

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris 200 mg/25 mg/25 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 200 mg emtricitabínu, rilpivirínium-chlorid zodpovedajúci 25 mg rilpivirínu a tenofovir-alafenamid-fumarát zodpovedajúci 25 mg tenofovir-alafenamidu.

Pomocné látky so známym účinkom

Každá tableta obsahuje 185 mg laktózy (ako monohydrát).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Biela až sivobiela, filmom obalená modifikovaná, obojstranne vypuklá tableta kapsulovitého tvaru so skoseným okrajom a rozmermi 15,30 mm × 7,15 mm, ktorá má na jednej strane tablety vtlačené slovo „T7“ a na druhej strane nemá nič.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris je indikovaný na liečbu dospelých a dospievajúcich (vo veku 12 rokov a starších s telesnou hmotnosťou najmenej 35 kg), ktorí sú infikovaní vírusom ľudskej imunodeficiencie typu 1 (HIV-1) bez známych mutácií spojených s rezistenciou na skupinu nenukleozidových inhibítorov reverznej transkriptázy (NNRTI), tenofoviru alebo emtricitabínu a s vírusovou záťažou $\leq 100\,000$ HIV-1 RNA kópií/ml (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať lekár so skúsenosťami s liečbou infekcie HIV.

Dávkovanie

Užíva sa jedna tableta jedenkrát denne s jedlom (pozri časť 5.2).

Ak sa pacient oneskorí s užitím dávky lieku Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris do 12 hodín od zvyčajného času užívania, má liek Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris užiť s jedlom čo najskôr a ďalej pokračovať v obvyklej dávkovacej schéme. Ak sa pacient oneskorí s užitím dávky lieku Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris o viac ako 12 hodín, pacient nemá užiť vynechanú dávku a jednoducho má pokračovať v obvyklej dávkovacej schéme.

Ak pacient vracia do 4 hodín od užitia lieku Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris, má užiť s jedlom ďalšiu tabletu. Ak pacient vracia po viac ako 4 hodinách od užitia lieku Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris, nemusí užiť ďalšiu dávku lieku až do nasledujúcej pravidelne plánovanej dávky.

Starší pacienti

U starších pacientov sa nevyžaduje žiadna úprava dávky lieku Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U dospelých ani dospievajúcich (vo veku najmenej 12 rokov a s telesnou hmotnosťou najmenej 35 kg) s odhadovaným klírensom kreatinínu (CrCl) ≥ 30 ml/min sa nevyžaduje žiadna úprava dávky lieku Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris. U pacientov, u ktorých odhadovaný CrCl počas liečby klesne pod 30 ml/min, sa má liečba liekom Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris prerušiť (pozri časť 5.2).

U dospelých pacientov s koncovým štádiom ochorenia obličiek (odhadovaný $\text{CrCl} < 15$ ml/min) na dlhodobej hemodialýze sa nevyžaduje žiadna úprava dávky lieku Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris. Liečbe liekom Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris sa treba u týchto pacientov vo všeobecnosti vyhýbať, možno ju však s opatrnosťou použiť, ak potenciálne prínosy prevyšujú potenciálne riziká (pozri časti 4.4 a 5.2). V dňoch hemodialýzy sa má Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris podávať po dokončení hemodialyzačnej liečby.

Liečbe liekom Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris sa treba vyhýbať u pacientov s odhadovaným $\text{CrCl} \geq 15$ ml/min a < 30 ml/min alebo < 15 ml/min u tých pacientov, ktorí nie sú na dlhodobej hemodialýze, pretože bezpečnosť lieku Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris nebola v týchto populáciách stanovená.

K dispozícii nie sú žiadne údaje, na základe ktorých by bolo možné odporučiť dávku u detí vo veku do 18 rokov s koncovým štádiom ochorenia obličiek.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s ľahkou (Child-Pugh triedy A) alebo so stredne ťažkou (Child-Pugh triedy B) poruchou funkcie pečene sa nevyžaduje žiadna úprava dávky lieku Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris. U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa má Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris používať opatrne.

Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris sa neskúmal u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh triedy C), preto sa Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris neodporúča používať u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lieku Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris u detí vo veku do 12 rokov alebo s telesnou hmotnosťou < 35 kg neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris sa má užívať perorálne, jedenkrát denne s jedlom (pozri časť 5.2). Odporúča sa filmom obalenú tabletu nehrýzť, nedrviť ani nedeliť pre jej horkú chuť.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris sa nemá súbežne podávať s liekmi, ktoré môžu spôsobiť významné zníženie plazmatických koncentrácií rilpivirínu (z dôvodu indukcie enzýmu cytochrómu P450 [CYP]3A alebo zvýšenia gastrického pH), čo môže mať za následok stratu

terapeutického účinku lieku Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris (pozri časť 4.5), patria sem liečivá:

- karbamazepín, oxkarbazepín, fenobarbitál, fenytoín,
- rifabutín, rifampicín, rifapentín,
- omeprazol, ezomeprazol, dexlansoprazol, lanzoprazol, pantoprazol, rabeprazol,
- dexametazón (perorálne a parenterálne dávky), s výnimkou liečby jednorazovou dávkou,
- ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Virologické zlyhanie a vznik rezistencie

Nie je dostatočné množstvo údajov odôvodňujúcich používanie u pacientov s predchádzajúcim zlyhaním liečby NNRTI. Použitie lieku Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris sa má riadiť testovaním rezistencie a/alebo údajmi o rezistencii v anamnéze (pozri časť 5.1).

V súhrnnej analýze účinnosti z dvoch klinických štúdií 3. fázy s dospelými (C209 [ECHO] a C215 [THRIVE]) v priebehu 96 týždňov mali pacienti liečení emtricitabínom/tenofovir-dizoproxilfumarátom + rilpivirínom so začiatčnou vírusovou záťažou > 100 000 HIV-1 RNA kópií/ml vyššie riziko virologického zlyhania (17,6 % s rilpivirínom *oproti* 7,6 % s efavirenzom) v porovnaní s pacientmi so začiatčnou vírusovou záťažou ≤ 100 000 HIV-1 RNA kópií/ml (5,9 % s rilpivirínom *oproti* 2,4 % s efavirenzom). Miera virologického zlyhania u pacientov liečených emtricitabínom/tenofovir-dizoproxilfumarátom + rilpivirínom v 48. týždni a v 96. týždni bola 9,5 % a 11,5 %, v uvedenom poradí, a v skupine s emtricitabínom/tenofovir-dizoproxilfumarátom + efavirenzom to bolo 4,2 % a 5,1 %. Rozdiel v miere nových virologických zlyhaní pri analýze od 48. týždňa do 96. týždňa medzi skupinami s rilpivirínom a efavirenzom nebol štatisticky významný. Pacienti so začiatčnou vírusovou záťažou > 100 000 HIV-1 RNA kópií/ml, u ktorých došlo k virologickému zlyhaniu, vykazovali vyššiu mieru rezistencie na skupinu NNRTI, ktorá vznikla počas liečby. Rezistencia spojená s lamivudínom/emtricitabínom vznikla u väčšieho počtu pacientov s virologickým zlyhaním pri užívaní rilpivirínu ako u pacientov s virologickým zlyhaním pri užívaní efavirenu (pozri časť 5.1).

Nálezy u dospievajúcich (vo veku od 12 do 18 rokov) v štúdií C213 boli vo všeobecnosti v súlade s týmito údajmi (podrobnejšie informácie, pozri časť 5.1).

Iba tí dospievajúci, u ktorých sa predpokladá, že budú mať dobrú adhérenciu k antivirotickej liečbe, majú byť liečení rilpivirínom, pretože suboptimálna adhérenca môže viesť k vzniku rezistencie a strate možností liečby v budúcnosti.

Kardiovaskulárne účinky

Pri supratherapeutických dávkach (75 mg jedenkrát denne a 300 mg jedenkrát denne) sa rilpivirín spájal s predĺžením QTc intervalu na elektrokardiograme (EKG) (pozri časti 4.5 a 4.9). Rilpivirín v odporúčanej dávke 25 mg jedenkrát denne sa nespája s klinicky významným účinkom na QTc. Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris sa má používať opatrne, ak sa podáva súbežne s liekmi so známym rizikom *Torsade de Pointes*.

Pacienti súbežne infikovaní HIV a vírusom hepatitídy B alebo C

U pacientov s chronickou hepatítidou B alebo C liečených antiretrovírusovou terapiou existuje zvýšené riziko závažných a potenciálne smrteľných nežiaducich reakcií na pečeň.

Bezpečnosť a účinnosť Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris u pacientov súbežne infikovaných HIV-1 a vírusom hepatitídy C (HCV) neboli stanovené.

Tenofovir-alafenamid je aktívny voči vírusu hepatitídy B (HBV). Ukončenie liečby liekom Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris u pacientov súbežne infikovaných HIV

a HBV sa môže spájať so závažnými akútnymi exacerbáciami hepatitídy. Pacienti súbežne infikovaní HIV a HBV, u ktorých sa ukončí liečba liekom Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viartis, sa majú dôkladne sledovať na základe klinických aj laboratórnych vyšetrení najmenej niekoľko mesiacov po ukončení liečby.

Ochorenie pečene

Bezpečnosť a účinnosť lieku Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viartis u pacientov s významnými ochoreniami pečene neboli stanovené.

U pacientov s existujúcou pečňovou dysfunkciou vrátane chronickej aktívnej hepatitídy je počas kombinovanej antiretrovírusovej terapie (*combination antiretroviral therapy*, CART) zvýšená frekvencia abnormalít funkcie pečene a majú byť sledovaní podľa štandardného postupu. Ak sa u takýchto pacientov potvrdí zhoršenie ochorenia pečene, musí sa zvážiť prerušenie alebo ukončenie liečby.

Telesná hmotnosť a metabolické parametre

Počas antiretrovírusovej liečby môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Takéto zmeny môžu čiastočne súvisieť s kontrolou ochorenia a životným štýlom. Pokiaľ ide o lipidy, v niektorých prípadoch sú dôkazy o vplyve liečby, kým pri prírastku telesnej hmotnosti nie sú silné dôkazy o tom, že súvisí s niektorou konkrétnou liečbou. Pri sledovaní lipidov a glukózy v krvi sa treba riadiť zavedenými odporúčaniami na liečbu infekcie HIV. Poruchy lipidov sa majú klinicky vhodne liečiť.

Mitochondriálna dysfunkcia po expozícii *in utero*

Nukleozidové a nukleotidové analógy môžu spôsobovať rôzny stupeň mitochondriálneho poškodenia, čo je najvýraznejšie v kombinácii so stavudínom, didanozínom a zidovudínom. Mitochondriálna dysfunkcia bola zaznamenaná u HIV-negatívnych dojčiat vystavených nukleozidovým analógom *in utero* a/alebo postnatálne, najmä pri liečebnom režime obsahujúcom zidovudín. Najdôležitejšie zaznamenané nežiaduce reakcie sú hematologické poruchy (anémia, neutropénia), metabolické poruchy (hyperlaktatémia, hyperlipazémia). Tieto účinky sú často prechodné. Zriedkavo boli zaznamenané boli neurologické poruchy s oneskoreným nástupom (hypertónia, konvulzia, abnormálne správanie). V súčasnosti nie je známe, či sú takéto neurologické poruchy prechodné alebo trvalé. Tieto zistenia sa majú zohľadniť u každého dieťaťa vystaveného nukleozidovým alebo nukleotidovým analógom *in utero* v prípade závažných klinických nálezov neznámeho pôvodu, najmä neurologických nálezov. Tieto zistenia neovplyvňujú súčasné národné odporúčania pre použitie antiretrovírusovej terapie u gravidných žien na zabránenie vertikálneho prenosu HIV.

Syndróm imunitnej reaktívácie

U pacientov infikovaných HIV s ťažkou imunodeficienciou môže v čase nasadenia CART vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne patogény a spôsobiť závažné klinické stavy alebo zhoršenie príznakov. Takéto reakcie sú spravidla pozorované počas prvých niekoľkých týždňov alebo mesiacov po začatí CART. Medzi relevantné príklady patria cytomegalovírusová retinitída, generalizované a/alebo fokálne mykobakteriálne infekcie a pneumónia spôsobená *Pneumocystis jirovecii*. Akékoľvek zápalové príznaky sa majú zhodnotiť a v prípade potreby sa má nasadiť liečba.

V prípade imunitnej reaktívácie bol hlásený aj výskyt autoimunitných porúch (ako je napríklad Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída), hlásený čas do ich nástupu je však variabilnejší a tieto účinky sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby.

Oportúnne infekcie

U pacientov, ktorí dostávajú liek Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viartis sa môžu naďalej rozvíjať oportúnne infekcie a iné komplikácie HIV infekcie, a preto majú zostať pod dôkladným klinickým dohľadom lekára, skúseným v liečbe pacientov s HIV pridruženými chorobami.

Osteonekróza

Aj keď sa etiológia považuje za mnohofaktorovú (vrátane používania kortikosteroidov, konzumácie alkoholu, ťažkej imunosupresie, vyššieho indexu telesnej hmotnosti), boli hlásené prípady osteonekrózy, najmä u pacientov s pokročilým HIV ochorením a/alebo dlhodobou expozíciou CART. Pacientom sa má odporučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak budú mať bolesť kĺbov, stuhnutosť kĺbov alebo ťažkosti s pohybom.

Nefrotoxicita

Pri užívaní liekov obsahujúcich tenofovir-alafenamid boli po ich uvedení na trh hlásené prípady porúch funkcie obličiek vrátane akútneho zlyhania obličiek a proximálnej renálnej tubulopatie. Nie je možné vylúčiť potenciálne riziko nefrotoxicity vyplývajúce z chronickej expozície nízkym hladinám tenofoviru ako dôsledok podávania tenofovir-alafenamidu (pozri časť 5.3).

Odporúča sa, aby sa u všetkých pacientov pred liečbou alebo pri začatí liečby liekom Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viartis vyhodnotila funkcia obličiek a aby sa podľa klinickej potreby u všetkých pacientov monitorovala aj počas liečby. U pacientov, u ktorých dôjde ku klinicky významnému zhoršeniu funkcie obličiek alebo k dôkazu proximálnej renálnej tubulopatie, má sa zvážiť prerušenie liečby liekom Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viartis.

