittivi għal HBsAg fil-linja bażi, 3/70 (4.3%) kisbu serokonverżjoni għal anti-HBs f'Ġimgħa 48.

F'Ġimgħa 48, 92% tal-pazjenti (66/72) żammew RNA ta' HIV-1 < 50 kopja/mL wara li qalbu għal E/C/F/TAF. Il-bidla medja fil-linja bażi fl-ghadd ta' ċelluli CD4+ f'Ġimgħa 48 kienet ta' -2 ċelluli/mm³. Tnejn u disgħin fil-mija (66/72 pazjent) kellhom DNA ta' HBV < 29 IU/mL bl-użu ta' analizi ta' nieqsa = falliment f'Ġimgħa 48. Mit-62 pazjent b'soppressjoni ta' HBV fil-linja bażi, 59 baqgħu soppressi u 3 kellhom *data* nieqsa. Mill-10 pazjenti li ma kellhomx soppressjoni ta' HBV fil-linja bażi (DNA ta' HBV ≥ 29 IU/mL), 7 saru soppressi, 2 kellhom DNA ta' HBV li baqgħet tiġi osservata, u 1 kelli *data* nieqsa. Normalizzazzjoni ta' alanine aminotransferase (ALT) inkisbet f'40% (4/10) tal-individwi b'ALT oġhla mil-limitu ta' fuq tan-normal (ULN - *upper limit of normal*) fil-linja bażi.

Hemm *data* klinika limitata dwar l-użu ta' E/C/F/TAF f'pazjenti koinfettati b'HIV/HBV li qatt ma ħadu trattament qabel.

Tibdil fil-kejl tad-densità minerali tal-għadam

Fi studji f'pazjenti li qatt ma ngħataw trattament fil-passat, E/C/F/TAF ġie assoċjat ma' tnaqqis iżgħar fid-densità minerali tal-għadam (BMD, bone mineral density) meta mqabbel ma' E/C/F/TDF matul 144 ġimgħa ta' trattament kif imkejjel permezz ta' analiżi *dual energy X ray absorptiometry* (DXA) tal-ġenbejn (bidla medja: -0.8% kontra -3.4%, $p < 0.001$) u tas-sinsla lumbari (bidla medja: -0.9% kontra -3.0%, $p < 0.001$).

Titjib żgħir fil-BMD ġie osservat 48 ġimgħa wara li l-pazjenti qalbu għal E/C/F/TAF meta mqabbla ma' dawkl li żammew il-kors li kien fih tenofovir disoproxil fumarate.

Fi studji b'emtricitabine/rilpivirine/tenofovir alafenamide f'pazjenti adulti b'soppressjoni virali, żidiet fil-BMD ġew osservati 96 ġimgħa wara li l-pazjenti qalbu għal emtricitabine/rilpivirine/tenofovir alafenamide meta mqabbla mat-tibdil żgħir f'dawkl li żammew FTC/RPV/TDF jew EFV/FTC/TDF fil-ġenbejn (bidla medja ta' 1.6% għal emtricitabine/rilpivirine/tenofovir alafenamide kontra -0.6% għal FTC/RPV/TDF, $p < 0.001$; 1.8% għal emtricitabine/rilpivirine/tenofovir alafenamide kontra -0.6% għal EFV/FTC/TDF, $p < 0.001$) u s-sinsla (bidla medja ta' 2.0% għal emtricitabine/rilpivirine/tenofovir alafenamide kontra -0.3% għal FTC/RPV/TDF, $p < 0.001$; 1.7% għal emtricitabine/rilpivirine/tenofovir alafenamide kontra 0.1% għal EFV/FTC/TDF, $p < 0.001$).

Tibdil fil-kejl tal-funzjoni renali

Fi studji f'pazjenti li qatt ma ngħataw trattament fil-passat, E/C/F/TAF ġie assoċjat ma' impatt iżgħar fuq parametri tas-sigurtà renali (kif imkejla wara 144 ġimgħa ta' trattament mill-eGFR_{CG} u l-proporzjon ta' proteina fl-awrina mal-kreatinina [UPCR, urine protein to creatinine ratio] u wara 96 ġimgħa ta' trattament mill-proporzjon ta' albumina fl-awrina mal-kreatinina [UACR, urine albumin to creatinine ratio]) meta mqabbel ma' E/C/F/TDF. Wara 144 ġimgħa ta' trattament, l-ebda individwu ma waqqaf E/C/F/TAF minhabba avveniment avvers fil-kliewi li żviluppa minhabba t-trattament meta mqabbel ma' 12-il individwu li waqqfu E/C/F/TDF ($p < 0.001$). Fi studji f'pazjenti adulti b'soppressjoni virali, matul 96 ġimgħa ta' kura kien hemm tibdil jew tnaqqis żgħir fl-albuminurja (UACR) f'pazjenti li rievew emtricitabine/rilpivirine/tenofovir alafenamide meta mqabbla maż-żidiet mil-linja bażi f'pazjenti li baqgħu fuq FTC/RPV/TDF jew EFV/FTC/TDF. Ara wkoll sezzjoni 4.4.

Popolazzjoni pedjatrika

Kors ta' emtricitabine + tenofovir alafenamide

Fi Studju GS-US-292-0106, l-effikaċja, is-sigurtà u l-farmakokinetika ta' pillola E/C/F/TAF FDC ġew evalwati fi studju open-label f'50 adolexxent infettati bl-HIV-1, li qatt ma ngħataw trattament fil-passat. Il-pazjenti kellhom età medja ta' 15-il sena (medda 12 sa 17-il sena), kienu 56% nisa, 12% Asjatiċi, u 88% Suwed. Fil-linja bażi, il-medjan ta' HIV-1 RNA fil-plażma kien ta' 4.7 log₁₀ kopji/mL, il-medjan tal-għadd ta' ċelluli CD4⁺ kien ta' 456 ċellula/mm³ (medda: 95 sa 1 110), u l-medjan ta' ċelluli CD4⁺% kien 23% (medda ta' 7-45). Globalment, 22% kellhom HIV-1 RNA fil-plażma fil-linja bażi ta' > 100 000 kopja/mL.

Wara 48 ġimgħa, 92% (46/50) kisbu HIV-1 RNA < 50 kopja/mL, simili għal rati ta' rispons fl-istudji ta' adulti infettati bl-HIV-1 li qatt ma ngħataw trattament fil-passat. Ma ġiet osservata l-ebda rezistenza emergenti għal E/C/F/TAF sa Ġimgħa 48.

Korsi li jinkludi rilpivirine

Il-farmakokinetika, is-sigurtà, it-tollerabilità u l-effikaċja ta' rilpivirine 25 mg darba kuljum, flimkien ma' BR magħżul mill-investigatur li fih żewġ NRTI, kienu evalwati fl-Istudju TMC278-C213, studju ta' Fazi 2 open-label b'fergħa waħda f'pazjenti pedjatriċi infettati bl-HIV-1 li qatt ma ngħataw antiretrovirali fil-passat, li kellhom 12 sa < 18 sena u jiżnu mill-inqas 32 kg. Id-dewmien medjan tal-esponiment għall-pazjenti kien ta' 63.5 ġimgħa.

Is-sitta u tletin pazjent kellhom età medjana ta' 14.5 sena u kienu 55.6% nisa, 88.9% Suwed, u 11.1% Asjatiċi. Il-medjan ta' HIV-1 RNA fil-plażma fil-linja bażi kien ta' 4.8 log₁₀ kopji/mL, u l-medjan tal-ghadd ta' ċelluli CD4+ fil-linja bażi kien ta' 414 ċellula/mm³. Il-proporzjon (%) ta' pazjenti b'HIV-1 RNA ta' < 50 kopja/mL f'Ġimgħa 48 (TLOVR) kien 72.2% (26/36). Il-kombinazzjoni ta' NRTIs użati l-aktar frekwentament flimkien ma' rilpivirine kienet FTC/TDF (24 individwu [66.7%]).

Il-proporzjon ta' individwi b'rispons kien oġġla f'individwi b'ammont virali fil-linja bażi ≤ 100 000 kopja/mL (78.6%, 22/28) mqabbel ma' daww b'ammont virali fil-linja bażi > 100 000 kopja/mL (50.0%, 4/8). Il-proporzjon ta' fallimenti viroloġiċi kien 22.2% (8/36).

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddiferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji b'emtricitabine/rilpivirine/tenofovir alafenamide f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament ta' infezzjoni umana bl-HIV-1 (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

Tqala

Rilpivirine (wieħed mill-komponenti ta' Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatis) flimkien ma' kors fl-isfond ġie evalwat fl-Istudju TMC114HIV3015 f'19-il mara tqala matul it-tieni u t-tielet trimestri, u wara l-hlas. Id-dejta farmakokinetika turi li l-esponiment totali (AUC) għal rilpivirine bhala parti minn kors antiretrovirali kien madwar 30% inqas matul it-tqala meta mqabbel ma' wara l-hlas (6-12-il ġimgħa). Ir-rispons viroloġiku kien ġeneralment ippreservat matul l-istudju: mit-12-il pazjent li spiċċaw l-istudju, 10 pazjenti kellhom soppressjoni fl-aħħar tal-istudju; fiż-2 pazjenti l-oħra ġiet osservata zieda fl-ammont virali wara l-hlas biss, għal mill-inqas pazjent 1 minhabba aderenza subottimali suspettata. Ma seħhet l-ebda trażmissjoni mill-omm għall-wild fl-10 trabi kollha li twieldu lill-ommijiet li spiċċaw l-istudju u li għalihom l-istatus ta' HIV kien disponibbli. Rilpivirine kien tollerat sew matul it-tqala u wara l-hlas. Ma kienx hemm sejbiet ġodda dwar is-sigurtà meta mqabbla mal-profil tas-sigurtà magħruf ta' rilpivirine f'adulti infettati bl-HIV-1 (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

5.2. Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatis: L-esponimenti għal emtricitabine u tenofovir alafenamide kienu bijoekwivalenti meta jiġu mqabbla Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide 200/25/25 mg pillola miksija b'rita waħda ma' pillola kombinata ta' doża fissa ta' elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide (150/150/200/10 mg) wara għoti ta' doża waħda lil individwi b'saħħithom (n = 82) li jkunu kielu. L-esponimenti għal rilpivirine kienu bijoekwivalenti meta jiġu mqabbla emtricitabine/rilpivirine/tenofovir alafenamide 200/25/25 mg pillola ma' rilpivirine (bhala hydrochloride) 25 mg pillola miksija b'rita waħda wara għoti ta' doża waħda lil individwi b'saħħithom (n = 95) li jkunu kielu.

Emtricitabine jiġi assorbit malajr u b'mod estensiv wara l-għoti orali, b'konċentrazzjonijiet massimi fil-plażma li jseħhu bejn siegħa u sagħtejn wara d-doża. Wara l-għoti orali ta' dozi multipli ta' emtricitabine lil 20 individwu infettati bl-HIV-1, l-erja (medja ± SD) taħt il-kurva konċentrazzjoni-żmien tal-plażma fuq intervall ta' dożagġ ta' 24 siegħa (AUC) kienet ta' 10.0 ± 3.1 µg•h/mL. Il-medja tal-konċentrazzjoni minima fil-plażma fl-istat fiss 24 siegħa wara d-doża kienet daqs jew akbar mill-medja *in vitro* tal-valur IC₉₀ għall-attività kontra l-HIV-1. Il-bijodisponibbiltà assoluta ta' emtricitabine minn 200 mg pilloli ibsin kienet stmata li hija 93%. L-esponiment sistemiku ta' emtricitabine ma ġiex affettwat meta emtricitabine ingħata mal-ikel.

Wara l-għoti orali, il-konċentrazzjoni massima fil-plażma ta' rilpivirine inkisbet b'mod ġenerali fi żmien 4 sa 5 sigħat. Il-bijodisponibbiltà assoluta ta' rilpivirine mhijiex magħrufa. Fir-rigward tal-kundizzjonijiet fi stat sajjem, l-għoti ta' Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide lil individwi adulti b'saħħithom mal-ikel irriżulta f'zieda fl-esponiment ta' rilpivirine (AUC) b'13-72%.

Tenofovir alafenamide jiġi assorbit malajr wara l-ghoti orali, b'koncentrazzjonijiet massimi fil-plażma li jseħhu bejn 15 u 45 minuta wara d-doża. Fir-rigward tal-kundizzjonijiet fi stat sajjem, l-ghoti ta' Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide lil individwi adulti b'saħħithom mal-ikel irriżulta f'żieda fl-esponiment ta' tenofovir alafenamide (AUC) b'45-53%.

Huwa rakkomandat li Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatis jinghata mal-ikel.

Distribuzzjoni

It-twaħħil *in vitro* ta' emtricitabine ma' proteini tal-plażma umana kien ta' < 4% u indipendenti mill-koncentrazzjoni fil-medda ta' 0.02-200 µg/mL.

It-twaħħil *in vitro* ta' rilpivirine mal-proteini tal-plażma umana huwa madwar 99.7%, primarjament mal-albumina.

It-twaħħil *in vitro* ta' tenofovir ma' proteini tal-plażma umana hu ta' < 0.7% u hu indipendenti mill-koncentrazzjoni fuq il-medda ta' 0.01-25 µg/mL. It-twaħħil *ex vivo* ta' tenofovir alafenamide ma' proteini tal-plażma umana fil-kampjuni miġbura waqt l-istudji kliniċi kien ta' madwar 80%.

Bijotrasformazzjoni

Il-bijotrasformazzjoni ta' emtricitabine tinkludi l-ossidazzjoni tat-thiol moiety biex tiffurma 3'-sulphoxide diastereomers (madwar 9% tad-doża) u l-konjugazzjoni ma' glucuronic acid biex tiffurma 2'-O-glucuronide (madwar 4% tad-doża). Emtricitabine ma inibixxiex il-metaboliżmu tal-medicina *in vitro* medjat minn kwalunkwe waħda mill-isoformi CYP umani ewlenin involuti fil-bijotrasformazzjoni tal-medicina. Barra minn hekk, emtricitabine ma inibixxiex uridine-5'-diphosphoglucuronyl transferase (UGT), l-enzima responsabbli għall-glukuronidazzjoni.

Esperimenti *in vitro* jindikaw li rilpivirine hydrochloride primarjament jgħaddi minn metaboliżmu ossidattiv medjat mis-sistema ta' CYP3A.