Pacienti s koncovým štádiom ochorenia obličiek na dlhodobej hemodialýze

Liečbe liekom Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viartis sa treba vo všeobecnosti vyhýbať u dospelých pacientov s koncovým štádiom ochorenia obličiek (odhľadovaný CrCl < 15 ml/min) na dlhodobej hemodialýze, možno ju však použiť, ak potenciálne prínosy prevyšujú potenciálne riziká (pozri časť 4.2). V štúdií s emtricitabínom + tenofovir-alafenamidom v kombinácii s elvitegravírom + kobicistátom vo forme kombinovanej tablety s pevnou dávkou (E/C/F/TAF) u dospelých s infekciou HIV-1 s koncovým štádiom ochorenia obličiek (odhľadovaný CrCl < 15 ml/min) na dlhodobej hemodialýze sa udržala účinnosť počas 48 týždňov, expozícia emtricitabínu však bola významne vyššia ako u pacientov s normálnou funkciou obličiek. Aj keď neboli identifikované žiadne nové problémy v oblasti bezpečnosti, implikácie zvýšenej expozície emtricitabínu ostávajú nejasné (pozri časti 4.8 a 5.2).

Gravidita

Pri užívaní rilpivirínu počas gravidity v dávke 25 mg jedenkrát denne sa pozorovali nižšie expozície rilpivirínu. V štúdiách fázy III (C209 a C215) sa nižšie expozície rilpivirínu, podobné tým, ktoré sa pozorovali počas gravidity, spájali so zvýšeným rizikom virologického zlyhania, preto je potrebné starostlivo monitorovať vírusovú záťaž (pozri časti 4.6, 5.1 a 5.2). Alebo možno zvážiť prechod na iný režim antiretrovírusovej liečby.

Súbežné podávanie iných liekov

Niektoré lieky sa nemajú súbežne podávať s liekom Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viartis (pozri časti 4.3 a 4.5).

Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viartis sa nemá súbežne podávať s inými antiretrovírusovými liekmi (pozri časť 4.5).

Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris sa nemá súbežne podávať s inými liekmi obsahujúcimi tenofovir-alafenamid, lamivudín, tenofovir-dizoproxil alebo adefovir-dipivoxil (pozri časť 4.5).

Pomocné látky

Tento liek obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, úplného deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie preto nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris je určený na použitie ako kompletný režim na liečbu infekcie HIV-1 a nemá sa súbežne podávať s inými antiretrovírusovými liekmi. Preto informácie týkajúce sa liekových interakcií s inými antiretrovírusovými liekmi nie sú uvedené. Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Emtricitabín

In vitro a klinické farmakokinetické štúdie liekových interakcií ukázali, že možnosť interakcií emtricitabínu s inými liekmi sprostredkovaných CYP je nízka. Súbežné podávanie emtricitabínu s liekmi, ktoré sa vylučujú aktívnou tubulárnou sekréciou, môže zvyšovať koncentrácie emtricitabínu a/alebo súbežne podávaného lieku.

Lieky, ktoré znižujú renálnu funkciu, môžu zvyšovať koncentrácie emtricitabínu.

Rilpivirín

Rilpivirín sa primárne metabolizuje prostredníctvom CYP3A. Lieky, ktoré indukujú alebo inhibujú CYP3A, môžu teda ovplyvniť klírens rilpivirínu (pozri časť 5.2). Rilpivirín inhibuje P-glykoproteín (P-gp) *in vitro* (inhibičná koncentrácia 50 % [IC₅₀] je 9,2 µM). V klinickej štúdii rilpivirín významne neovplyvnil farmakokinetiku digoxínu. Navyše, v klinickej štúdii liekových interakcií s tenofovir-alafenamidom, ktorý je citlivejší na inhibíciu intestinálneho P-gp, rilpivirín neovplyvnil expozície tenofovir-alafenamidom, ak sa podávali súbežne, čo poukazuje na to, že rilpivirín nie je inhibítorom P-gp *in vivo*.

Rilpivirín je *in vitro* inhibítor transportéra MATE-2K s hodnotou IC₅₀ < 2,7 nM. Klinické dôsledky týchto nálezov nie sú momentálne známe.

Tenofovir-alafenamid

Tenofovir-alafenamid sa transportuje prostredníctvom P-gp a proteínu rezistencie rakoviny prsníka (BCRP). Lieky, ktoré ovplyvňujú aktivitu P-gp a BCRP, môžu spôsobiť zmeny absorpcie tenofovir-alafenamidu (pozri tabuľku 1). U liekov, ktoré indukujú aktivitu P-gp (napr. rifampicín, rifabutín, karbamazepín, fenobarbitál), sa očakáva zníženie absorpcie tenofovir-alafenamidu, následkom čoho je zníženie plazmatickej koncentrácie tenofovir-alafenamidu, čo môže viesť k strate terapeutického účinku lieku Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris a k vzniku rezistencie. Pri súbežnom podávaní lieku Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris s inými liekmi, ktoré inhibujú P-gp a aktivitu BCRP (napr. ketokonazol, flukonazol, itrakonazol, pozakonazol, vorikonazol, ciklosporín), sa očakáva zvýšenie absorpcie a plazmatickej koncentrácie tenofovir-alafenamidu. Na základe údajov zo štúdie *in vitro* sa pri súbežnom podávaní tenofovir-alafenamidu a inhibítorov xantínoxidázy (napr. febuxostatu) neočakáva zvýšenie systémovej expozície tenofoviru *in vivo*.

Tenofovir-alafenamid nie je inhibítorom CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ani CYP2D6 *in vitro*. Tenofovir-alafenamid nie je *in vivo* inhibítorom ani induktorom CYP3A. Tenofovir-alafenamid je substrátom organického aniónového transportného polypeptidu (*organic anion transporting polypeptide*, OATP) 1B1 a OATP1B3 *in vitro*. Distribúciu tenofovir-alafenamidu v tele môže ovplyvniť aktivita OATP1B1 a OATP1B3.

Súbežné používanie je kontraindikované

Zistilo sa, že súbežné podávanie lieku Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris a liekov, ktoré indukujú CYP3A, znižuje plazmatické koncentrácie rilpivirínu, čo by potenciálne mohlo viesť k strate virologickej odpovede na liek Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris (pozri časť 4.3) a vzniku možnej rezistencie na rilpivirín a skupinu NNRTI.

Zistilo sa, že súbežné podávanie lieku Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris a inhibítorov protónovej pumpy znižuje plazmatické koncentrácie rilpivirínu (v dôsledku zvýšenia pH v žalúdku), čo by potenciálne mohlo viesť k strate virologickej odpovede na liek Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris (pozri časť 4.3) a možnej rezistencii na rilpivirín a skupinu NNRTI.

Súbežné používanie, pri ktorom sa odporúča opatrnosť

Inhibítory enzýmov CYP

Pri súbežnom podávaní lieku Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris s liekmi, ktoré inhibujú aktivitu enzýmu CYP3A, sa pozorovalo zvýšenie plazmatických koncentrácií rilpivirínu.

Lieky predlžujúce interval QT

Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris sa má používať opatrne, ak sa používa súbežne s liekmi so známym rizikom *Torsade de Pointes* (pozri časť 4.4).

Iné interakcie

Tenofovir-alafenamid nie je inhibítorom ľudskej uridíndifosfát-glukuronozyltransferázy (*uridine diphosphate glucuronosyltransferase*, UGT) 1A1 *in vitro*. Nie je známe, či sú emtricitabín alebo tenofovir-alafenamid inhibítormi iných UGT enzýmov. Emtricitabín neinhiboval glukuronidačnú reakciu nešpecifického substrátu UGT *in vitro*.

Interakcie medzi emtricitabínom/rilpivirínom/tenofovir-alafenamidom a možnými súbežne podávanými liekmi sú uvedené v tabuľke 1 nižšie (nárast je označený ako „↑“, pokles ako „↓“, žiadna zmena ako „↔“).

Tabuľka 1: Interakcia medzi emtricitabínom/rilpivirínom/tenofovir-alafenamidom a jeho jednotlivými zložkami a inými liekmi

Liek podľa terapeutického oblasti	Účinky na hladiny lieku. Priemerná percentuálna zmena AUC, C _{max} , C _{min}	Odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania s emtricitabínom/rilpivirínom/tenofovir- alafenamidom
ANTIINFECTÍVA		
Antimykotiká		
Ketokonazol (400 mg jedenkrát denne)/rilpivirín ¹	ketokonazol AUC: ↓ 24 % C _{min} : ↓ 66 % C _{max} : ↔ rilpivirín: AUC: ↑ 49 % C _{min} : ↑ 76 % C _{max} : ↑ 30 %	Súbežné podávanie sa neodporúča.

Liek podľa terapeutickej oblasti	Účinky na hladiny lieku. Priemerná percentuálna zmena AUC, C _{max} , C _{min}	Odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania s emtricitabínom/rilpivirínom/tenofovir- alafenamidom
	inhibícia enzýmov CYP3A <i>Očakávajú sa:</i> tenofovir-ala fenamid: AUC: ↑ C_{max}: ↑ inhibícia P-gp Interakcia s tenofovir- ala fenamidom sa neskúmala. Očakáva sa, že súbežné podávanie s ketokonazolom zvýši plazmatické koncentrácie tenofovir-ala fenamidu (inhibícia P-gp).	
Flukonazol Itrakonazol Posakonazol Vorikonazol	Interakcia so žiadnou zložkou emtricitabínu/rilpivirínu/tenofovir- ala fenamidu sa neskúmala. Očakáva sa, že súbežné podávanie s týmito antimykotikami zvýši plazmatické koncentrácie rilpivirínu (inhibícia CYP3A) a tenofovir-ala fenamidu (inhibícia P-gp).	Súbežné podávanie sa neodporúča.
Antimykobakteriálne lieky		
Rifampicín/rilpivirín	rifampicín AUC: ↔ C_{min}: N/A C_{max}: ↔ 25-desa cetyl-rifampicín: AUC: ↓ 9 % C_{min}: N/A C_{max}: ↔ rilpivirín: AUC: ↓ 80 % C_{min}: ↓ 89 % C_{max}: ↓ 69 % indukcia CYP3A <i>Očakávajú sa:</i> tenofovir-ala fenamid: AUC: ↓ C_{max}: ↓ indukcia P-gp Interakcia s tenofovir- ala fenamidom sa neskúmala. Súbežné podávanie pravdepodobne spôsobí významné zníženia plazmatických koncentrácií tenofovir-ala fenamidu (indukcia P- gp).	Súbežné podávanie je kontraindikované.

Liek podľa terapeutick ^{ej} oblasti	Účinky na hladiny lieku. Priemerná percentuálna zmena AUC, C _{max} , C _{min}	Odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania s emtricitabínom/rilpivirínom/tenofovir- alafenamidom
Rifapentín	Interakcia so žiadnou zložkou emtricitabínu/rilpivirínu/tenofovir-alafenamidu sa neskúmala. Súbežné podávanie pravdepodobne spôsobí významné zníženia plazmatických koncentrácií rilpivirínu (indukcia CYP3A) a tenofovir-alafenamidu (indukcia P-gp).	Súbežné podávanie je kontraindikované.
Rifabutín (300 mg jedenkrát denne)/rilpivirín ¹	rifabutín: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ 25-O-desacetyl-rifabutín AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ rilpivirín: AUC: ↓ 42 % C _{min} : ↓ 48 % C _{max} : ↓ 31 % indukcia enzýmov CYP3A	Súbežné podávanie je kontraindikované.
Rifabutín (300 mg jedenkrát denne)/rilpivirín	Očakávajú sa: tenofovir-alafenamid: AUC: ↓ C _{max} : ↓ indukcia P-gp Interakcia s tenofovir-alafenamidom sa neskúmala. Súbežné podávanie pravdepodobne spôsobí významné zníženia plazmatických koncentrácií tenofovir-alafenamidu (indukcia P-gp).	
Makrolidové antibiotiká		
Klaritromycín Erytromycín	Interakcia so žiadnou zložkou emtricitabínu/rilpivirínu/tenofovir-alafenamidu sa neskúmala. Kombinácia emtricitabínu/rilpivirínu/tenofovir-alafenamidu s týmito makrolidovými antibiotikami môže spôsobiť zvýšenie plazmatických koncentrácií rilpivirínu (inhibícia CYP3A) a tenofovir-alafenamidu (inhibícia P-gp).	Súbežné podávanie sa neodporúča.

Liek podľa terapeutického oblasti	Účinky na hladiny lieku. Priemerná percentuálna zmena AUC, C _{max} , C _{min}	Odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania s emtricitabínom/rilpivirínom/tenofovir- alafenamidom
Antivírusové lieky		
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg jedenkrát denne)/ rilpivirín	ledipasvir: AUC: ↑ 2 % C_{min}: ↑ 2 % C_{max}: ↑ 1 % sofosbuvir: AUC: ↑ 5 % C_{max}: ↓ 4 % GS-331007, metabolit sofosbuviru: AUC: ↑ 8 % C_{min}: ↑ 10 % C_{max}: ↑ 8 % rilpivirín: AUC: ↓ 5 % C_{min}: ↓ 7 % C_{max}: ↓ 3 %	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg jedenkrát denne)/ tenofovir-alafenamid	Tenofovir-alafenamid: AUC: ↑ 32 % C _{max} : ↑ 3 %	
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg jedenkrát denne)/ rilpivirín ²	sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007, metabolit sofosbuviru: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ velpatasvir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ rilpivirín: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg + 100 mg jedenkrát denne) ³ / emtricitabín/rilpivirín/tenofovir- alafenamid (200 mg/25 mg/25 mg jedenkrát denne)	sofosbuvir: AUC: ↔ C_{min}: N/A C_{max}: ↔ GS-331007, metabolit sofosbuviru: AUC: ↔ C_{min}: N/A C_{max}: ↔ velpatasvir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Liek podľa terapeutickkej oblasti	Účinky na hladiny lieku. Priemerná percentuálna zmena AUC, C _{max} , C _{min}	Odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania s emtricitabínom/rilpivirínom/tenofovir- alafenamidom
	voxilaprevir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ emtricitabín: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ rilpivirín: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ tenofovir-alafenamid: AUC: ↑ 52 % C _{min} : N/A C _{max} : ↑ 32 %	
Sofosbuvir (400 mg jedenkrát denne)/rilpivirín (25 mg jedenkrát denne)	sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 21 % GS-331007, metabolit sofosbuviru: AUC: ↔ C _{max} : ↔ rilpivirín: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
ANTIKONVULZÍVA		
Karbamazepín Oxkarbazepín Fenobarbitál Fenytoín	Interakcia so žiadnou zložkou emtricitabínu/rilpivirínu/tenofovir-alafenamidu sa neskúmala. Súbežné podávanie môže spôsobiť významné zníženia plazmatických koncentrácií rilpivirínu (indukcia CYP3A) a tenofovir-alafenamidu (indukcia P-gp).	Súbežné podávanie je kontraindikované.
GLUKOKORTIKOIDY		
Dexametazón (podávaný systémovo, s výnimkou použitia jednorazovej dávky)	Interakcia so žiadnou zložkou emtricitabínu/rilpivirínu/tenofovir-alafenamidu sa neskúmala. Očakávajú sa od dávky závislé významné zníženia plazmatických koncentrácií rilpivirínu (indukcia CYP3A).	Súbežné podávanie je kontraindikované.