Il-metaboliżmu hu passagġ maġġuri tal-eliminazzjoni għal tenofovir alafenamide fil-bnedmin, li jammonta għal > 80% ta' doża orali. Studji *in vitro* wrew li tenofovir alafenamide jiġi metabolizzat għal tenofovir (metabolit maġġuri) minn cathepsin A f'PBMCs (li jinkludu limfoċiti u ċelluli HIV oħrajn fil-mira) u makrofagi; u minn carboxylesterase-1 fl-epatoċiti. *In vivo*, tenofovir alafenamide jiġi idrolizzat fiċ-ċelluli biex jiffurma tenofovir (metabolit maġġuri), li jiġi fosforilat għall-metabolit attiv tenofovir diphosphate. Fi studji kliniċi fuq il-bniedem, doża orali ta' 10 mg ta' tenofovir alafenamide mogħtija ma' emtricitabine, cobicistat u elvitegravir, irriżultat f'koncentrazzjonijiet ta' tenofovir diphosphate ta' > 4 darbiet oghla f'PBMCs u koncentrazzjonijiet > 90% iktar baxxi ta' tenofovir fil-plażma, meta mqabbla ma' doża orali ta' 245 mg ta' tenofovir disoproxil (bħala fumarate) mogħti ma' emtricitabine, cobicistat u elvitegravir.

In vitro, tenofovir alafenamide ma jiġix metabolizzat minn CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, jew CYP2D6. Tenofovir alafenamide jiġi metabolizzat minimament minn CYP3A4. Meta ngħata flimkien ma' CYP3A inducer probe moderat efavirenz, l-esponiment ta' tenofovir alafenamide ma giex affettwat b'mod sinifikanti. Wara l-ghoti ta' tenofovir alafenamide, ir-radjuattività [¹⁴C] fil-plażma wriet profil dipendenti fuq il-ħin, b'tenofovir alafenamide bħala l-ispeċi l-aktar abbondanti fil-ftit sigħat inizjali, u uric acid fil-perjodu li kien fadal.

Eliminazzjoni

Emtricitabine jiġi eliminat prinċipalment mill-kliwi bl-irkupru komplet tad-doża fl-awrina (madwar 86%) u fl-ippurgar (madwar 14%). Tlettax fil-mija tad-doża ta' emtricitabine giet irkuprata fl-awrina bħala tliet metaboliti. It-tneħħija sistemika ta' emtricitabine kienet fil-medja ta' 307 mL/min. Wara l-ghoti orali, il-half-life tat-tneħħija ta' emtricitabine kienet ta' madwar 10 sigħat.

Il-half-life terminali tat-tnehhija ta' rilpivirine hija ta' madwar 45 siegħa. Wara l-ghoti mill-halq ta' doża unika ta' [¹⁴C]-rilpivirine, bħala medja 85% u 6.1% tar-radjuattività tista' tiġi rkuprata fl-ippurgar u fl-awrina, rispettivament. Fl-ippurgar, rilpivirine mhux mibdul ammonta għal madwar 25% tad-doża mogħtija. Ġew osservati biss traċċi żgħar ta' rilpivirine mhux mibdul (< 1% tad-doża) fl-awrina.

It-tnehhija mill-kliewi ta' tenofovir alafenamide intatt, hu passaġġ minuri b' < 1% tad-doża li tiġi eliminata fl-awrina. Tenofovir alafenamide jiġi eliminat primarjament wara metabolizmu għal tenofovir. Tenofovir jiġi eliminat mill-kliewi kemm permezz ta' filtrazzjoni glomerulari kif ukoll tnixxija tubulari attiva.

Farmakokinetika f'popolazzjonijiet speċjali

Età, sess u etniċità

L-ebda differenzi farmakokinetiċi klinikament rilevanti minhabba l-età, sess jew etniċità ma ġew identifikati għal emtricitabine, rilpivirine jew tenofovir alafenamide.

Popolazzjoni pedjatrika

Il-farmakokinetika ta' rilpivirine f'pazjenti pedjatriċi infettati bl-HIV-1 li qatt ma nġataw antiretrovirali fil-passat li għandhom 12 sa < 18 sena li nġataw rilpivirine 25 mg darba kuljum kienet paragunabbli ma' dik f'adulti infettati bl-HIV-1 li qatt ma nġataw trattament fil-passat li nġataw rilpivirine 25 mg darba kuljum. Ma kien hemm l-ebda impatt tal-piż tal-ġisem fuq il-farmakokinetika ta' rilpivirine f'pazjenti pedjatriċi fl-Istudju C213 (33 sa 93 kg), u dan kien simili għal dak osservat fl-adulti. Il-farmakokinetika ta' rilpivirine f'pazjenti pedjatriċi ta' < 12-il sena qed tiġi investigata.

Espozizzjoni ta' emtricitabine u tenofovir alafenamide mogħtija ma' elvitegravir + cobicistat li nkisbu f'24 pazjent pedjatriku li kellhom minn 12 sa < 18-il sena kienu simili għal espozizzjoni li nkisbu f'adulti li qatt ma nġataw trattament fil-passat (Tabella 6).

Tabella 6: Il-farmakokinetika ta' emtricitabine u tenofovir alafenamide f'adolesxenti u adulti li qatt ma nġataw antiretrovirali fil-passat

	Adolesxenti			Adulti		
	Emtricitabine + tenofovir alafenamide			Emtricitabine + tenofovir alafenamide		
	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	N/A	10.0 (19.6)	95.2 (46.7)	N/A	10.6 (28.5)

FTC = emtricitabine; TAF = tenofovir alafenamide; TFV = tenofovir, N/A = mhux applikabbli Id-dejta hi ppreżentata bħala medja (%CV).

a n = 24 adolesxenti (GS-US-292-0106); n = 19 adulti (GS-US-292-0102).

b n = 23 adolesxenti (GS-US-292-0106, analiżi PK tal-popolazzjoni).

c n = 539 (TAF) jew 841 (TFV) adulti (GS-US-292-0111 u GS-US-292-0104, analiżi PK tal-popolazzjoni).

Indeboliment renali

L-ebda differenzi klinikament rilevanti fil-farmakokinetika ta' tenofovir alafenamide jew tenofovir ma ġew osservati bejn individwi f'saħħithom u pazjenti b'indeboliment renali sever (CrCl stmata ta' ≥ 15-il mL/min u < 30 mL/min) fi studju ta' Fażi 1 ta' tenofovir alafenamide. Fi studju separat ta' Fażi 1 b'emtricitabine waħdu, il-medja tal-esponiment sistemiku ta' emtricitabine kienet oġħla f'pazjenti b'indeboliment renali sever (CrCl stmata ta' < 30 mL/min) (33.7 µg•h/mL) milli f'individwi b'funzjoni normali renali (11.8 µg•h/mL). Is-sigurtà ta' emtricitabine + tenofovir alafenamide ma ġietx stabbilita f'pazjenti b'indeboliment renali sever (CrCl stmata ta' ≥ 15-il mL/min u < 30 mL/min).

Espozizzjoni għal emtricitabine u tenofovir fi 12-il pazjent b'marda tal-kliewi fl-aħħar stadju (CrCl stmata ta' < 15-il mL/min) fuq emodjalisi kronika li reivew emtricitabine + tenofovir alafenamide flimkien ma' elvitegravir + cobicistat bħala pillola kkombinata ta' doża fissa (E/C/F/TAF) fl-Istudju GS-US-292-1825 kienu sinifikament oġħla milli f'pazjenti b'funzjoni renali normali. Ma kinux

osservati differenze klinikament rilevanti fil-farmakokinetika ta' tenofovir alafenamide f'pazjenti b'marda tal-kliwi fl-aħħar stadju fuq emodjalisi kronika meta mqabbla ma' daww b'funzjoni renali normali. Ma għewx identifikati problemi għodda ta' sigurtà f'pazjenti b'marda tal-kliwi fl-aħħar stadju fuq emodjalisi kronika li kienu qed jirċievu emtricitabine + tenofovir alafenamide, mogħtija flimkien ma' elvitegravir + cobicistat bħala pillola kkombinata ta' doża fissa (ara sezzjoni 4.8).

M'hemm l-ebda *data* farmakokinetika dwar emtricitabine jew tenofovir alafenamide f'pazjenti b'marda tal-kliwi fl-aħħar stadju (CrCl stmata ta' < 15-il mL/min) mhux fuq emodjalisi kronika. Is-sigurtà ta' emtricitabine u tenofovir alafenamide ma għetx stabbilita f'dawn il-pazjenti.

Il-farmakokinetika ta' rilpivirine ma għetx studjata f'pazjenti b'insuffiċjenza renali. L-eliminazzjoni mill-kliwi ta' rilpivirine hija negligibbli. F'pazjenti b'indeboliment renali sever jew mard renali tal-aħħar stadju, il-konċentrazzjonijiet fil-plażma jistgħu jiżdiedu minhabba bidla fl-assorbiment, id-distribuzzjoni u/jew il-metaboliżmu tal-medicina wara disfunzjoni renali. Billi rilpivirine jehel hafna mal-proteini tal-plażma, mhux mistenni li se jitneħħa b'mod sinifikanti permezz ta' emodjalizi jew dijaliżi peritoneali (ara sezzjoni 4.9).

Indeboliment epatiku

Il-farmakokinetika ta' emtricitabine ma għetx studjata f'pazjenti b'livelli differenti ta' insuffiċjenza epatika; madankollu, emtricitabine ma jiġix metabolizzata b'mod sinifikanti mill-enzimi tal-fwied, u għalhekk l-impatt ta' indeboliment epatiku għandu jkun limitat.

Rilpivirine hydrochloride jiġi metabolizzata u eliminat prinċipalment mill-fwied. Fi studju li qabbel 8 pazjenti b'indeboliment epatiku hafif (Child-Pugh Klassi A) ma' 8 kontrolli mqabbla u 8 pazjenti b'indeboliment epatiku moderat (Child-Pugh Klassi B) ma' 8 kontrolli mqabbla, l-esponiment ta' dozi multipli ta' rilpivirine kien 47% oghla f'pazjenti b'indeboliment epatiku hafif u 5% oghla f'pazjenti b'indeboliment epatiku moderat. Madankollu, ma jistax jiġi eskluż li l-esponiment farmakoloġikament attiv, mhux marbut ta' rilpivirine jiżdied b'mod sinifikanti f'indeboliment moderat. Rilpivirine ma giex studjat f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever (Child-Pugh Klassi C) (ara sezzjoni 4.2).

Tibdil klinikament rilevanti fil-farmakokinetika ta' tenofovir alafenamide jew tal-metabolit tiegħu tenofovir ma giex osservat f'pazjenti b'indeboliment epatiku hafif jew moderat. F'pazjenti b'indeboliment epatiku sever, il-konċentrazzjonijiet totali fil-plażma ta' tenofovir alafenamide u tenofovir huma aktar baxxi minn daww osservati f'individwi b'funzjoni tal-fwied normali. Meta kkoreġuti għall-irbit mal-proteini, il-konċentrazzjonijiet ta' tenofovir alafenamide mhux marbut (hieles) fil-plażma f'indeboliment epatiku sever u funzjoni tal-fwied normali huma simili.

Infjezzjoni bil-virus tal-epatite B u/jew b'epatite C ukoll

Il-farmakokinetika ta' emtricitabine, rilpivirine u tenofovir alafenamide ma għetx evalwata b'mod sħiħ f'pazjenti koinfettati bil-virus tal-epatite B u/jew C.

Tqala u wara l-ħlas

Wara t-teħid ta' rilpivirine 25 mg darba kuljum bħala parti minn kors antiretrovirali, l-esponiment totali ta' rilpivirine kien iktar baxx matul it-tqala (simili għat-tieni u t-tielet trimestru) meta mqabbel ma' wara l-ħlas. It-tnaqqis fil-porzjon hieles mhux imwaħħal tal-esponiment għal rilpivirine (jiġifieri, attiv) matul it-tqala meta mqabbel ma' wara l-ħlas kien inqas notevoli milli għall-esponiment totali ta' rilpivirine.

Fin-nisa li kienu qed jirċievu rilpivirine 25 mg darba kuljum matul it-tieni trimestru tat-tqala, il-valuri intraindividwali medji għall-valuri C_{max} , AUC_{24h} u C_{min} ta' rilpivirine totali kienu 21%, 29% u 35% iktar baxxi, rispettivament, meta mqabbla ma' wara l-ħlas; matul it-tielet trimestru ta' tqala, il-valuri C_{max} , AUC_{24h} u C_{min} kienu 20%, 31% u 42% iktar baxxi, rispettivament, meta mqabbla ma' wara l-ħlas.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku dwar emtricitabine bbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn dożi ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, riskju ta' kanċer, effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Tagħrif mhux kliniku dwar rilpivirine hydrochloride ibbażat fuq studji ta' sigurtà farmakoloġika, dispożizzjoni tal-medicina, effett tossiku fuq il-ġeni, riskju ta' kanċer, effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin. Tossicità tal-fwied assoċjata mal-induzzjoni ta' enzimi tal-fwied kienet osservata f'annimali gerriema. Fil-klieb kienu osservati effetti jixbhu l-kolestasi.

Studji dwar il-karċinogeniċità b'rilpivirine fil-ġrieden u l-firien żvelaw potenzjal tumorigeniku speċifiku għal dawn l-ispeċi, iżda dan ma għandu l-ebda rilevanza għall-bnedmin.

Studji mhux kliniċi ta' tenofovir alafenamide fil-firien u l-klieb żvelaw l-għadam u l-kliwi bħala l-organi fil-mira primarji tat-tossicità. It-tossicità fl-għadam kienet osservata bħala tnaqqis fid-densità minerali tal-għadam fil-firien u l-klieb f'esponimenti ta' tenofovir mill-inqas erba' darbiet akbar minn dawk mistennija wara l-ghoti ta' Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide. Infiltrazzjoni minimali ta' istjoċiti kienet preżenti fl-għajnejn tal-klieb f'esponimenti ta' tenofovir alafenamide u tenofovir ta' madwar 4 u 17-il darba ikbar, rispettivament, minn dawn mistennija wara l-ghoti ta' Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide.

Tenofovir alafenamide ma kienx mutageniku jew klastogeniku f'assaġġi ta' ġenotossicità konvenzjonali.