Liek podľa terapeutickej oblasti	Účinky na hladiny lieku. Priemerná percentuálna zmena AUC, C _{max} , C _{min}	Odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania s emtricitabínom/rilpivirínom/tenofovir- alafenamidom
INHIBÍTOREY PROTÓNOVEJ PUMPY		
Omeprazol (20 mg jedenkrát denne)/rilpivirín ¹	omeprazol: AUC: ↓ 14 % C _{min} : N/A C _{max} : ↓ 14 % rilpivirín: AUC: ↓ 40 % C _{min} : ↓ 33 % C _{max} : ↓ 40 % znížená absorpcia, zvýšenie pH v žalúdku	Súbežné podávanie je kontraindikované.
Lanzoprazol Rabeprazol Pantoprazol Ezomeprazol Dexlanzaprazol	Interakcia so žiadnou zložkou emtricitabínu/rilpivirínu/tenofovir-alafenamidu sa neskúmala. Očakávajú sa významné zníženia plazmatických koncentrácií rilpivirínu (znížená absorpcia, zvýšenie pH v žalúdku).	Súbežné podávanie je kontraindikované.
RASTLINNÉ LIEKY		
Ľubovník bodkovaný (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interakcia so žiadnou zložkou emtricitabínu/rilpivirínu/tenofovir-alafenamidu sa neskúmala. Súbežné podávanie môže spôsobiť významné zníženia plazmatických koncentrácií rilpivirínu (indukcia CYP3A) a tenofovir-alafenamidu (indukcia P-gp).	Súbežné podávanie je kontraindikované.
ANTAGONISTY H₂-RECEPTORA		
Famotidín (40 mg jednorazová dávka užitá 12 hodín pred rilpivirínom)/rilpivirín ¹	rilpivirín: AUC: ↓ 9 % C _{min} : N/A C _{max} : ↔	Majú sa použiť iba antagonisy H ₂ -receptora, ktoré možno dávkovať jedenkrát denne. Má sa použiť prísny dávkovací režim, antagonistu H ₂ -receptora sa má užiť najmenej 12 hodín pred užitím alebo najmenej 4 hodiny po užití lieku Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris.
Famotidín (40 mg jednorazová dávka užitá 2 hodiny pred rilpivirínom)/rilpivirín ¹	rilpivirín: AUC: ↓ 76 % C _{min} : N/A C _{max} : ↓ 85 % znížená absorpcia, zvýšenie pH v žalúdku	
Famotidín (40 mg jednorazová dávka užitá 4 hodiny po rilpiviríne)/rilpivirín ¹	rilpivirín: AUC: ↑ 13 % C _{min} : N/A C _{max} : ↑ 21 %	
Cimetidín Nizatidín Ranitidín	Interakcia so žiadnou zložkou emtricitabínu/rilpivirínu/tenofovir-alafenamidu sa neskúmala. Súbežné podávanie môže spôsobiť významné zníženia plazmatických koncentrácií rilpivirínu (znížená absorpcia, zvýšenie pH v žalúdku).	

Liek podľa terapeutickkej oblasti	Účinky na hladiny lieku. Priemerná percentuálna zmena AUC, C _{max} , C _{min}	Odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania s emtricitabínom/rilpivirínom/tenofovir- alafenamidom
ANTACIDÁ		
Antacidá (napr. hydroxid hlinitý a lebo hydroxid horečnatý, uhličitan vápenatý)	Interakcia so žiadnou zložkou emtricitabínu/rilpivirínu/tenofovir- alafenamidu sa neskúmala. Súbežné podávanie môže spôsobiť významné zníženia plazmatických koncentrácií rilpivirínu (znížená absorpcia, zvýšenie pH v žalúdku).	Antacidá sa majú podávať buď len najmenej 2 hodiny pred užitím lieku Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris, alebo najmenej 4 hodiny po jeho užití.
PERORÁLNE KONTRACEPTIVA		
Etinylestradiol (0,035 mg jedenkrát denne)/rilpivirín	etinylestradiol: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↑ 17 %	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
Noretindrón (1 mg jedenkrát denne)/rilpivirín	noretindrón: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ rilpivirín: AUC: ↔* C _{min} : ↔* C _{max} : ↔* *na základe kontrol anamnézy	
Norgestimát (0,180/0,215/0,250 mg jedenkrát denne)/etinylestradiol (0,025 mg jedenkrát denne)/emtricitabín/tenofovir- alafenamid (200/25 mg jedenkrát denne)	norelgestromín: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ norgestrel: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ etinylestradiol: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Liek podľa terapeutick ^{ej} oblasti	Účinky na hladiny lieku. Priemerná percentuálna zmena AUC, C _{max} , C _{min}	Odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania s emtricitabínom/rilpivirínom/tenofovir- alafenamidom
NARKOTICKÉ ANALGETIKÁ		
Metadón (60 – 100 mg jedenkrát denne, individuálna dávka)/rilpivirín	R(-) metadón: AUC: ↓ 16 % C _{min} : ↓ 22 % C _{max} : ↓ 14 % S(+) metadón: AUC: ↓ 16 % C _{min} : ↓ 21 % C _{max} : ↓ 13 % rilpivirín: AUC: ↔* C _{min} : ↔* C _{max} : ↔* *na základe kontrol anamnézy	Nie je potrebná žiadna úprava dávky. Odporúča sa klinické sledovanie, pretože u niektorých pacientov môže byť potrebná úprava udržiavacej liečby metadónom.
ANALGETIKÁ		
Paracetamol (500 mg jednorazová dávka)/rilpivirín ¹	paracetamol: AUC: ↔ C _{min} : N/A C _{max} : ↔ rilpivirín: AUC: ↔ C _{min} : ↑ 26 % C _{max} : ↔	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
ANTIARYTMIKÁ		
Digoxín/rilpivirín	digoxín: AUC: ↔ C _{min} : N/A C _{max} : ↔	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
ANTIKOAGULANCIA		
Dabigatranetexilát	Interakcia so žiadnou zložkou emtricitabínu/rilpivirínu/tenofovir-alafenamidu sa neskúmala. Nemožno vylúčiť riziko zvýšenia plazmatických koncentrácií dabigatranu (inhibícia intestinálneho P-gp).	Súbežné podávanie treba používať opatrne.
IMUNOSUPRESIVA		
Cyklosporín	Interakcia so žiadnou zložkou emtricitabínu/rilpivirínu/tenofovir-alafenamidu sa neskúmala. Očakáva sa, že súbežné podávanie cyklosporínu zvýši plazmatické koncentrácie rilpivirínu (inhibícia CYP3A) a tenofovir-alafenamidu (inhibícia P-gp).	Súbežné podávanie sa neodporúča.
ANTIDIABETIKÁ		
Metformín (850 mg jednorazová dávka)/rilpivirín	metformín: AUC: ↔ C _{min} : N/A C _{max} : ↔	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Liek podľa terapeutick ^{ej} oblasti	Účinky na hladiny lieku. Priemerná percentuálna zmena AUC, C _{max} , C _{min}	Odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania s emtricitabínom/rilpivirínom/tenofovir- alafenamidom
INHIBÍTORE HMG CO-A REDUKTÁZY		
Atorvastatín (40 mg jedenkrát denne)/rilpivirín ¹	atorvastatín AUC: ↔ C _{min} : ↓ 15 % C _{max} : ↑ 35 % rilpivirín: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↓ 9 %	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
INHIBÍTORE FOSFODIESTERÁZY TYPU 5 (PDE-5)		
Sildenafil (50 mg jednorazová dávka)/rilpivirín ¹	sildenafil AUC: ↔ C _{min} : N/A C _{max} : ↔ rilpivirín: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
Vardenafil Tadalafil	Interakcia so žiadnou zložkou emtricitabínu/rilpivirínu/tenofovir- alafenamidu sa neskúmala. Toto sú lieky z rovnakej triedy, kde možno predpokladať podobné interakcie.	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
HYPNOTIKA/SEDATIVA		
Midazolam (2,5 mg perorálne, jednorazová dávka)/tenofovir- alafenamid	midazolam: AUC: ↑ 12 % C _{min} : N/A C _{max} : ↑ 2 %	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
Midazolam (1 mg intravenózne, jednorazová dávka)/tenofovir- alafenamid	midazolam: AUC: ↑ 8 % C _{min} : N/A C _{max} : ↓ 1 %	

N/A = neaplikovateľné

- 1 Táto štúdia interakcií sa uskutočnila s vyššou dávkou než je odporúčaná dávka rilpivirínium-chloridu na vyhodnotenie maximálneho účinku súbežne podávaného lieku. Odporúčanie ohľadom dávkovania platí pre odporúčanú dávku rilpivirínu 25 mg jedenkrát denne.
- 2 Štúdia sa vykonala s kombinovanou tabletou emtricitabínu/rilpivirínu/tenofovir-dizoproxilfumarátu v pevnej dávke.
- 3 Štúdia vykonaná s dodatočným voxilaprevirom v dávke 100 mg na dosiahnutie expozícií voxilapreviru očakávaných u pacientov infikovaných vírusom HCV.

Štúdie vykonané s inými liekmi

Na základe štúdií liekových interakcií vykonaných so zložkami lieku Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris sa neočakávajú žiadne klinicky významné liekové interakcie, ak sa Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris kombinuje s nasledovnými liekmi: buprenorfín, naloxón a norbuprenorfín.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v reprodukčnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

Používanie lieku Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris má sprevádzať používanie účinnej antikoncepcie.

Gravidita

U gravidných žien sa neuskutočnili žiadne adekvátne a dobre kontrolované štúdie s liekom Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris ani s jeho zložkami.

K dispozícii je obmedzené množstvo údajov (menej ako 300 výsledkov gravidít) o použití tenofovir-alafenamidu u gravidných žien. Malé množstvo údajov u gravidných žien (300 až 1 000 ukončených gravidít) nepoukazuje na malformácie alebo fetálnu/neonatálnu toxicitu rilpivirínu (pozri časti 4.4, 5.1 a 5.2). Počas gravidity sa pozorovali nižšie expozície rilpivirínu, preto je potrebné starostlivo sledovať vírusovú záťaž. Veľké množstvo údajov u gravidných žien (viac ako 1 000 ukončených gravidít) nepoukazuje na malformácie ani fetálnu/neonatálnu toxicitu emtricitabínu.

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3) súvisiacej so zložkami lieku Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris.

Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris sa má užívať počas gravidity, iba ak potenciálny prínos odôvodňuje potenciálne riziko pre plod.

Dojčenie

Emtricitabín sa vylučuje do ľudského mlieka. Nie je známe, či sa rilpivirín alebo tenofovir-alafenamid vylučujú do ľudského mlieka. V štúdiách na zvieratách sa ukázalo, že tenofovir sa vylučuje do materského mlieka. Rilpivirín sa vylučuje do mlieka potkanov.

Nie sú dostatočné informácie o účinkoch všetkých zložiek lieku Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris u novorodencov/dojčiat.

Vzhľadom na možné nežiaduce reakcie u dojčených detí je potrebné ženy poučiť, aby nedojčili, ak užívajú Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris.

Aby sa zabránilo prenosu HIV na dojčatá, odporúča sa, aby ženy infikované HIV svoje deti nedojčili.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinku lieku Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris u ľudí. Štúdie na zvieratách nepreukázali škodlivé účinky emtricitabínu, rilpivirínium-chloridu alebo tenofovir-alafenamid na fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris môže mať malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti musia byť informovaní, že počas liečby zložkami lieku Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris boli hlásené únava, závraty a ospalosť (pozri časť 4.8). To sa má zohľadniť pri hodnotení schopnosti pacienta viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie v klinických štúdiách u predtým neliečených pacientov dostávajúcich emtricitabín + tenofovir-alafenamid v kombinácii s elvitegravírom + kobicistátom boli nevoľnosť (11 %), hnačka (7 %) a bolesť hlavy (6 %). Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie v klinických štúdiách u predtým neliečených pacientov dostávajúcich rilpivirínium-chlorid v kombinácii s emtricitabínom + tenofovir-dizoproxilfumarátom boli nevoľnosť (9 %), závraty (8 %), abnormálne sny (8 %), bolesť hlavy (6 %), hnačka (5 %) a nespavosť (5 %).

Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií

Hodnotenie nežiaducich reakcií sa zakladá na údajoch o bezpečnosti získaných v rámci všetkých štúdií 2. a 3. fázy, v ktorých dostávali pacienti emtricitabín + tenofovir-alafenamid podávaný s elvitegravírom + kobicistátom vo forme kombinovanej tablety s pevnou dávkou, súhrnných údajoch z kontrolovaných štúdií TMC278-C209 a TMC278-C215 s pacientmi, ktorí dostávali rilpivirín v dávke 25 mg jedenkrát denne v kombinácii s ďalšími antiretrovírusovými liekmi; s pacientmi, ktorí dostávali liek Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris v štúdiách GS-US-366-1216 a GS-US-366-1160 a zo skúseností po uvedení na trh.

Nežiaduce reakcie v tabuľke 2 sú uvedené podľa triedy orgánového systému a najvyššej pozorovanej frekvencie. Frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) alebo menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$).

Tabuľka 2: Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Frekvencia	Nežiaduca reakcia
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>	
Časté:	znížený počet bielych krviniek ¹ , znížený hemoglobín ¹ , znížený počet krvných doštičiek ¹
Menej časté:	anémia ²
<i>Poruchy imunitného systému</i>	
Menej časté:	syndróm reaktívacie imunitného systému ¹
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>	
Veľmi časté:	zvýšený celkový cholesterol (nalačno) ¹ , zvýšený LDL-cholesterol (nalačno) ¹
Časté:	znížená chuť do jedla ¹ , zvýšené triglyceridy (nalačno) ¹
<i>Psychické poruchy</i>	
Veľmi časté:	nespavosť ¹
Časté:	depresia ¹ , abnormálne sny ^{1,3} , poruchy spánku ¹ , depresívna nálada ¹
<i>Poruchy nervového systému</i>	
Veľmi časté:	bolesť hlavy ^{1,3} , závraty ^{1,3}
Časté:	ospalosť ¹
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	
Veľmi časté:	nevoľnosť ^{1,3} , zvýšená pankreatická amyláza ¹
Časté:	bolesť brucha ^{1,3} , vracanie ^{1,3} , zvýšená lipáza ¹ , nepríjemný pocit v bruchu ¹ , sucho v ústach ¹ , flatulencia ³ , hnačka ³
Menej časté:	dyspepsia ³
<i>Poruchy pečene a žľazových ciest</i>	
Veľmi časté:	zvýšené aminotransferázy (AST a/alebo ALT) ¹
Časté:	zvýšený bilirubín ¹
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>	
Časté:	vyrážka ^{1,3}
Menej časté:	závažné kožné reakcie so systémovými príznakmi ⁴ , angioedém ^{5,6} , pruritus ³ , urtikária ⁶
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>	
Menej časté:	artralgia ³
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	
Časté:	únavu ^{1,3}

1 Nežiaduce reakcie identifikované v klinických štúdiách s rilpivirínom.

2 Táto nežiaduca reakcia sa v štúdiách 3. fázy pri podávaní emtricitabínu + tenofovir-alafenamidu v kombinácii s elvitegravírom + kobicistátom alebo v štúdiách 3. fázy s emtricitabínom/rilpivirínom/tenofovir-alafenamidom nepozorovala, no bola identifikovaná v klinických štúdiách alebo po uvedení emtricitabínu na trh pri jeho použití s inými antiretrovírusovými liekmi.

3 Nežiaduce reakcie identifikované v klinických štúdiách s liekmi obsahujúcimi emtricitabín + tenofovir-alafenamid.

4 Nežiaduce reakcie identifikované počas sledovania po uvedení emtricitabínu/rilpivirínu/tenofovir-dizoproxilfumarátu na trh.

5 Nežiaduca reakcia identifikovaná počas dohľadu po uvedení liekov obsahujúcich emtricitabín na trh.

6 Nežiaduca reakcia identifikovaná počas dohľadu po uvedení liekov obsahujúcich tenofovir-alafenamid na trh.

Laboratórne abnormality

Zmeny sérového kreatinínu v režimoch s obsahom rilpivirínu

Súhrnné údaje zo štúdií TMC278-C209 a TMC278-C215 3. fázy s predtým neliečenými pacientmi tiež ukazujú, že dochádzalo k zvýšeniu sérového kreatinínu a zníženiu odhadovanej rýchlosti glomerulárnej filtrácie (*estimated glomerular filtration rate*, eGFR) počas 96 týždňov liečby rilpivirínom. Väčšina z týchto zvýšení kreatinínu a znížení eGFR sa vyskytla v priebehu prvých štyroch týždňov liečby. Počas 96 týždňov liečby rilpivirínom sa pozorovali priemerné zmeny 0,1 mg/dl (rozsah: -0,3 mg/dl až 0,6 mg/dl) pre kreatinín a -13,3 ml/min/1,73 m² (rozsah: -63,7 ml/min/1,73 m² až 40,1 ml/min/1,73 m²) pre eGFR. U pacientov, ktorí vstúpili do štúdie s ľahkou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek, sa pozorovalo podobné zvýšenie sérového kreatinínu ako u pacientov s normálnou funkciou obličiek. Tieto zvýšenia neodrážajú zmenu aktuálnej rýchlosti glomerulárnej filtrácie (GFR).

Zmeny v laboratórnych testoch lipidov

V štúdiách s predtým neliečenými pacientmi užívajúcimi emtricitabín + tenofovir-alafenamid (FTC + TAF) alebo emtricitabín + tenofovir-dizoproxilfumarát (FTC + TDF) podávanými s elvitegravírom + kobicistátom v kombinovanej tablete s pevnou dávkou sa v 144. týždni v oboch liečených skupinách pozorovali zvýšenia lipidových parametrov celkového cholesterolu, priameho cholesterolu v lipoproteínoch s nízkou hustotou (LDL) a v lipoproteínoch s vysokou hustotou (HDL) a triglyceridov nalačno oproti počiatočnej hodnote. Medián zvýšenia oproti počiatočnej hodnote týchto parametrov bol väčší u pacientov liečených liekmi FTC + TAF v porovnaní s pacientmi liečenými liekmi FTC + TDF ($p < 0,001$ rozdiel medzi liečenými skupinami v celkovom cholesterolu, priamom LDL-cholesterolu a HDL-cholesterolu a triglyceridoch nalačno). Medián (Q1, Q3) zmeny oproti počiatočnej hodnote v pomere celkového cholesterolu k HDL-cholesterolu v 144. týždni bol 0,2 (-0,3; 0,7) u pacientov s FTC + TAF a 0,1 (-0,4; 0,6) u pacientov s FTC + TDF ($p = 0,006$ rozdiel medzi liečenými skupinami).

Prechod z režimu na báze TDF na liek Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris môže viesť k miernemu zvýšeniu lipidových parametrov. V štúdii zahŕňajúcej pacientov s virologickou supresiou, ktorí prešli z kombinácie FTC/RPV/TDF na emtricitabín/rilpivirín/tenofovir-alafenamid (štúdia GS-US-366-1216), sa pozorovalo v skupine užívajúcej emtricitabín/rilpivirín/tenofovir-alafenamid zvýšenie hodnôt celkového cholesterolu, priameho LDL cholesterolu, HDL cholesterolu a triglyceridov nalačno oproti počiatočnej hodnote a v 96. týždni sa v žiadnej skupine nepozorovali klinicky významné zmeny v stredných hodnotách celkového cholesterolu v pomere k HDL cholesterolu nalačno oproti počiatočnej hodnote. V štúdii zahŕňajúcej pacientov s virologickou supresiou, ktorí prešli z kombinácie EFV/FTC/TDF na emtricitabín/rilpivirín/tenofovir-alafenamid (štúdia GS-US-366-1160), sa pozorovalo v skupine užívajúcej emtricitabín/rilpivirín/tenofovir-alafenamid zníženie hodnôt celkového cholesterolu a HDL cholesterolu nalačno oproti počiatočnej hodnote; v 96. týždni sa v žiadnej skupine nepozorovali klinicky významné zmeny v stredných hodnotách celkového cholesterolu v pomere k HDL cholesterolu, priameho LDL cholesterolu alebo triglyceridov nalačno oproti počiatočnej hodnote.

Kortizol

V súhrnných štúdiách TMC278-C209 a TMC278-C215 3. fázy s predtým neliečenými pacientmi bola celková priemerná zmena v 96. týždni oproti počiatočným hladinám bazálneho kortizolu -19,1 (-30,85; -7,37) nmol/l v skupine s rilpivirínom a -0,6 (-13,29; 12,17) nmol/l v skupine s efavirenzom. V 96. týždni bola priemerná zmena oproti počiatočným hladinám kortizolu stimulovaného ACTH nižšia v skupine s rilpivirínom (+18,4 ± 8,36 nmol/l) ako v skupine s efavirenzom (+54,1 ± 7,24 nmol/l). Priemerné hodnoty bazálneho kortizolu aj kortizolu stimulovaného ACTH boli v skupine s rilpivirínom v 96. týždni v rámci normálneho rozsahu. Tieto zmeny bezpečnostných parametrov týkajúcich sa nadobličiek neboli klinicky významné. Nepozorovali sa žiadne klinické prejavy ani príznaky naznačujúce dysfunkciu nadobličiek alebo gonád u dospelých.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Metabolické parametre

Počas antiretrovírusovej liečby sa môže zvýšiť telesná hmotnosť a hladiny lipidov a glukózy v krvi (pozri časť 4.4).

Syndróm imunitnej reaktívácie

U pacientov infikovaných HIV s ťažkou imunodeficienciou môže v čase začatia CART vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne infekcie. Bol hlásený aj výskyt autoimunitných porúch (ako je Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída), hlásený čas do ich nástupu je však variabilnejší a tieto účinky sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby (pozri časť 4.4).

Osteonekróza

Boli hlásené prípady osteonekrózy, najmä u pacientov so všeobecne uznávanými rizikovými faktormi, pokročilým HIV ochorením alebo dlhodobou expozíciou CART. Frekvencia osteonekrózy nie je známa (pozri časť 4.4).

Závažné kožné reakcie

Počas sledovania po uvedení emtricitabínu/rilpivirínu/tenofovir-dizoproxilfumarátom na trh sa hlásili závažné kožné reakcie so systémovými príznakmi, ktoré zahŕňajú vyrážky sprevádzané horúčkou, pľuzgier, zápal spojoviek, angioedém, zvýšené hodnoty testov funkcie pečene a/alebo eozinofíliu.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť emtricitabínu + tenofovir-alafenamidu sa hodnotila počas 48 týždňov v otvorenej klinickej štúdií (GS-US-292-0106), v ktorej 50 HIV-1 infikovaných predtým neliečených pediatrických pacientov vo veku od 12 do < 18 rokov dostalo emtricitabín + tenofovir-alafenamid v kombinácii s elvitegravírom + kobicistátom vo forme kombinovanej tablety s pevnou dávkou. V tejto štúdií bol bezpečnostný profil u dospievajúcich pacientov podobný ako u dospelých (pozri časť 5.1).

Hodnotenie bezpečnosti rilpivirínu sa zakladá na analýze údajov zo 48 týždňovej otvorenej štúdie (TMC278-C213) s jednou skupinou s 36 dospievajúcimi pacientmi vo veku od 12 do < 18 rokov a s hmotnosťou najmenej 32 kg. Žiaden pacient neprerušil liečbu rilpivirínom z dôvodu nežiaducich reakcií. Neboli zistené žiadne nové nežiaduce reakcie v porovnaní s tými, ktoré boli pozorované u dospelých. Väčšina nežiaducich reakcií bola 1. alebo 2. stupňa. Nežiaduce reakcie (všetky stupne) s frekvenciou veľmi časté boli bolesť hlavy, depresia, somnolencia a nauzea. Nehlásili sa žiadne abnormality laboratórnych výsledkov pre AST/ALT 3 – 4. stupňa a nehlásili sa ani nežiaduce reakcie zvýšenej transaminázy 3 – 4. stupňa (pozri časť 5.1).

Iné osobitné populácie

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Bezpečnosť emtricitabínu + tenofovir-alafenamidu sa hodnotila počas 144 týždňov v otvorenej klinickej štúdií (GS-US-292-0112), v ktorej 248 HIV-1 infikovaných predtým neliečených pacientov (n = 6) alebo pacientov s virologickou supresiou (n = 242) s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie podľa Cockcroftovej-Gaultovej metódy [eGFR_{CG}]: 30 – 69 ml/min) dostalo emtricitabín + tenofovir-alafenamid v kombinácii s elvitegravírom + kobicistátom vo forme kombinovanej tablety s pevnou dávkou. Bezpečnostný profil pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek bol podobný ako u pacientov s normálnou funkciou obličiek (pozri časť 5.1).

Bezpečnosť emtricitabínu a tenofovir-alafenamidu sa vyhodnocovala počas 48 týždňov v otvorenej klinickej štúdií (GS-US-292-1825) s jedným ramenom, v ktorej 55 pacientov infikovaných HIV-1 s virologickou supresiou s koncovým štádiom ochorenia obličiek (eGFR_{CG} < 15 ml/min) na dlhodobej hemodialýze dostávalo emtricitabín a tenofovir-alafenamid v kombinácii s elvitegravírom a kobicistátom vo forme kombinovanej tablety s pevnou dávkou. Neboli identifikované žiadne nové

problémy v oblasti bezpečnosti u pacientov s koncovým štádiom ochorenia obličiek na dlhodobej hemodialýze, ktorí dostávali emtricitabín a tenofovir-alafenamid v kombinácii s elvitegravírom a kobicistátom vo forme kombinovanej tablety s pevnou dávkou (pozri časť 5.2).

Pacienti súčasne infikovaní vírusom HIV a HBV

Bezpečnosť emtricitabínu + tenofovir-alafenamidu v kombinácii s elvitegravírom a kobicistátom vo forme kombinovanej tablety s pevnou dávkou (elvitegravir/kobicistát/emtricitabín/tenofovir-alafenamid [E/C/F/TAF]) sa hodnotila u 72 pacientov súbežne infikovaných HIV/HBV dostávajúcich liečbu HIV v otvorenej klinickej štúdii (GS-US-292-1249) počas 48 týždňov, v ktorej pacienti prešli z iného režimu antiretrovírusovej liečby (ktorá zahŕňala TDF u 69 zo 72 pacientov) na E/C/F/TAF. Na základe týchto obmedzených údajov bol bezpečnostný profil emtricitabínu + tenofovir-alafenamidu v kombinácii s elvitegravírom a kobicistátom vo forme kombinovanej tablety s pevnou dávkou u pacientov so súbežnou infekciou HIV/HBV podobný ako u pacientov s monoinfekciou HIV-1.

U pacientov súbežne infikovaných vírusom hepatitídy B alebo C dostávajúcich rilpivirín, bola incidencia zvýšenia pečenných enzýmov vyššia než u pacientov liečených rilpivirínom, ktorí neboli súbežne infikovaní vírusom hepatitídy. Farmakokinetická expozícia rilpivirínu u pacientov súbežne infikovaných vírusom hepatitídy bola porovnateľná s expozíciou u pacientov, ktorí neboli zároveň infikovaní vírusom hepatitídy.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Ak dôjde k predávkovaniu, pacient musí byť sledovaný z dôvodu toxicity (pozri časť 4.8) a v prípade potreby sa musí podať štandardná podporná liečba vrátane pozorovania klinického stavu pacienta a sledovania životných funkcií a EKG (interval QT).

Neexistuje žiadne špecifické antidotum pri predávkovaní liekom Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris. Až do 30 % dávky emtricitabínu sa môže odstrániť hemodialýzou. Tenofovir sa účinne odstraňuje hemodialýzou s koeficientom extrakcie približne 54 %. Nie je známe, či emtricitabín alebo tenofovir možno odstrániť peritoneálnou dialýzou. Vzhľadom na to, že rilpivirín sa vo vysokej miere viaže na bielkoviny, nie je pravdepodobné, že bude viesť dialýza k významnému odstráneniu liečiva. Ďalšia liečba sa má riadiť klinickou indikáciou alebo odporúčaniami národného toxikologického centra, ak sú dostupné.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotikum na systémové použitie; antivirotiká na liečbu HIV infekcií, kombinácie, ATC kód: J05AR19

Mechanizmus účinku a farmakodynamické účinky

Emtricitabín je nukleozidový inhibítor reverznej transkriptázy (NRTI) a analóg 2'-deoxycytidínu. Emtricitabín sa fosforyluje celulárnymi enzýmami na emtricitabíntrifosfát. Emtricitabíntrifosfát kompetitívne inhibuje HIV-1 reverznú transkriptázu (RT) a spôsobuje prerušenie reťazca deoxyribonukleovej kyseliny (DNA). Emtricitabín vykazuje aktivitu proti HIV-1, HIV-2 a HBV.

Rilpivirín je diarylpyrimidínový NNRTI vírusu HIV-1. Pôsobenie rilpivirínu je sprostredkované nekompetitívnou inhibíciou RT HIV-1. Rilpivirín neinhibuje ľudské bunkové DNA polymérazu α , β ani mitochondriálnu DNA polymérazu γ .