Minhabba li hemm esponiment aktar baxx ta' tenofovir fil-firien u l-ġrieden wara l-ghoti ta' tenofovir alafenamide meta mqabbel ma' tenofovir disoproxil fumarate, studji dwar il-karċinogeniċità u studju li sar fil-perjodi ta' qabel u wara t-twelid fuq il-firien, saru biss b'tenofovir disoproxil fumarate. Studji konvenzjonali ta' riskju ta' kanċer u effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp, ma juru l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin. Studji dwar it-tossicità fis-sistema riproduttiva fil-firien u l-fniek ma wrew l-ebda effetti fuq it-tgħammir, fertilità, tqala jew fuq xi parametru tal-fetu. Madankollu, tenofovir disoproxil fumarate naqqas l-indiċi tal-vijabilità u l-piż tal-frieħ fi studju dwar it-tossicità li sar qabel u wara t-twelid f'dożi li kienu tossiċi għall-omm.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Il-qalba tal-pillola

Cellulose, microcrystalline
Croscarmellose sodium
Magnesium stearate
Povidone (K-30)
Maize starch
Lactose monohydrate

Kisja tar-rita

Poly(vinyl alcohol)
Calcium carbonate
Macrogol (MW 3350)
Talc

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

24-il xahar

Fliexken ta' 30 pillola miksija b'rita:

Huwa propost żmien kemm idum tajjeb il-prodott waqt l-użu ta' 60 jum wara li jinfetaħ għall-ewwel darba l-kontenitur.

Fliexken ta' 90 pillola miksija b'rita:

Huwa propost żmien kemm idum tajjeb il-prodott waqt l-użu ta' 90 jum wara li jinfetaħ għall-ewwel darba l-kontenitur.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25 °C.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Pakketti tal-folji ta' OPA/Aluminju/PE+Dessikant+Kisi HDPE – Aluminju/PE. L-istrixxi tal-folji se jitqiegħdu f'kaxxa tal-kartun ta' barra.

Pakkett bi flixkun ta' densità għolja tal-polyethylene (HDPE) (pakkett primarju) jikkonsisti minn flixkun tal-HDPE opak abjad b'għonq tond u wiesa' b'għatu tal-polypropylene (PP) opak abjad li diffiċli jinfetaħ mit-tfal b'inforra ratba tal-aluminju li tissigilla b'induzzjoni flimkien ma' dessikant.

Folji: 30 u 90 pillola miksija b'rita.

Folja b'Doża Wahda (BUD, Blister Unit Dose): 30 × 1 u 90 × 1 pillola miksija b'rita.

Fliexken: 30 u 90 pillola miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15
DUBLIN
L-Irlanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni:

Data tal-aħħar tiġdid:

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1, Komárom, 2900,
L-Ungerija

Viartis Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe,
Benzstrasse 1, Bad Homburg v. d. Hoehe, Hessen, 61352,
Il-Ġermanja

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi mehtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNEX III
TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

TIKKETTAR TAL-KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris 200 mg/25 mg/25 mg pilloli miksija b'rita
Emtricitabine/rilpivirine/tenofovir alafenamide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 200 mg ta' emtricitabine, rilpivirine hydrochloride ekwivalenti għal 25 mg ta' rilpivirine u tenofovir alafenamide fumarate ekwivalenti għal 25 mg ta' tenofovir alafenamide.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose (bħala monohydrate), ara l-fuljett ta' tagħrif għal iktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Folji:

30 pillola miksija b'rita.

90 pillola miksija b'rita.

Folja b'Doża Wahda (BUD):

30 × 1 pillola miksija b'rita.

90 × 1 pillola miksija b'rita.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDICINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25 °C.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15
DUBLIN
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viartis

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA U FOLJA B'DOŻA WAHDA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris 200 mg/25 mg/25 mg pilloli miksija b'rita
Emtricitabine/rilpivirine/tenofovir alafenamide

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Viatris Limited

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

[Għal BUD]

Użu orali

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U L-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

TIKKETTA TAL-KARTUNA TAL-FLIXKUN U LI TMISS MAL-PRODOTT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris 200 mg/25 mg/25 mg pilloli miksija b'rita
Emtricitabine/rilpivirine/tenofovir alafenamide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 200 mg ta' emtricitabine, rilpivirine hydrochloride ekwivalenti għal 25 mg ta' rilpivirine u tenofovir alafenamide fumarate ekwivalenti għal 25 mg ta' tenofovir alafenamide.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose (bhala monohydrate), ara l-fuljett ta' tagħrif għal iktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Fliexken:
30 pillola miksija b'rita.
90 pillola miksija b'rita.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDICINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

[Għat-tikketta li tmiss mal-prodott]

Fliexken ta' 30 pillola miksija b'rita:

Huwa propost żmien kemm idum tajjeb il-prodott waqt l-użu ta' 60 jum wara li jinfetħ għall-ewwel darba l-kontenitur.

Fliexken ta' 90 pillola miksija b'rita:

Huwa propost żmien kemm idum tajjeb il-prodott waqt l-użu ta' 90 jum wara li jinfetħ għall-ewwel darba l-kontenitur.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25 °C.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15
DUBLIN
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/25/1966/005

EU/1/25/1966/006

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viartis

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - <i>DATA</i> LI TINGARA MILL-BNIEDEM
--

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris 200 mg/25 mg/25 mg pilloli miksija b'rita

Emtricitabine/ Rilpivirine/ Tenofovir alafenamide

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris
3. Kif għandek tiehu Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris u għalxiex jintuża

Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris hija medicina antivirali użata għat-trattament tal-infezzjoni mill-**Virus tal-Immunodeficienza Umana (HIV)**. Din hija pillola waħda li fiha kombinazzjoni ta' tliet sustanzi attivi: **emtricitabine, rilpivirine u tenofovir alafenamide**. Kull waħda minn dawn is-sustanzi attivi taħdem billi tinterferixxi ma' enzima msejja "reverse transcriptase", li hija essenzjali għall-virus tal-HIV-1 biex jimmultiplika.

Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris inaqqas l-ammont ta' HIV fil-gisem tiegħek. Dan ser itejjeb is-sistema immunitarja tiegħek u jnaqqas ir-riskju li tiżviluppa mard assoċjat mal-infezzjoni bl-HIV.

Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris jintuża f'adulti u adolexxenti li jkollhom 12-il sena u aktar, li jiżnu mill-inqas 35 kg.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris

Tihux Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris

- **Jekk inti allergiku għal emtricitabine, rilpivirine, tenofovir alafenamide** jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
- **Jekk qed tiehu kwalunkwe mill-medicini li ġejjin:**
 - **carbamazepine, oxcarbazepine, phenobarbital u phenytoin** (użati biex jittrattaw l-epilessija u jipprevjenu aċċessjonijiet)
 - **rifabutin, rifampicin and rifapentine** (użati biex jittrattaw ċertu infezzjonijiet batterjali bħat-tuberkulożi)
 - **omeprazole, dextansoprazole, lansoprazole, rabeprazole, pantoprazole u esomeprazole** (użati biex jipprevjenu u jittrattaw ulċeri tal-istonku, ħruq tal-istonku, marda tar-rifluss gastroesofagali)

- **dexamethasone** (medicina kortikosterojdi użata biex tittratta l-infjammazzjoni u trażżan is-sistema immunitarja) meta tittiehed mill-halq jew tigi injettata (hlief bhala trattament b'doża unika)
- **prodotti li fihom il-St. John's wort** (*Hypericum perforatum*) (rimedju li ġej mill-hxejjex li jintuża għad-depressjoni u l-ansjetà)

→ Jekk xi waħda minn dawn tapplika għalik, **tihux Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris u għid lit-tabib tiegħek immedjatament.**

Twissijiet u prekawzjonijiet

Għandek tibqa' taht it-kura tat-tabib tiegħek waqt li tkun qed tiehu Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris.