Tenofovir-alafenamid je nukleotidový inhibítor reverznej transkriptázy (NtRTI) a prekurzor tenofoviru (analog 2'-deoxyadenozínmonofosfátu). Z dôvodu zvýšenej plazmatickej stability a vnútrobunkovej aktivácie cez hydrolýzu prostredníctvom katepsínu A je tenofovir-alafenamid účinnejší než tenofovir-dizoproxilfumarát pri záťaži tenofoviru v mononukleárných bunkách periférnej krvi (*peripheral blood mononuclear cells*, PBMC) (vrátane lymfocytov a iných cieľových buniek HIV) a makrofágoch. Vnútrobunkový tenofovir sa následne fosforyluje na farmakologicky aktívny metabolit tenofovirdifosfát. Tenofovirdifosfát inhibuje HIV RT a spôsobuje prerušenie DNA reťazca. Tenofovir vykazuje aktivitu proti HIV-1, HIV-2 a HBV.

Antivírusová aktivita *in vitro*

Kombinácia emtricitabínu, rilpivirínu a tenofovir-alafenamidu nepôsobila antagonisticky a vykazovala v testoch antivírusovej aktivity synergickú antivírusovú aktivitu medzi sebou v bunkovej kultúre.

Antivírusová aktivita emtricitabínu proti laboratórnym a klinickým izolátom HIV-1 sa hodnotila na lymfoblastoidných bunkových líniiach, bunkovej línii MAGI CCR5 a PBMC. Hodnoty 50 %-nej účinnej koncentrácie (EC₅₀) emtricitabínu boli v rozsahu od 0,0013 do 0,64 µM. Emtricitabín vykazoval antivírusovú aktivitu v bunkovej kultúre proti HIV-1 podtypom A, B, C, D, E, F a G (hodnoty EC₅₀ boli v rozsahu od 0,007 do 0,075 µM) a vykazoval aktivitu proti HIV-2 (hodnoty EC₅₀ boli v rozsahu od 0,007 do 1,5 µM).

Rilpivirín vykazoval aktivitu proti laboratórnym kmeňom divokého typu HIV-1 v akútne infikovanej T-bunkovej línii s mediánom hodnoty EC₅₀ pre HIV-1/IIIB na úrovni 0,73 nM (0,27 ng/ml). Rilpivirín tiež potvrdil antivírusovú aktivitu proti širokému spektru primárnych izolátov HIV-1 skupiny M (podtypy A, B, C, D, F, G, H) s hodnotami EC₅₀ v rozsahu 0,07 až 1,01 nM (0,03 až 0,37 ng/ml), primárnych izolátov skupiny O s hodnotami EC₅₀ v rozsahu 2,88 až 8,45 nM (1,06 až 3,10 ng/ml) a vykazoval obmedzenú aktivitu *in vitro* proti vírusu HIV-2 s hodnotami EC₅₀ v rozsahu 2 510 až 10 830 nM (920 až 3 970 ng/ml).

Antivírusová aktivita tenofovir-alafenamidu proti laboratórnym a klinickým izolátom HIV-1 podtypu B sa hodnotila na lymfoblastoidných bunkových líniiach, PBMC, primárnych monocytových/makrofágových bunkách a v lymfocytoch CD4⁺-T. Hodnoty EC₅₀ tenofovir-alafenamidu boli v rozsahu od 2,0 do 14,7 nM. Tenofovir-alafenamid vykazoval antivírusovú aktivitu v bunkovej kultúre proti všetkým HIV-1 skupinám (M, N, O) vrátane podtypov A, B, C, D, E, F a G (hodnoty EC₅₀ boli v rozsahu od 0,10 do 12,0 nM) a vykazoval aktivitu proti HIV-2 (hodnoty EC₅₀ boli v rozsahu od 0,91 do 2,63 nM).

Rezistencia

Po zvážení všetkých dostupných *in vitro* údajov a údajov získaných u predtým neliečených pacientov môžu aktivitu lieku Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatrix ovplyvniť nasledovné mutácie RT HIV-1 súvisiace s rezistenciou, ak sú prítomné na začiatku liečby: K65R, K70E, K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138Q, E138R, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, M184I, M184V, Y188L, H221Y, F227C, M230I, M230L a kombinácia L100I a K103N.

Nemožno vylúčiť negatívny vplyv mutácií NNRTI iných než tie, ktoré sú uvedené vyššie (napr. mutácie K103N alebo L100I ako jednotlivé mutácie), pretože sa to neskúmalo *in vivo* u dostatočného počtu pacientov.

Tak ako u iných antiretrovírusových liekov, používanie lieku Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatrix má byť usmerňované testovaním rezistencie a/alebo údajmi o rezistencii v anamnéze (pozri časť 4.4).

In vitro

Znížená citlivosť na emtricitabín súvisí s mutáciami M184V/I v HIV-1 RT.

Kmene rezistentné na rilpivirín boli vybrané v bunkovej kultúre začínajúc od vírusu HIV-1 divokého typu rozličného pôvodu a podtypov, ako aj vírusu HIV-1 rezistentného na NNRTI. Najčastejšie pozorované substitúcie aminokyselín, ktoré sa objavili, zahŕňajú: L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C a M230I.

Izoláty HIV-1 so zníženou citlivosťou na tenofovir-alafenamid exprimovali mutáciu K65R v HIV-1 RT. Okrem toho sa prechodne pozorovala mutácia K70E v HIV-1 RT.

U predtým neliečených dospelých pacientov

V súhrnnej analýze zo štúdií GS-US-292-0104 a GS-US-292-0111 3. fázy v 144. týždni s predtým neliečenými pacientmi antiretrovírusovými liekmi, ktorí dostávali elvitegravir/kobicistát/emtricitabín/tenofovir-alafenamid (E/C/F/TAF) sa pozoroval rozvoj jednej alebo viacerých primárnych mutácií spojených s rezistenciou pri izolátoch HIV-1 od 12 z 866 pacientov (1,4 %) liečených E/C/F/TAF. V týchto 12 izolátoch HIV-1 vznikli mutácie M184V/I (n = 11) a K65R/N (n = 2) v RT a T66T/A/I/V (n = 2), E92Q (n = 4), Q148Q/R (n = 1) a N155H (n = 2) v integráze.

V súhrnnej analýze z klinických štúdií TMC278-C209 a TMC278-C215 3. fázy z 96. týždňa s pacientmi dostávajúcimi emtricitabín/tenofovir-dizoproxilfumarát (FTC/TDF) + rilpivirínium-chlorid mali izoláty HIV-1 od 43 pacientov substitúcie aminokyselín spojených s rezistenciou na NNRTI (n = 39) alebo NRTI (n = 41). Mutácie spojené s rezistenciou na NNRTI, ktoré vznikli najčastejšie, boli: V90I, K101E, E138K/Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y a F227C. Prítomnosť mutácií V90I a V189I na začiatku liečby neovplyvnila odpoveď. U päťdesiatichdvoch percent izolátov HIV-1 s rezistenciou v skupine s rilpivirínom vznikli súbežné NNRTI a NRTI mutácie, najčastejšie E138K a M184V. Mutácie spojené s rezistenciou na NRTI, ktoré vznikli počas liečby u 3 alebo viacerých pacientov, boli: K65R, K70E, M184V/I a K219E.

Substitúcie spojené s rezistenciou a/alebo fenotypová rezistencia na rilpivirín vznikli v skupine s rilpivirínom do 96. týždňa u menšieho počtu pacientov s počiatočnou vírusovou záťažou $\leq 100\,000$ kópií/ml (7/288) než u pacientov s počiatočnou vírusovou záťažou $> 100\,000$ kópií/ml (30/262).

U pacientov s virologickou supresiou

Jeden pacient, u ktorého vznikla rezistencia (M184M/I), bol identifikovaný v klinickej štúdii s pacientmi s virologickou supresiou, ktorí boli prestavení z režimu obsahujúceho emtricitabín + tenofovir-dizoproxilfumarát na E/C/F/TAF vo forme kombinovanej tablety (FDC) s pevnou dávkou (GS-US-292-0109, n = 959).

Do 96. týždňa sa u pacientov, ktorí prešli na emtricitabín/rilpivirín/tenofovir-alafenamid z kombinácie emtricitabín/rilpivirín/tenofovir-dizoproxilfumarát (FTC/RPV/TDF) alebo efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxilfumarát (EFV/FTC/TDF) (štúdie GS-US-366-1216 a GS-US-366-1160; n = 754), nezistili žiadne mutácie vyvolané liečbou súvisiace s rezistenciou.

U pacientov súbežne infikovaných HIV a HBV

V klinickej štúdii s pacientmi infikovanými HIV s virologickou supresiou, ktorí boli súbežne infikovaní chronickou hepatitídou B a ktorí dostávali E/C/F/TAF počas 48 týždňov (GS-US-292-1249, n = 72), 2 pacienti vyhoveli kritériám na analýzu rezistencie. U týchto 2 pacientov nebola identifikovaná vo vírusoch HIV-1 ani HBV žiadna substitúcia aminokyselín spojená s rezistenciou na niektorú zo zložiek E/C/F/TAF.

Skrižená rezistencia

Vírusy so substitúciou M184V/I rezistentné na emtricitabín mali skriženú rezistenciu na lamivudín, ale zachovali si citlivosť na didanozín, stavudín, tenofovir a zidovudín.

V súbore 67 rekombinantných laboratórnych kmeňov vírusu HIV-1 s jednou mutáciou súvisiacou s rezistenciou na pozíciách RT spojených s rezistenciou na NNRTI boli K101P a Y181V iba jediné

mutácie súvisiace s rezistenciou spojené so stratou citlivosti na rilpivirín. Samotná substitúcia K103N nevedla k zníženiu citlivosti na rilpivirín, ale kombinácia K103N a L100I viedla k 7-násobne zníženej citlivosti na rilpivirín. V inej štúdii mala substitúcia Y188L za následok 9-násobne zníženú citlivosť na rilpivirín v prípade klinických izolátov a 6-násobne zníženú citlivosť na rilpivirín v prípade pozične špecifických mutácií.

U pacientov dostávajúcich rilpivirínium-chlorid v kombinácii s FTC/TDF v štúdiách 3. fázy (súhrnné údaje z TMC278-C209 a TMC278-C215) mala väčšina izolátov HIV-1 s rozvinutou fenotypovou rezistenciou na rilpivirín skríženú rezistenciu na najmenej jeden NNRTI (28/31).

Substitúcia K65R a aj K70E spôsobujú zníženú citlivosť na abakavir, didanozín, lamivudín, emtricitabín a tenofovir, ale zachovávajú si citlivosť na zidovudín.

Klinické údaje

Klinická účinnosť emtricitabínu/rilpivirínu/tenofovir-alafenamidu bola stanovená zo štúdií vykonaných s emtricitabínom + tenofovir-alafenamidom, ak sa podávali s elvitegravírom + kobicistátom ako tableta FDC E/C/F/TAF; zo štúdií vykonaných s rilpivirínom podávaným s FTC/TDF ako jednotlivými zložkami alebo ako FTC/RPV/TDF vo forme tablety FDC a zo štúdií vykonaných s emtricitabínom/rilpivirínom/tenofovir-alafenamidom.

Režimy obsahujúce emtricitabín + tenofovir-alafenamid u predtým neliečených HIV-1 infikovaných dospelých pacientov a pacientov s virologickou supresiou

V štúdii GS-US-292-0104 a v štúdii GS-US-292-0111 dostali pacienti buď E/C/F/TAF (n = 866), alebo elvitegravir/kobicistát/emtricitabín/tenofovir-dizoproxilfumarát (E/C/F/TDF) (n = 867) jedenkrát denne, v oboch prípadoch podaný vo forme tablety FDC.

Priemerný vek bol 36 rokov (rozsah: 18 – 76), 85 % boli muži, 57 % boli belosi, 25 % boli černosi a 10 % boli Ázijci. Priemerná počiatočná plazmatická hladina HIV-1 RNA bola 4,5 log₁₀ kópií/ml (rozsah: 1,3 – 7,0) a 23 % malo počiatočné vírusové záťaž > 100 000 kópií/ml. Priemerný počiatočný počet buniek CD4⁺ bol 427 buniek/mm³ (rozsah: 0 – 1 360) a 13 % malo počet buniek CD4⁺ < 200 buniek/mm³.

V štúdiách GS-US-292-0104 a GS-US-292-0111 preukázali E/C/F/TAF v 144. týždni štatistickú prevahu v dosiahnutí HIV-1 RNA < 50 kópií/ml v porovnaní s E/C/F/TDF. Percentuálny rozdiel bol 4,2 % (95 % IS: 0,6 % až 7,8 %). Súhrnné výsledky liečby po 48 a 144 týždňoch sú uvedené v tabuľke 3.

V štúdii GS-US-292-0109 sa účinnosť a bezpečnosť prestavenia buď z EFV/FTC/TDF, FTC/TDF s atazanavirom (so zosilneným účinkom pomocou kobicistátu alebo ritonaviru), alebo prestavenia z E/C/F/TDF na tabletu E/C/F/TAF FDC hodnotili v randomizovanej, otvorenej štúdii s dospelými infikovanými HIV-1 s virologickou supresiou (HIV-1 RNA < 50 kópií/ml) (n = 959 prestavení na E/C/F/TAF, n = 477 pokračovalo v počiatočnom režime [SBR]). Pacienti mali priemerný vek 41 rokov (rozsah: 21 – 77), 89 % boli muži, 67 % boli belosi a 19 % boli černosi. Priemerný počiatočný počet buniek CD4⁺ bol 697 buniek/mm³ (rozsah: 79 – 1 951).

V štúdii GS-US-292-0109 bolo prestavenie z režimu na báze tenofovir-dizoproxilfumarátu na E/C/F/TAF superiorne pri zachovávaní HIV-1 RNA < 50 kópií/ml v porovnaní s pokračovaním v počiatočnom režime. Súhrnné výsledky liečby po 48 týždňoch sú uvedené v tabuľke 3.

Tabuľka 3: Virologické výsledky štúdií GS-US-292-0104 a GS-US-292-0111 v 48. a 144. týždni^a a GS-US-292-0109 v 48. týždni^a

	Dospelí predtým neliečení pacienti v štúdiách GS-US-292-0104 a GS-US-292-0111 ^b				Dospelí pacienti s virologickou supresiou v štúdií GS-US-292-0109	
	48. týždeň		144. týždeň		48. týždeň	
	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)	Počiatočný liečebný režim (n = 477)
HIV-1 RNA < 50 kópií/ml	92 %	90 %	84 %	80 %	97 %	93 %
Rozdiel v liečbe	2,0 % (95 % IS: -0,7 % až 4,7 %)		4,2 % (95 % IS: 0,6 % až 7,8 %)		4,1 % (95 % IS: 1,6 % až 6,7 %, p < 0,001 ^b)	
HIV-1 RNA ≥ 50 kópií/ml^d	4 %	4 %	5 %	4 %	1 %	1 %
Bez virologických údajov počas obdobia 48. alebo 144. týždňa	4 %	6 %	11 %	16 %	2 %	6 %
Ukončenie užívania skúšaného liečiva z dôvodu nežiaducej udalosti alebo úmrtia	1 %	2 %	1 %	3 %	1 %	1 %
Ukončenie užívania skúšaného liečiva z iných dôvodov a posledná dostupná hladina HIV-1 RNA < 50 kópií/ml ^f	2 %	4 %	9 %	11 %	1 %	4 %
Chýbajúce údaje počas tohto obdobia pri užívaní skúšaného liečiva	1 %	< 1 %	1 %	1 %	0 %	< 1 %
HIV-1 RNA < 20 kópií/ml	84 %	84 %	81 %	76 %		
Rozdiel v liečbe	0,4 % (95 % IS: -3,0 % až 3,8 %)		5,4 % (95 % IS: 1,5 % až 9,2 %)			
Podiel (%) pacientov s HIV-1 RNA < 50 kópií/ml podľa predchádzajúceho liečebného režimu^d						
EFV/FTC/TDF					96 %	90 %
FTC/TDF plus zosilnené atazanavirom					97 %	92 %
E/C/F/TDF					98 %	97 %

a Obdobie 48. týždňa bolo medzi 294. a 377. dňom (vrátane); obdobie 144. týždňa medzi 966. a 1 049. dňom (vrátane).

b V oboch štúdiách boli pacienti rozvrstvení podľa počiatočných hladín HIV-1 RNA (≤ 100 000 kópií/ml, od > 100 000 kópií/ml do ≤ 400 000 kópií/ml alebo > 400 000 kópií/ml), podľa počtu buniek CD4+ (< 50 buniek/μl, 50 – 199 buniek/μl alebo ≥ 200 buniek/μl) a podľa oblasti (USA alebo mimo USA).

c Hodnota p pre test superiority porovnávajúci percentuálne podiely virologického úspechu bola stanovená na základe testu CMH (Cochran-Mantel-Haenszel) rozvrstveného podľa predchádzajúceho liečebného režimu (EFV/FTC/TDF, FTC/TDF plus zosilnené atazanavirom alebo E/C/F/TDF).

d Zahŕňa pacientov, ktorí mali ≥ 50 kópií/ml v období 48. alebo 144. týždňa; pacientov, ktorí ukončili liečbu predčasne z dôvodu nedostatku či straty účinnosti; pacientov, ktorí ukončili liečbu z iných dôvodov než nežiaducej udalosti (NU), úmrtia alebo nedostatku alebo straty účinnosti a v čase ukončenia liečby mali hodnotu vírusovej záťaže ≥ 50 kópií/ml.

- e Zahŕňa pacientov, ktorí ukončili liečbu z dôvodu NU alebo úmrtia kedykoľvek od 1. dňa v rámci celého obdobia, ak to malo za následok chýbajúce virologické údaje o liečbe počas daného obdobia.
- f Zahŕňa pacientov, ktorí ukončili liečbu z iných dôvodov než NU, úmrtia alebo nedostatku či straty účinnosti, napr. odvolanie súhlasu, strata následného sledovania a pod.

V štúdiách GS-US-292-0104 a GS-US-292-0111 bola miera virologického úspechu podobná v podskupinách pacientov (vek, pohlavie, rasa, počiatočná hladina HIV-1 RNA alebo počiatočný počet CD4+ buniek).

Priemerné zvýšenie počtu buniek CD4+ oproti počiatočnej hodnote bolo v 48. týždni 230 buniek/mm³ u pacientov liečených E/C/F/TAF a 211 buniek/mm³ u pacientov liečených E/C/F/TDF (p = 0,024) a v 144. týždni 326 buniek/mm³ u pacientov liečených E/C/F/TAF a 305 buniek/mm³ u pacientov liečených E/C/F/TDF (p = 0,06).

Režimy s obsahom rilpivirínu u predtým neliečených dospelých pacientov infikovaných HIV-1
Účinnosť rilpivirínu je založená na analýzach 96-týždňových údajov z dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených, kontrolovaných štúdií s predtým neliečenými pacientmi (TMC278-C209 a podskupina TMC278-C215 s emtricitabínom + tenofovir-dizoproxilfumarátom).

V súhrnnej analýze zo štúdie TMC278-C209 a TMC278-C215 boli u 1 096 pacientov, ktorí dostali základný režim (*background regimen*, BR) FTC/TDF, demografické a počiatočné charakteristiky medzi skupinami s rilpivirínom a efavirenzom (EFV) vyvážené. Medián veku bol 36 rokov, 78 % boli muži, 62 % boli belosi, 24 % boli černosi. Medián plazmatickej hladiny HIV-1 RNA bol 5,0 log₁₀ kópií/ml a medián počtu buniek CD4+ bol 255 buniek/mm³.

Celková miera odpovedí a analýza podskupín virologickej odpovede (< 50 HIV-1 RNA kópií/ml) v 48. a 96. týždni a virologické zlyhanie u pacientov s počiatočnou vírusovou záťažou (súhrnné údaje z dvoch klinických štúdií TMC278-C209 a TMC278-C215 3. fázy, s pacientmi dostávajúcimi BR FTC/TDF) sú uvedené v tabuľke 4.

Tabuľka 4: Virologické výsledky randomizovanej liečby zo štúdií TMC278-C209 a TMC278-C215 (súhrnné údaje pacientov dostávajúcich rilpivirínium-chlorid alebo efavirenz v kombinácii s FTC/TDF) v 48. týždni (primárna) a v 96. týždni

	RPV + FTC/TDF (n = 550)	EFV + FTC/TDF (n = 546)	RPV + FTC/TDF (n = 550)	EFV + FTC/TDF (n = 546)
	48. týždeň		96. týždeň	
Celková odpoveď ^a (HIV-1 RNA < 50 kópií/ml (TLOVR ^a)) ^b	83,5 % (459/550)	82,4 % (450/546)	76,9 % (423/550)	77,3 % (422/546)
Podľa počiatočnej vírusovej záťaže (kópií/ml)				
≤ 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)
Bez odpovede				
Virologické zlyhanie (všetci pacienti)	9,5 % (52/550)	4,2 % (23/546)	11,5 % (63/550) ^c	5,1 % (28/546) ^d
	RPV + FTC/TDF (n = 550)	EFV + FTC/TDF (n = 546)	RPV + FTC/TDF (n = 550)	EFV + FTC/TDF (n = 546)
	48. týždeň		96. týždeň	
Podľa počiatočnej vírusovej záťaže (kópií/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)
Smrť	0	0,2 % (1/546)	0	0,7 % (4/546)
Prerušenie z dôvodu nežiaducej udalosti (NU)	2,2 % (12/550)	7,1 % (39/546)	3,6 % (20/550)	8,1 % (44/546)
Prerušenie z iných dôvodov než nežiaduca udalosť (NU) ^e	4,9 % (27/550)	6,0 % (33/546)	8 % (44/550)	8,8 % (48/546)

EFV = efavirenz; RPV = rilpivirín

a ITT TLOVR = Čas s úmyslom liečiť do času straty virologickej odpovede.

- b Rozdiel miery odpovedí pre analýzu v 48. týždni je 1 % (95 % interval spoľahlivosti, -3 % až 6 %) použitím normálnej aproximácie.
- c Vyskytlo sa 17 nových virologických zlyhaní medzi primárnou analýzou v 48. týždni a 96. týždňom (6 pacientov s počiatočnou vírusovou záťažou $\leq 100\,000$ kópií/ml a 11 pacientov s počiatočnou vírusovou záťažou $> 100\,000$ kópií/ml). V primárnej analýze v 48. týždni boli vykonané aj zmeny v klasifikácii, pričom najčastejšie došlo k zmene klasifikácie z virologického zlyhania na ukončenie liečby z iných dôvodov než nežiaduca udalosť (NU).
- d Vyskytlo sa 10 nových virologických zlyhaní medzi primárnou analýzou v 48. týždni a 96. týždňom (3 pacienti s počiatočnou vírusovou záťažou $\leq 100\,000$ kópií/ml a 7 pacienti s počiatočnou vírusovou záťažou $> 100\,000$ kópií/ml). V primárnej analýze v 48. týždni boli vykonané aj zmeny v klasifikácii, pričom najčastejšie došlo k zmene klasifikácie z virologického zlyhania na ukončenie liečby z iných dôvodov než nežiaduca udalosť (NU).
- e napr. nedostupnosť na vyšetrení pri následnom sledovaní, *non-compliance*, odvolanie súhlasu.

FTC/TDF + rilpivirínium-chlorid boli noninferiórne v dosahovaní hodnoty < 50 HIV-1 RNA kópií/ml v porovnaní s FTC/TDF + efavirenzom.

Režim emtricitabínu/rilpivirínu/tenofovir-afafenamidu u dospelých pacientov s HIV-1 infekciou a virologickou supresiou

V štúdií GS-US-366-1216 sa hodnotila účinnosť a bezpečnosť prechodu z kombinácie FTC/RPV/TDF na emtricitabín/rilpivirín/tenofovir-afafenamid v randomizovanej dvojito zaslepenej štúdiu u dospelých s HIV-1 infekciou a virologickou supresiou. Pacienti mali priemerný vek 45 rokov (rozsah: 23 – 72), 90 % boli muži, 75 % boli belosi a 19 % boli černosi. Priemerný počet CD4+ buniek na začiatku štúdie bol 709 buniek/mm³ (rozsah: 104 – 2 527).

V štúdií GS-US-366-1160 sa hodnotila účinnosť a bezpečnosť prechodu z kombinácie EFV/FTC/TDF na emtricitabín/rilpivirín/tenofovir-afafenamid v randomizovanej dvojito zaslepenej štúdiu u dospelých s HIV-1 infekciou a virologickou supresiou. Pacienti mali priemerný vek 48 rokov (rozsah: 19 – 76), 87 % boli muži, 67 % boli belosi a 27 % boli černosi. Priemerný počet CD4+ buniek na začiatku štúdie bol 700 buniek/mm³ (rozsah: 140 – 1 862).

Výsledky liečby v štúdiách GS-US-366-1216 a GS-US-366-1160 sú uvedené v tabuľke 5.

Tabuľka 5: Virologické výsledky štúdií GS-US-366-1216 a GS-US-366-1160 v 48. týždni^a a 96. týždni^b

	GS-US-366-1216				GS-US-366-1160			
	48. týždeň		96. týždeň		48. týždeň		96. týždeň	
	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 kópií/ml	94 %	94 %	89 %	88 %	90 %	92 %	85 %	85 %
Rozdiel v liečbe	-0,3 % (95 % IS: -4,2 % až 3,7 %)		0,7 % (95 % IS: -4,3 % až 5,8 %)		-2,0 % (95 % IS: -5,9 % až 1,8 %)		0 % (95 % IS: -4,8 % až 4,8 %)	
HIV-1 RNA ≥ 50 kópií/ml^d	1 %	0 %	1 %	1 %	1 %	1 %	1 %	1 %

	GS-US-366-1216				GS-US-366-1160			
	48. týždeň		96. týždeň		48. týždeň		96. týždeň	
	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)
Žiadne virologické údaje v okne 48. alebo 96. týždňa	6 %	6 %	10 %	11 %	9 %	7 %	14 %	14 %
Ukončenie liečby skúšaným liekom pre nežiaduce udalosti alebo úmrtie a posledná dostupná hodnota HIV-1 RNA < 50 kópií/ml	2 %	1 %	2 %	3 %	3 %	1 %	4 %	3 %
Ukončenie liečby skúšaným liekom z iných dôvodov a posledná dostupná hodnota HIV-1 RNA < 50 kópií/ml ^e	4 %	4 %	8 %	8 %	5 %	5 %	10 %	11 %
Chýbajúce údaje počas okna, ale pre skúšaný liek	< 1 %	1 %	1 %	0	1 %	1 %	< 1 %	0

FTC/RPV/TAF = emtricitabín/rilpivirín/tenofovir-alafenamid

a Okno 48. týždňa bolo medzi 295. a 378. dňom (vrátane).

b Okno 96. týždňa bolo medzi 631. a 714. dňom (vrátane).

c Jeden pacient, ktorý neužíval kombináciu FTC/RPV/TDF pred skrúingom, bol z analýzy vylúčený.

d Zahŕňa pacientov, ktorí mali ≥ 50 kópií/ml v okne 48. alebo 96. týždňa; pacienti, ktorí liečbu predčasne ukončili pre nedostatočnú účinnosť alebo pre stratu účinnosti; pacienti, ktorí ukončili liečbu z iného dôvodu ako pre nedostatočnú účinnosť alebo pre stratu účinnosti a v čase ukončenia liečby mali vírusovú hodnotu ≥ 50 kópií/ml.

e Zahŕňa pacientov, ktorí liečbu ukončili z iného dôvodu ako pre nežiaducu udalosť (NU), úmrtie alebo nedostatočnú účinnosť alebo stratu účinnosti; napr. pre stiahnutie súhlasu, nemožnosť sledovania atď.

V 96. týždni nebol prechod na emtricitabín/rilpivirín/tenofovir-alafenamid menej účinný pri zachovaní hodnoty HIV-1 RNA < 50 kópií/ml v porovnaní s pacientmi, ktorí naďalej užívali kombináciu FTC/RPV/TDF alebo EFV/FTC/TDF v príslušných štúdiách.

V štúdií GS-US-366-1216 bola priemerná zmena v počte CD4⁺ buniek v 96. týždni v porovnaní so začiatkom štúdie 12 buniek/mm³ u pacientov, ktorí prešli na emtricitabín/rilpivirín/tenofovir-alafenamid, a 16 buniek/mm³ u pacientov, ktorí naďalej užívali kombináciu FTC/RPV/TDF. V štúdií GS-US-366-1160 bola priemerná zmena v počte CD4⁺ buniek v 96. týždni v porovnaní so začiatkom štúdie 12 buniek/mm³ u pacientov, ktorí prešli na emtricitabín/rilpivirín/tenofovir-alafenamid, a 6 buniek/mm³ u pacientov, ktorí naďalej užívali kombináciu EFV/FTC/TDF.

Dospelí pacienti infikovaní HIV-1 s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek

V štúdií GS-US-292-0112 sa účinnosť a bezpečnosť E/C/F/TAF FDC tabliet hodnotili v otvorenej klinickej štúdií s 242 pacientmi infikovanými HIV-1 s virologickou supresiou s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (eGFR_{CG}: 30 – 69 ml/min).

Priemerný vek bol 58 rokov (rozsah: 24 – 82), pričom 63 pacientov (26 %) bolo vo veku ≥ 65 rokov. Sedemdesiatdeväť percent boli muži, 63 % boli belosi, 18 % boli černosi a 14 % boli Ázijci. Tridsaťpäť percent pacientov dostávalo liečebný režim bez obsahu tenofovir-dizoproxilfumarátu. Medián eGFR_{CG} bol na začiatku liečby 56 ml/min a 33 % pacientov malo eGFR_{CG} od 30 do 49 ml/min. Priemerný počiatočný počet buniek CD4⁺ bol 664 buniek/mm³ (rozsah: 126 – 1 813).