Din il-medicina ma tfejjaqx l-infezzjoni ta' HIV. Waqt li tkun qed tiehu Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris inti xorta waħda tista' tiżviluppa infezzjonijiet u mard ieħor marbut mal-infezzjoni tal-HIV.

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tiehu Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris:

- **Jekk għandek problemi fil-fwied jew kellek passat mediku ta' mard tal-fwied, li jinkludi l-epatite.** Pazjenti b'mard fil-fwied li jinkludu epatite kronika B jew C, li huma ttrattati bl-antiretrovirali, għandhom riskju oghla ta' kumplikazzjonijiet serji tal-fwied li potenzjalment jistgħu jkunu fatali. Jekk għandek infezzjoni tal-epatite B, it-tabib tiegħek ser jikkunsidra b'attenzjoni l-aħjar kors ta' trattament għalik.
- **Jekk għandek infezzjoni tal-epatite B,** il-problemi tal-fwied jistgħu jaggravaw wara li tieqaf tiehu Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris. Hu importanti li ma tiqafx tiehu din il-medicina mingħajr ma tkellem lit-tabib tiegħek: ara sezzjoni 3, *Tiqafx tiehu Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris.*
- Jekk qed tiehu kwalunkwe medicina li tista' tikkawża tahbit tal-qalb irregolari u ta' periklu għall-ħajja (*Torsades de Pointes*).
- **Jekk kellek mard tal-kliewi jew jekk it-testijiet urew problemi fil-kliewi tiegħek.** It-tabib tiegħek jista' jordna testijiet tad-demem biex jimmonitorja kif jahdmu l-kliewi tiegħek meta tibda u matul it-trattament b'Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris.

Waqt li tkun qed tiehu Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris

Galadarba tibda tiehu Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris, oqgħod attent għal:

- **Sinjali ta' infjammazzjoni jew infezzjoni**
- **Ugħigh jew ebusija fil-ġogi jew problemi fl-ghadam**

→ Jekk tinnota xi wiehed minn dawn is-sintomi, **għid lit-tabib tiegħek immedjatament.** Għal aktar informazzjoni ara sezzjoni 4, *Effetti sekondarji possibbli.*

Hemm il-possibbiltà li jista' jkollok problemi fil-kliewi meta tiehu din il-medicina għal perjodu ta' żmien twil (ara *Twissijiet u prekawzjonijiet*).

Tfal u adolexxenti

Tagħtix din il-medicina lil tfal li jkollhom 11-il sena jew inqas, jew li jiżnu inqas minn 35 kg. L-użu ta' Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris fit-tfal li jkollhom 11-il sena jew inqas jew li jiżnu inqas minn 35 kg għadu ma ġiex studjat.

Mediċini ohra u Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris

Ghid lit-tabib jew lill-ispjżar tiegħek jekk qed tiehu, haġt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini ohra. Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris jista' jinteraġixxi ma' mediċini ohrajn. B'riżultat ta' dan, l-ammonti ta' Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide jew ta' mediċini ohrajn fid-demm tiegħek jistgħu jiġu affettwati. Dan jista' jwaqqaf il-mediċini tiegħek milli jaħdmu kif suppost, jew jista' jaggrava kwalunkwe effetti sekondarji. F'xi każijiet, it-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn li jaġġusta d-doża tiegħek jew jiċċekkja l-livelli tad-demm tiegħek.

Mediċini li qatt ma jridu jittieħdu ma' Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris:

- **carbamazepine, oxcarbazepine, phenobarbital u phenytoin** (użati biex jittrattaw l-epilessija u jipprevjenu aċċessjonijiet)
- **rifabutin, rifampicin and rifapentine** (użati biex jittrattaw ċertu infezzjonijiet batterjali bħat-tuberkulożi)
- **omeprazole, dextansoprazole, lansoprazole, rabeprazole, pantoprazole u esomeprazole** (użati biex jipprevjenu u jittrattaw ulċeri tal-istonku, ħruq tal-istonku, marda tar-rifluss gastroesofagali)
- **dexamethasone** (mediċina kortikosterojdi użata biex tittratta l-infjammazzjoni u trażżan is-sistema immunitarja) meta tittiehed mill-ħalq jew tiġi injettata (ħlief bħala trattament b'doża unika)
- **prodotti li fihom il-St. John's wort** (*Hypericum perforatum*) (rimedju li ġej mill-ħxejjex li jintuża għad-depressjoni u l-ansjetà)

➔ Jekk qed tiehu kwalunkwe minn dawn il-mediċini, **tihux Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris u għid lit-tabib tiegħek immedjatement.**

Tipi ohrajn ta' mediċina:

Tkellem mat-tabib tiegħek jekk qed tiehu:

- **Kwalunkwe mediċina użata biex tittratta l-HIV**
- **Mediċini li fihom:**
 - tenofovir alafenamide
 - tenofovir disoproxil
 - lamivudine
 - adefovir dipivoxil
- **Antibijotiċi li jintużaw għal trattament ta' infezzjonijiet batteriċi li fihom:**
 - clarithromycin
 - erythromycin

Dawn il-mediċini jistgħu jżidu l-ammont ta' rilpivirine u tenofovir alafenamide (komponenti ta' Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris) fid-demm tiegħek. It-tabib tiegħek ser jagħtik mediċina differenti.
- **Antifungali li jintużaw għal trattament ta' infezzjonijiet fungali:**
 - ketoconazole
 - fluconazole
 - itraconazole
 - posaconazole
 - voriconazole

Dawn il-mediċini jistgħu jżidu l-ammont ta' rilpivirine u tenofovir alafenamide (komponenti ta' Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris) fid-demm tiegħek. It-tabib tiegħek ser jagħtik mediċina differenti.

- **Mediċini għall-ulċeri fl-istonku, hruq tal-istonku jew rifluss gastroesofagali bħal:**
 - **antaċidi** (aluminium/magnesium hydroxide jew calcium carbonate)
 - **Antagonisti ta' H₂** (famotidine, cimetidine, nizatidine jew ranitidine)

Dawn il-mediċini jistgħu jnaqqsu l-ammont ta' rilpivirine (komponent ta' Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris) fid-demmi tiegħek. Jekk qed tiehu xi waħda minn dawn il-mediċini, it-tabib tiegħek jista' jew jagħtik mediċina differenti, jew jirrakkomanda kif u meta tiehu dik il-mediċina:

 - **Jekk qed tiehu antaċidu**, hu du mill-inqas sagħtejn qabel jew mill-inqas 4 sigħat wara Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris.
 - **Jekk qed tiehu antagonist ta' H₂** hu du mill-inqas 12-il siegħa qabel jew mill-inqas 4 sigħat wara Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris. L-antagonisti ta' H₂ jistgħu jittiehdu biss darba kuljum jekk qed tiehu Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris. L-antagonisti ta' H₂ ma għandhomx jittiehdu f'kors ta' darbtejn kuljum. Kellem lit-tabib tiegħek dwar kors alternattiv (ara *Kif tiehu Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris*).
 - **Ciclosporin**, mediċina użata biex issaħħah is-sistema immunitarja tal-ġisem: Din il-mediċina tista' żżid l-ammont ta' rilpivirine u tenofovir alafenamide (komponenti ta' Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris) fid-demmi tiegħek. It-tabib tiegħek ser jagħtik mediċina differenti.
 - **Methadone**, mediċina użata biex tittratta d-dipendenza fuq l-opiates, għaliex it-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jibdel id-doża tal-methadone tiegħek.
 - **Dabigatran etexilate**, mediċina użata biex tittratta kundizzjonijiet tal-qalb, għaliex it-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jimmonitorja l-livelli ta' din il-mediċina fid-demmi tiegħek.
- **Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu xi waħda minn dawn il-mediċini.** Twaqqafx it-trattament tiegħek mingħajr ma tikkuntattja lit-tabib tiegħek.