V 144. týždni si po prestavení na tabletu E/C/F/TAF FDC 83,1 % (197/237 pacientov) udržiavalo hladinu HIV-1 RNA < 50 kópií/ml.

Účinnosť a bezpečnosť E/C/F/TAF sa vyhodnocovali v otvorenej klinickej štúdií s jedným ramenom GS-US-292-1825, na ktorej sa zúčastnilo 55 pacientov infikovaných HIV-1 s koncovým štádiom

ochorenia obličiek ($eGFR_{CG} < 15$ ml/min) na dlhodobej hemodialýze počas aspoň 6 mesiacov pred prechodom na E/C/F/TAF vo forme kombinovanej tablety s pevnou dávkou. Pacienti mali virologickú supresiu (HIV-1 RNA < 50 kópií/ml) počas aspoň 6 mesiacov pred prechodom.

Priemerný vek bol 48 rokov (rozmedzie 23 – 64). Sedemdesiatšesť percent pacientov boli muži, 82 % boli černosi a 18 % belosi. Pätnásť percent pacientov sa identifikovalo ako Hispánci. Priemerný počiatočný počet buniek CD4⁺ bol 545 buniek/mm³ (rozmedzie 205 – 1 473). V 48. týždni si 81,8 % (45/55 pacientov) po prechode na E/C/F/TAF udržalo HIV-1 RNA < 50 kópií/ml. U pacientov, ktorí absolvovali prechod, neboli pozorované žiadne klinicky významné zmeny v lipidových laboratórnych testoch nalačno.

Pacienti súbežne infikovaní HIV a HBV

V otvorenej štúdií GS-US-292-1249 sa účinnosť a bezpečnosť E/C/F/TAF hodnotili u dospelých pacientov so súbežnou infekciou vírusom HIV-1 a chronickou hepatitídou B. Šesťdesiatdeväť zo 72 pacientov dostávalo predchádzajúcu antiretrovirovú terapiu, ktorá obsahovala TDF. Na začiatku liečby E/C/F/TAF malo 72 pacientov supresiu HIV (HIV-1 RNA < 50 kópií/ml) minimálne počas 6 mesiacov so supresiou HBV DNA alebo bez nej a kompenzovanú funkciu pečene. Priemerný vek bol 50 rokov (rozmedzie 28 – 67), 92 % pacientov boli muži, 69 % boli belosi, 18 % černosi a 10 % aziati. Priemerný počiatočný počet buniek CD4⁺ bol 636 buniek/mm³ (rozmedzie 263 – 1 498). Osemdesiatšesť percent pacientov (62/72) malo supresiu HBV (HBV DNA < 29 IU/ml) a 42 % (30/72) bolo na začiatku HBeAg pozitívnych.

Z pacientov, ktorí boli na začiatku HBeAg pozitívni, 1/30 (3,3 %) dosiahol sérokonverziu na anti-HBe v 48. týždni. Z pacientov, ktorí boli na začiatku HBsAg pozitívni, 3/70 (4,3 %) dosiahli sérokonverziu na anti-HBs v 48. týždni.

V 48. týždni si 92 % pacientov (66/72) udržalo hladinu HIV-1 RNA < 50 kópií/ml po prechode na E/C/F/TAF. Priemerná zmena oproti počiatočnému počtu buniek CD4⁺ v 48. týždni bola -2 bunky/mm³. Deväťdesiatdva percent (66/72 pacientov) malo HBV DNA < 29 IU/ml pri použití analýzy typu „chýbajúce = zlyhanie“ v 48. týždni. Zo 62 pacientov, ktorí mali supresiu HBV na začiatku, si 59 udržalo supresiu a u 3 chýbali údaje. Z 10 pacientov, ktorí nemali supresiu HBV na začiatku (HBV DNA ≥ 29 IU/ml), dosiahli 7 supresiu, 2 zostali zistiteľní a u 1 chýbali údaje. Normalizácia alanínaminotransferázy (ALT) sa dosiahla u 40 % (4/10) jedincov s hodnotou ALT vyššou ako horná hranica normálu (*upper limit of normal*, ULN) na začiatku liečby.

K dispozícii sú len obmedzené klinické údaje o použití E/C/F/TAF u pacientov súbežne infikovaných HIV a HBV, ktorí doteraz neboli liečení.

Zmeny v meraniach hustoty kostných minerálov

V štúdiách s predtým neliečenými dospelými pacientmi sa E/C/F/TAF počas 144 týždňov liečby spájala s menšími zníženiami hustoty kostných minerálov (BMD) v porovnaní s E/C/F/TDF; merané pomocou analýzy bedier (priemerná zmena: -0,8 % *verzus* -3,4 %, $p < 0,001$) a bedrovej chrbtice (priemerná zmena: -0,9 % *verzus* -3,0 %, $p < 0,001$) dvojenergiovou röntgenovou absorpčnou fotometriou (DXA).

48 týždňov po prestavení na E/C/F/TAF sa zaznamenali malé zlepšenia BMD v porovnaní so zachovaním režimu obsahujúceho tenofovir-dizoproxilfumarát.

V štúdiách s emtricitabínom/rilpivirínom/tenofovir-alfenamidom u dospelých pacientov s virologickou supresiou sa zaznamenalo v 96. týždni po prechode na emtricitabín/rilpivirín/tenofovir-alfenamid zvýšenie BMD v porovnaní s minimálnymi zmenami pri pokračovaní v liečbe kombináciou FTC/RPV/TDF alebo EFV/FTC/TDF v bedre (priemerná zmena 1,6 % *pre* emtricitabín/rilpivirín/tenofovir-alfenamid *verzus* -0,6 % *pre* kombináciu FTC/RPV/TDF, $p < 0,001$; 1,8 % *pre* emtricitabín/rilpivirín/tenofovir-alfenamid *verzus* -0,6 % *pre* kombináciu EFV/FTC/TDF, $p < 0,001$) a chrbtice (priemerná zmena 2,0 % *pre* emtricitabín/rilpivirín/tenofovir-alfenamid *verzus* -0,3 % *pre* kombináciu FTC/RPV/TDF, $p < 0,001$; 1,7 % *pre* emtricitabín/rilpivirín/tenofovir-alfenamid *verzus* 0,1 % *pre* kombináciu EFV/FTC/TDF; $p < 0,001$).

Zmeny v meraniach funkcie obličiek

V štúdiách s predtým neliečenými dospelými pacientmi sa E/C/F/TAF spájala s nižším vplyvom na parametre bezpečnosti obličiek (merané po 144 týždňoch liečby pomocou eGFR_{CG} a pomeru proteínov ku kreatinínu v moči [UPCR] a po 96 týždňoch liečby pomocou pomeru albumínu ku kreatinínu v moči [UACR]) v porovnaní s E/C/F/TDF. Počas 144 týždňov liečby neprestal žiadny pacient užívať kombináciu E/C/F/TAF pre renálnu nežiaducu udalosť spojenú s liečbou v porovnaní s 12 pacientmi, ktorí prestali užívať kombináciu E/C/F/TDF ($p < 0,001$). V štúdiách s dospelými pacientmi s virologickou supresiou sa pozorovali po 96 týždňoch liečby minimálne zmeny alebo zníženie albuminúrie (UACR) u pacientov užívajúcich emtricitabín/rilpivirín/tenofovir-alafenamid v porovnaní so zvýšením oproti počiatočnej hodnote u pacientov, ktorí naďalej užívali kombináciu FTC/RPV/TDF alebo EFV/FTC/TDF. Pozri tiež časť 4.4.

Pediatrická populácia

Režim s emtricitabínom + tenofovir-alafenamidom

V štúdií GS-US-292-0106 sa v otvorenej štúdií hodnotili účinnosť, bezpečnosť a farmakokinetické vlastnosti FDC tabliet E/C/F/TAF u 50 predtým neliečených dospievajúcich pacientov infikovaných HIV-1. Pacienti mali priemerný vek 15 rokov (rozsah 12 – 17), 56 % boli ženy, 12 % boli Ázijci a 88 % boli černosi. Na začiatku liečby bol medián plazmatickej hladiny HIV-1 RNA 4,7 log₁₀ kópií/ml, medián počtu buniek CD4⁺ bol 456 buniek/mm³ (rozsah 95 – 1 110) a medián CD4⁺ % bol 23 % (rozsah 7 – 45). Celkovo malo 22 % pacientov počiatočné plazmatické hladiny HIV-1 RNA > 100 000 kópií/ml.

Po 48 týždňoch dosiahlo 92 % (46/50) pacientov hladiny HIV-1 RNA < 50 kópií/ml, čo bolo podobné mieram odpovede v štúdiách u predtým neliečených dospelých infikovaných HIV-1. Do 48. týždňa sa nezistil vznik žiadnej rezistencie na E/C/F/TAF.

Režim s obsahom rilpivirínu

Farmakokinetika, bezpečnosť, tolerovateľnosť a účinnosť rilpivirínu 25 mg jedenkrát denne v kombinácii so BR zvoleným skúšajúcim, ktorý obsahoval dva NRTI, boli hodnotené v otvorenej štúdií 2. fázy TMC278-C213 s jednou skupinou s pediatrickými pacientmi infikovanými HIV-1 bez predchádzajúcej antiretrovírusovej liečby vo veku od 12 do < 18 rokov a s telesnou hmotnosťou najmenej 32 kg. Medián trvania expozície pre pacientov bol 63,5 týždňa.

Tridsaťšesť pacientov malo medián veku 14,5 roka a 55,6 % boli ženy, 88,9 % boli Ázijci a 11,1 % boli černosi. Medián počiatočnej plazmatickej hladiny HIV-1 RNA bol 4,8 log₁₀ kópií/ml a medián počtu buniek CD4⁺ bol 414 buniek/mm³. Podiel pacientov s plazmatickou hladinou HIV-1 RNA < 50 kópií/ml v 48. týždni (TLOVR) bol 72,2 % (26/36). Kombinácia NRTI najčastejšie používaná spolu s rilpivirínom bola FTC/TDF (24 jedincov [66,7 %]).

Podiel reagujúcich pacientov bol vyšší v prípade jedincov s počiatočnou vírusovou záťažou ≤ 100 000 kópií/ml (78,6 %, 22/28) v porovnaní s jedincami s počiatočnou vírusovou záťažou > 100 000 kópií/ml (50,0 %, 4/8). Podiel virologických zlyhaní bol 22,2 % (8/36).

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s emtricitabínom/rilpivirínom/tenofovir-alafenamidom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe infekcie HIV-1 u ľudí (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Gravidita

V štúdií TMC114HIV3015 sa hodnotil rilpivirín (jedna zo zložiek lieku Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris) v kombinácii so základným režimom u 19 gravidných žien počas 2. a 3. trimestra a po pôrode. Farmakokinetické údaje dokazujú, že celková expozícia (AUC) rilpivirínu v rámci režimu antiretrovírusovej liečby bola počas gravidity v porovnaní so stavom po pôrode (6 – 12 týždňov) približne o 30 % nižšia. Virologická odpoveď sa počas celej

štúdie vo všeobecnosti zachovala: z 12 pacientok, ktoré dokončili štúdiu, bola na konci štúdie u 10 pacientok prítomná supresia; u ďalších 2 pacientok sa zvýšená vírusová záťaž pozorovala len po pôrode, minimálne u jednej z nich pravdepodobne z dôvodu suboptimálneho dodržiavania liečby. U všetkých 10 detí narodených matkám, ktoré dokončili štúdiu a u ktorých bol známy stav HIV, nedošlo k prenosu vírusu z matky na dieťa. Rilpivirín bol dobre znášaný počas gravidity aj po pôrode. Nezistili sa žiadne nové bezpečnostné nálezy v porovnaní so známym bezpečnostným profilom rilpivirínu u dospelých infikovaných vírusom HIV-1 (pozri časti 4.4 a 5.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris: Expozície emtricitabínu a tenofovir-alafenamidu boli biologicky ekvivalentné pri porovnaní jednej filmom obalenej tablety emtricitabínu/rilpivirínu/tenofovir-alafenamidu 200/25/25 mg s elvitegravirom/kobicistátom/emtricitabínom/tenofovir-alafenamidom (150/150/200/10 mg) vo forme kombinovanej tablety s pevnou dávkou po jednorazovom podaní dávky zdravým jedincom (n = 82) v stave nasýtenia. Expozície rilpivirínu boli biologicky ekvivalentné pri porovnaní tablety emtricitabínu/rilpivirínu/tenofovir-alafenamidu 200/25/25 mg s jednou filmom obalenou tabletou rilpivirínu (vo forme hydrochloridu) 25 mg po jednorazovom podaní dávky zdravým jedincom (n = 95) v stave nasýtenia.

Emtricitabín sa po perorálnom podaní rýchlo a rozsiahle absorbuje s maximálnymi plazmatickými koncentráciami vyskytujúcimi sa 1 až 2 hodiny po podaní dávky. Po perorálnom podaní opakovaných dávok emtricitabínu 20 pacientom infikovaným HIV-1 dosahovala plocha (priemerná hodnota $\pm$ SD) pod krivkou časového priebehu plazmatickej koncentrácie počas 24-hodinového intervalu dávkovania (AUC) úroveň $10,0 \pm 3,1 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Priemerná spodná plazmatická koncentrácia v ustálenom stave 24 hodín po podaní dávky bola rovná alebo väčšia než priemerná hodnota IC_{90} *in vitro* pre anti-HIV-1 aktivitu. Absolútna biologická dostupnosť emtricitabínu z 200 mg tvrdých kapsúl bola stanovená na 93 %. Systémová expozícia emtricitabínu nebola pri podávaní emtricitabínu s jedlom ovplyvnená.

Po perorálnom podaní sa maximálna plazmatická koncentrácia rilpivirínu zvyčajne dosahuje do 4 až 5 hodín. Absolútna biologická dostupnosť rilpivirínu nie je známa. Podanie emtricitabínu/rilpivirínu/tenofovir-alafenamidu zdravým dospelým jedincom s jedlom malo za následok zvýšenú expozíciu rilpivirínu (AUC) o 13 – 72 % v porovnaní so stavmi nalačno.

Tenofovir-alafenamid sa po perorálnom podaní rýchlo absorbuje s maximálnymi plazmatickými koncentráciami vyskytujúcimi sa 15 až 45 minút po podaní dávky. Podanie emtricitabínu/rilpivirínu/tenofovir-alafenamidu zdravým dospelým jedincom s jedlom malo za následok zvýšenú expozíciu tenofovir-alafenamidu (AUC) o 45 – 53 % v porovnaní so stavmi nalačno.

Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris sa odporúča podávať s jedlom.