Tqala u treddigh

- Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tiehu din il-mediċina.
- **Uża kontraċezzjoni effettiva** waqt li tkun qed tiehu Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris.

Itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiehu xi mediċina meta tkun tqila.

Jekk haadt Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris waqt it-tqala, it-tabib tiegħek jista' jitlob testijiet regolari tad-demmi u testijiet oħra dijanjostiċi biex jimmonitorja l-iżvilupp tat-tarbija tiegħek. Fi tfal li l-ommijiet tagħhom hađu impedituri tan-nucleoside reverse transcriptase (NRTIs, nucleoside reverse transcriptase inhibitors) matul it-tqala, il-benefiċċju mill-protezzjoni kontra l-HIV kien ikbar mir-riskju ta' effetti sekondarji.

M'għandekx tredda' matul it-trattament b'Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris. Dan għaliex xi whud mis-sustanzi attivi f'din il-mediċina jgħaddu gol-halib tas-sider uman.

It-treddigh mhuwiex rakkomandat f'nisa li qed jgħixu bl-HIV għax l-infezzjoni tal-HIV tista' tgħaddi għat-tarbija mill-halib tas-sider.

Jekk qed tredda', jew qed taħseb biex tredda', għandek **tiddiskuti dan mat-tabib tiegħek minnufih.**

Sewqan u thaddim ta' magni

Issuqx u thaddimx magni jekk thossok ghajjen, bi nghas jew stordut wara li tiehu l-medicina tieghek.

Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris fih il-lactose u s-sodium

Jekk it-tabib tieghek qallek li ghandek intolleranza ghal certi tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tieghek qabel tiehu din il-medicina.

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jigifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

→ Jekk xi wahda minn dawn tapplika ghalik, **kellem lit-tabib tieghek qabel ma tiehu Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris.**

3. Kif ghandek tiehu Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris

Dejjem ghandek tiehu din il-medicina skont il-parir ezatt tat-tabib tieghek. Iccekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tieghek jekk ikollok xi dubju.

Id-doza rakkomandata hija:

Adulti: pillola wahda kuljum mal-ikel

Adolexxenti li jkollhom 12-il sena u aktar, li jiznu mill-inqas 35 kg: pillola wahda kuljum mal-ikel

Huwa importanti li tiehu Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris mal-ikel biex tikseb il-livelli t-tajba ta' sustanza attiva fil-gisem tieghek. Xarba nutrizzjonali wahidha ma tissostitwixx l-ikel.

Minhabba t-toghma morra, huwa rakkomandat li ma tomghodx, ma tgħaffiġx u ma taqsamx il-pillola.

Jekk qed tiehu antacidu, bhal aluminium/magnesium hydroxide, jew calcium carbonate, hudu mill-inqas sagħtejn qabel jew mill-inqas 4 sigħat wara Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris.

Jekk qed tiehu antagonist ta' H₂ bhal famotidine, cimetidine, nizatidine jew ranitidine, hudu mill-inqas 12-il siegħa qabel jew mill-inqas 4 sigħat wara Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris. L-antagonisti ta' H₂ jistgħu jittieħdu biss darba kuljum jekk qed tiehu Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris. L-antagonisti ta' H₂ ma għandhomx jittieħdu darbtejn kuljum. Kellem lit-tabib tieghek dwar kors alternattiv.

Jekk qiegħed fuq dijalisi, hu d-doza tieghek ta' kuljum ta' Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris wara li tkun tlestiet id-dijalisi.

Jekk tiehu Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris aktar milli suppost

Jekk aċċidentalment tiehu iktar mid-doza rakkomandata ta' Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris, tista' tkun f'riskju akbar li jkollok effetti sekondarji b'din il-medicina (ara sezzjoni 4, *Effetti sekondarji possibbli*).

Ikkuntattja lit-tabib tieghek jew l-eqreb dipartiment tal-emergenza immedjatament għal parir. Żomm il-flixkun tal-pilloli mieghek halli tkun tista' faċilment tiddekrivi dak li tkun ħadt.

Jekk tinsa tiehu Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris

Huwa importanti li ma tinsixx tiehu ebda doża ta' Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris.

Jekk tinsa tiehu doża:

- **Jekk tinnotta fi żmien 12-il siegħa** mill-hin li fih normalment tiehu Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris, trid tiehu l-pillola malajr kemm jista' jkun. Dejjem hu l-pillola mal-ikel. Imbagħad hu d-doża li jkun imissek tiehu bħas-soltu.
- **Jekk tinnotta wara 12-il siegħa jew aktar** wara l-hin li fih normalment tiehu Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris, allura tihux id-doża li tkun insejt tiehu. Stenna u hu d-doża li jkun jmiss, mal-ikel, fil-hin li s-soltu teħodha.

Jekk tirremetti inqas minn 4 sigħat wara li tkun hadt Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris, hu pillola oħra mal-ikel. **Jekk tirremetti aktar minn 4 sigħat wara li tkun hadt Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris** ma jhejtiegħx tiehu pillola oħra sal-pillola skedata regolari li jmiss.

Tiqafox tiehu Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris

Tiqafox tiehu Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris mingħajr ma titkellem mat-tabib tiegħek. Li tieqaf tiehu din il-medicina jista' jaffettwa serjament ir-rispons tiegħek għal trattament futur. Jekk din il-medicina titwaqqaf għal kwalunkwe raġuni, kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tibda tiehu l-pilloli Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris mill-ġdid.

Meta l-provvista tal-pilloli Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris tiegħek tibda tonqos, ikseb aktar pilloli mingħand it-tabib jew l-ispiżjar tiegħek. Dan hu importanti hafna għax l-ammont ta' virus jista' jibda jiżdied jekk il-medicina titwaqqaf imqar għal żmien qasir. Imbagħad isir aktar diffiċli biex tittratta l-marda.

Jekk għandek kemm infezzjoni tal-HIV kif ukoll epatite B, hu partikularment importanti li ma twaqqafx it-trattament tiegħek b'Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris mingħajr ma tkellem lit-tabib tiegħek qabel. Jista' jkun hemm bżonn li jsirulek testijiet tad-demm għal diversi xhur wara li twaqqaf it-trattament. F'xi pazjenti b'mard avanzat tal-fwied jew ċirrozi, it-twaqqif tat-trattament mhuwix rakkomandat, għax dan jista' jwassal li l-epatite tiegħek tmur għall-aġġar, li jista' jkun ta' periklu għall-ħajja.

➔ **Għid lit-tabib tiegħek immedjatement** dwar sintomi ġodda jew mhux tas-soltu wara li twaqqaf it-trattament, b'mod partikulari dawk is-sintomi li normalment inti tassoċja mal-epatite B.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Effetti sekondarji possibbli: għid lil tabib immedjatement

- **Kwalunkwe sinjali ta' infjammazzjoni jew infezzjoni.** F'xi pazjenti b'infezzjoni avanzata tal-HIV (AIDS) u bi storja medika ta' infezzjonijiet opportunistiċi (infezzjonijiet li jseħħu f'nies b'sistema immunitarja dgħajfa), sinjali u sintomi ta' infjammazzjoni minn infezzjonijiet fil-passat jistgħu jseħħu dritt wara li jinbada t-trattament kontra l-HIV. Hu mahsub li dawn is-sintomi jseħħu minhabba titjib fir-rispons tas-sistema immunitarja tal-ġisem, li tippermetti lil ġisem biex jiġġieled infezzjonijiet li setgħu kienu preżenti mingħajr l-ebda sintomi ovvji.

- **Disturbi awtoimmuni**, meta s-sistema immunitarja tattakka tessut tal-ġisem b'saħħtu, jistgħu jseħhu wkoll wara li tibda tiegħu mediċini għall-infezzjoni tal-HIV. Disturbi awtoimmuni jistgħu jseħhu hafna xhur wara l-bidu tal-trattament. Oqgħod attent/a għal kwalunkwe sintomu ta' infezzjoni jew sintomi oħrajn bħal:
 - dgħufija fil-muskoli
 - dgħufija li tibda fl-idejn u fis-saqajn u li timxi 'l fuq sat-tronk tal-ġisem
 - palpitazzjonijiet, roġha jew iperattività

→ Jekk tinnota dawn is-sintomi jew kwalunkwe sintomu ta' infjammazzjoni jew infezzjoni, għid lit-tabib tiegħek immedjatament.

Effetti sekondarji komuni hafna

(jistgħu jaffettwaw aktar minn 1 minn kull 10 persuni)

- diffikultà biex torqod (*insomnja*)
- uġiġħ ta' ras
- sturdament
- tħossok imdardar (*nawseja*)

It-testijiet jistgħu juru wkoll:

- zieda fil-livelli ta' kolesterol u/jew amylase pankreatiċi (enzima digestiv) fid-demmm
- zieda fil-livelli ta' enzimi tal-fwied fid-demmm

Effetti sekondarji komuni

(jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni)

- nuqqas ta' aptit
- depressjoni
- ħolm anormali
- disturbi tal-irqad
- burdata depressa
- nġhas
- għeja
- uġiġħ jew skumdità fl-istonku
- rimettar (*tirremetti*)
- tħossok minfuħ
- ħalq xott
- gass fl-istonku (*flatulenza*)
- dijarea
- raxx

It-testijiet jistgħu juru wkoll:

- għadd baxx ta' ċelluli bojod tad-demmm (tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli bojod tad-demmm jista' jagħmlek suxxettibbli għall-infezzjoni)
- għadd baxx ta' plejtlits (tip ta' ċellula tad-demmm involuta fil-koagulazzjoni tad-demmm)
- tnaqqis fl-emoglobina fid-demmm tiegħek
- zieda fl-aċidi xaħmija (*trigliceridi*), il-bilirubina jew il-lipase fid-demmm

Effetti sekondarji mhux komuni

(jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna)

- sinjali jew sintomi ta' infjammazzjoni jew infezzjoni
- għadd baxx ta' ċelluli tad-demmm ħomor (*anemija*)
- reazzjonijiet severi tal-ġilda li jinkludu raxx akkumpanjat minn deni, nefha u problemi tal-fwied
- problemi bid-digestjoni li jwasslu għal skumdità wara l-ikel
- nefha tal-wiċċ, xufftejn, ilsien jew grizmejn (*anġioedema*)
- ħakk (*prurite*)

- horriqija (*urtikarja*)
- uġiġh fil-ġogi (*artralġja*)

→ Jekk xi wiehed mill-effetti sekondarji jsir serju, għid lit-tabib tiegħek.

Effetti oħrajn li jistgħu jiġu osservati matul il-kura kontra l-HIV

Il-frekwenza tal-effetti sekondarji li ġejjin mhijiex magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

- **Problemi fl-ghadam.** Xi pazjenti li jkunu qed jieħdu mediċini antiretrovirali kombinati bħal Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris jistgħu jiżviluppaw marda tal-ghadam li tissejjaħ *osteonekrozi* (mewt ta' tessut tal-ghadam ikkawżata minn telf tal-provvista tad-demm lill-ghadma). Li tiegħu dan it-tip ta' mediċina għal żmien twil, li tiegħu l-kortikosteroidi, tixrob l-alkohol, li jkollok sistema immunitarja dgħajfa hafna, u li jkollok piż żejjed, jistgħu jkunu xi whud mill-hafna fatturi ta' riskju li tiżviluppa din il-marda. Is-sinjali ta' osteonekrozi huma:
 - ebusija fil-ġogi
 - uġiġh fil-ġogi (speċjalment tal-ġenbejn, l-irkopptejn u tal-ispallejn)
 - diffikultà biex tiċċaqlaq

→ Jekk tinnota xi wiehed minn dawn is-sintomi, għid lit-tabib tiegħek.

Matul it-terapija kontra l-HIV jista' jkun hemm żieda fil-piż u fil-livelli ta' lipidi u glukozju fid-demm. Dan huwa parzjalment marbut mas-saħħa u l-istil ta' hajja mregġa' lura għan-normal, u fil-każ ta' lipidi fid-demm xi kultant minhabba l-mediċini kontra l-HIV infushom. It-tabib tiegħek ser jittestja għal dawn il-bidliet.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħżen Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kaxxa u l-flixxkun wara {JIS}. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar. Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25 °C.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-draġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris

- Is-sustanzi attivi huma Emtricitabine/ Rilpivirine/ Tenofovir alafenamide
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma Croscarmellose sodium, Magnesium stearate, Povidone (K-30), Maize starch, Lactose monohydrate, Poly(vinyl alcohol), Calcium carbonate, Macrogol (MW 3350), Talc u Cellulose, microcrystalline

Kif jidher Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris u l-kontenut tal-pakkett

Pillola bajda li tagħti fl-abjad mahmuġ, miksija b'rita, forma ta' kapsula, konvessa miż-żewġ naħat b'daq ta' 15 mm × 7 mm imnaqqxa b'“T7” fuq naha waħda tal-pillola u xejn fuq in-naħa l-oħra.

Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris jiġi f'pakketti bil-folji ta' 30 u 90 pillola miksika b'rita u Folja b'Doża Waħda (BUD) ta' 30 × 1 u 90 × 1 pillola miksija b'rita.

Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Viatris jiġi fi flieken ta' 30 u 90 pillola miksija b'rita. Kull flieken fih dessikant li jkun fih ġell tas-silica li jrid jinżamm ġol-flieken biex jgħin halli jipproteġi l-pilloli tiegħek. Il-ġell dessikant tas-silica jinsab f'qartas jew kontenitur separat u m'għandux jinbela'.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Viatris Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15
DUBLIN
L-Irlanda

Manifattur

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1, Komárom, 2900,
L-Ungerija

Viatris Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe,
Benzstrasse 1, Bad Homburg v. d. Hoehe, Hessen, 61352,
Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

Viatris
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatris UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Виатрис ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Viatris ApS
Tlf.: +45 28 11 69 32

Malta

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

Deutschland

Viatris Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

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

Eesti

Viatis OÜ
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Viatis Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

España

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

France

Viatis Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

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

Ireland

Viatis Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatis SIA
Tel: +371 676 055 80

Norge

Viatis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Viatis Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

Polska

Viatis 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

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viatis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'.

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Agenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>