Distribúcia

In vitro väzba emtricitabínu na ľudské plazmatické proteíny bola < 4 % a nebola závislá od koncentrácie v rozmedzí 0,02 – 200 $\mu\text{g/ml}$.

In vitro väzba rilpivirínu na ľudské plazmatické proteíny, hlavne na albumín, je približne 99,7 %.

In vitro väzba tenofoviru na ľudské plazmatické proteíny je < 0,7 % a nie je závislá od koncentrácie v rozmedzí 0,01 – 25 $\mu\text{g/ml}$. Väzba tenofovir-alafenamidu na ľudské plazmatické proteíny *ex vivo* vo vzorkách odobratých počas klinických štúdií bola približne 80 %.

Biotransformácia

Biotransformácia emtricitabínu zahŕňa oxidáciu tiolovej skupiny na formu 3'-sulfoxid diastereomérov (približne 9 % dávky) a konjugáciu s kyselinou glukurónovou na formu 2'-O-glukuronidu (približne 4 % dávky). Emtricitabín neinhiboval *in vitro* metabolizmus lieku sprostredkovaný niektorou z hlavných ľudských CYP izoforiem, zúčastňujúcich sa biotransformácie lieku. Emtricitabín taktiež neinhiboval uridín-5'-difosfoglukuronyltransferázu (UGT), enzým zodpovedný za glukuronidáciu.

Experimenty v podmienkach *in vitro* naznačujú, že rilpivirínium-chlorid podlieha najmä oxidačnému metabolizmu sprostredkovanému systémom CYP3A.

Metabolizmus je hlavnou dráhou eliminácie tenofovir-alafenamidu u ľudí a tvorí > 80 % z perorálnej dávky. *In vitro* štúdie preukázali, že tenofovir-alafenamid sa metabolizuje na tenofovir (hlavný metabolit) prostredníctvom katepsínu A v PBMC (vrátane lymfocytov a iných cieľových buniek HIV) a makrofágoch a prostredníctvom karboxylesterázy-1 v hepatocytoch. *In vivo* sa tenofovir-alafenamid hydrolyzuje v bunkách na tenofovir (hlavný metabolit), ktorý sa fosforyluje na aktívny metabolit tenofovirdifosfát. V klinických štúdiách s ľuďmi mala perorálna dávka 10 mg tenofovir-alafenamidu podávaného s emtricitabínom, kobicistátom a elvitegravirom za následok > 4-násobne vyššie koncentrácie tenofovirdifosfátu v PBMC a o > 90 % nižšie koncentrácie tenofoviru v plazme v porovnaní s perorálnou dávkou 245 mg tenofovir-dizoproxil (ako fumarát) podávaného s emtricitabínom, kobicistátom a elvitegravirom.

In vitro sa tenofovir-alafenamid nemetabolizuje prostredníctvom CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ani CYP2D6. Tenofovir-alafenamid sa metabolizuje prostredníctvom CYP3A4 iba minimálne. Po súbežnom podaní so stredne účinným detekčným induktorom enzýmu CYP3A efavirenzom nedošlo k výraznému ovplyvneniu expozície tenofovir-alafenamidu. Po podaní tenofovir-alafenamidu vykazovala plazmatická [¹⁴C]-rádioaktivita časovo závislý profil, pričom prevládajúcou formou počas prvých niekoľkých hodín bol tenofovir-alafenamid a po zvyšný čas kyselina močová.

Eliminácia

Emtricitabín sa primárne vylučuje obličkami s kompletným výťažkom dávky získaným z moču (približne 86 %) a stolice (približne 14 %). Trinásť percent dávky emtricitabínu sa znovu získalo v moči vo forme troch metabolitov. Systémový klírens emtricitabínu je v priemere 307 ml/min. Eliminačný polčas emtricitabínu je po perorálnom podaní približne 10 hodín.

Polčas terminálnej eliminácie rilpivirínu je približne 45 hodín. Po jednorazovom perorálnom podaní [¹⁴C]-rilpivirínu sa v priemere získalo 85 % a 6,1 % rádioaktivity v stolici a moči, v uvedenom poradí. V stolici tvoril nezmenený rilpivirín v priemere 25 % z podanej dávky. V moči sa zistili iba stopové množstvá nezmeneného rilpivirínu (< 1 % z dávky).

Renálne vylučovanie nezmeneného tenofovir-alafenamidu predstavuje sekundárnu dráhu, pričom v moči sa eliminuje < 1 % z dávky. Tenofovir-alafenamid sa eliminuje hlavne po metabolizovaní na tenofovir. Tenofovir sa eliminuje renálne prostredníctvom glomerulárnej filtrácie aj aktívnej tubulárnej sekrécie.

Farmakokinetika v špeciálnych populáciách

Vek, pohlavie a etnikum

Pre emtricitabín, rilpivirín alebo tenofovir-alafenamid sa nezistili žiadne klinicky významné farmakokinetické rozdiely v dôsledku veku, pohlavia alebo etnika.

Pediatrická populácia

Farmakokinetika rilpivirínu u pediatrických pacientov vo veku 12 až < 18 rokov infikovaných HIV-1 bez predchádzajúcej antiretrovírusovej liečby, ktorí dostávali rilpivirín 25 mg jedenkrát denne, bola porovnateľná s farmakokinetikou u dospelých infikovaných HIV-1 bez predchádzajúcej liečby, ktorí dostávali rilpivirín 25 mg jedenkrát denne. V štúdiu C213 nebol u pediatrických pacientov (33 až

93 kg) zaznamenaný vplyv telesnej hmotnosti na farmakokinetiku rilpivirínu, čo je podobné pozorovaniu u dospelých. Farmakokinetika rilpivirínu u pediatrických pacientov mladších ako 12 rokov je predmetom výskumu.

Expozície emtricitabínu a tenofovir-alafenamidu (podávané s elvitegravirom + kobicistátom) dosahované u 24 pediatrických pacientov vo veku od 12 do < 18 rokov boli podobné expozíciám dosahovaným u predtým neliečených dospelých (Tabuľka 6).

Tabuľka 6: Farmakokinetické vlastnosti emtricitabínu a tenofovir-alafenamidu u dospievajúcich a dospelých predtým neliečených antiretrovirovými liekmi

	Dospievajúci			Dospelí		
	Emtricitabín + tenofovir-alafenamid			Emtricitabín + tenofovir-alafenamid		
	FTC ^a	TAF ^b	TFV ^b	FTC ^a	TAF ^c	TFV ^c
AUC _{tau} (ng•h/ml)	14 424,4 (23,9)	242,8 (57,8)	275,8 (18,4)	11 714,1 (16,6)	206,4 (71,8)	292,6 (27,4)
C _{max} (ng/ml)	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 = emtricitabín; TAF = tenofovir-alafenamid-fumarát; TFV = tenofovir; N/A = neaplikovateľné

Uvedené údaje predstavujú priemerné hodnoty (%CV).

a n = 24 dospievajúcich (GS-US-292-0106), n = 19 dospelých (GS-US-292-0102).

b n = 23 dospievajúcich (GS-US-292-0106, populačná FK analýza).

c n = 539 (TAF) alebo 841 (TFV) dospelých (GS-US-292-0111 a GS-US-292-0104, populačná FK analýza).

Porucha funkcie obličiek

Medzi zdravými jedincami a pacientmi s ťažkou poruchou funkcie obličiek (odhadovaný CrCl $\geq$ 15 a < 30 ml/min) v štúdií tenofovir-alafenamidu v 1. fáze sa nepozorovali žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetických vlastnostiach tenofovir-alafenamidu ani tenofoviru. V samostatnej štúdií samotného emtricitabínu v 1. fáze bola priemerná systémová expozícia emtricitabínu vyššia u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (odhadovaný CrCl < 30 ml/min) (33,7 μ g•h/ml) než u jedincov s normálnou funkciou obličiek (11,8 μ g•h/ml). Bezpečnosť emtricitabínu a tenofovir-alafenamidu nebola stanovená u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (odhadovaný CrCl $\geq$ 15 ml/min a < 30 ml/min).

Expozícia emtricitabínu a tenofoviru u 12 pacientov s koncovým štádiom ochorenia obličiek (odhadovaný CrCl < 15 ml/min) na dlhodobej hemodialýze, ktorí dostávali emtricitabín a tenofovir-alafenamid v kombinácii s elvitegravirom a kobicistátom vo forme kombinovanej tablety s pevnou dávkou (E/C/F/TAF) v štúdií GS-US-292-1825, bola významne vyššia než u pacientov s normálnou funkciou obličiek. U pacientov s koncovým štádiom ochorenia obličiek na dlhodobej hemodialýze neboli pozorované žiadne klinicky relevantné rozdiely vo farmakokinetike tenofovir-alafenamidu v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek. Neboli identifikované žiadne nové problémy v oblasti bezpečnosti u pacientov s koncovým štádiom ochorenia obličiek na dlhodobej hemodialýze, ktorí dostávali emtricitabín a tenofovir-alafenamid v kombinácii s elvitegravirom a kobicistátom vo forme kombinovanej tablety s pevnou dávkou (pozri časť 4.8).

Neexistujú žiadne farmakokinetické údaje o emtricitabíne alebo tenofovir-alafenamidu u pacientov s koncovým štádiom ochorenia obličiek (odhadovaný CrCl < 15 ml/min), ktorí nie sú na dlhodobej hemodialýze. Bezpečnosť emtricitabínu alebo tenofovir-alafenamidu nebola u týchto pacientov stanovená.

Farmakokinetické vlastnosti rilpivirínu sa neštudovali u pacientov s renálnou insuficienciou. Vylučovanie rilpivirínu obličkami je zanedbateľné. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo v poslednej fáze renálneho ochorenia sa plazmatické koncentrácie môžu zvýšiť z dôvodu zmien absorpcie, distribúcie a/alebo metabolizmu lieku spôsobených renálnou dysfunkciou. Keďže rilpivirín sa vo vysokej miere viaže na plazmatické proteíny, nie je pravdepodobné, že by hemodialýzou alebo peritoneálnou dialýzou došlo k jeho významnému odstráneniu (pozri časť 4.9).

Porucha funkcie pečene

Farmakokinetické vlastnosti emtricitabínu sa neštudovali u pacientov s rôznymi stupňami pečeňovej nedostatočnosti, emtricitabín sa však významne nemetabolizuje pečeňovými enzýmami, a preto má byť vplyv poruchy funkcie pečene obmedzený.

Rilpivirínium-chlorid sa primárne metabolizuje a vylučuje pečeňou. V štúdií porovnávajúcej 8 pacientov s ľahkou poruchou funkcie pečene (skóre Child-Pugh triedy A) s 8 prispôbenými kontrolami a 8 pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (skóre Child-Pugh triedy B) s 8 prispôbenými kontrolami bola expozícia rilpivirínom po viacerých dávkach o 47 % vyššia u pacientov s miernym poškodením pečene a o 5 % vyššia u pacientov so stredným poškodením pečene. Nemožno však vylúčiť, že expozícia farmakologicky aktívneho, neviazaného rilpivirínu sa pri strednom poškodení pečene výrazne zvýši. Rilpivirín sa neskúmal u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (skóre Child-Pugh triedy C) (pozri časť 4.2).

Klinicky významné zmeny vo farmakokinetike tenofovir-alafenamidu alebo jeho metabolitu tenofoviru sa nepozorovali u pacientov s ľahkou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene sú celkové plazmatické koncentrácie tenofovir-alafenamidu a tenofoviru nižšie ako u pacientov s normálnou funkciou pečene. Po korekcii väzby na proteíny sú plazmatické koncentrácie neviazaného (voľného) tenofovir-alafenamidu pri ťažkej poruche funkcie pečene podobné ako pri normálnej funkcii pečene.

Súbežná infekcia vírusom hepatitídy B a/alebo hepatitídy C

Farmakokinetické vlastnosti emtricitabínu, rilpivirínu a tenofovir-alafenamidu neboli dostatočne vyhodnotené u pacientov súbežne infikovaných vírusom hepatitídy B a/alebo hepatitídy C.

Gravidita a obdobie po pôrode

Po užívaní 25 mg rilpivirínu jedenkrát denne v rámci režimu antiretrovírusovej liečby bola celková expozícia rilpivirínu nižšia počas gravidity (podobná pre 2. a 3. trimester) v porovnaní s obdobím po pôrode. Pokles expozície rilpivirínu vo forme neviazanej voľnej frakcie (t. j. aktívnej) počas gravidity v porovnaní s obdobím po pôrode bol menej výrazný ako v prípade celkovej expozície rilpivirínu.

U žien, ktoré počas 2. trimestra gravidity užívali 25 mg rilpivirínu jedenkrát denne, bola priemerná intraindividuálna hodnota C_{max} celkového rilpivirínu o 21 % nižšia, hodnota AUC_{24h} o 29 % nižšia a hodnota C_{min} o 35 % nižšia v porovnaní so stavom po pôrode. Počas 3. trimestra gravidity boli tieto hodnoty o 20 %, 31 % a 42 % nižšie (v uvedenom poradí) v porovnaní so stavom po pôrode.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje pre emtricitabín získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu, reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Predklinické údaje pre rilpivirínium-chlorid získané na základe farmakologických štúdií bezpečnosti, dispozície lieku, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu, reprodukčnej a vývojovej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. U hlodavcov sa pozorovala pečeňová toxicita súvisiaca s indukciou pečeňových enzýmov. U psov sa zaznamenali účinky podobné cholestatickým účinkom.

Štúdie karcinogenity rilpivirínu vykonané na myšiach a potkanoch preukázali pre tieto druhy špecifický karcinogénny potenciál, ktorý sa však nepovažuje za významný pre ľudí.

Predklinické štúdie tenofovir-alafenamidu u potkanov a psov odhalili, že primárnymi cieľovými orgánmi postihovanými toxicitou sú kosti a obličky. Toxicita voči kostiam sa pozorovala ako znížená hustota kostných minerálov u potkanov a psov pri expozíciách tenofoviru najmenej štyrikrát vyšších než tie, ktoré sa očakávajú po podaní emtricitabínu/rilpivirínu/tenofovir-alafenamidu. Minimálna infiltrácia histiocytov bola prítomná v očiach psov pri expozíciách tenofovir-alafenamidu a tenofoviru približne 4- a 17-krát vyšších, v uvedenom poradí, ako tie, ktoré sa očakávajú po podaní emtricitabínu/rilpivirínu/tenofovir-alafenamidu.

V klasických analýzach genotoxicity nebol tenofovir-alafenamid mutagénny ani klastogénny.

Keďže u potkanov a myší dochádza k nižšej expozícii tenofovirusu po podaní tenofovir-alafenamidu než po podaní tenofovir-dizoproxilfumarátu, peri-postnatálna štúdia u potkanov a štúdie karcinogenity sa vykonali iba s tenofovir-dizoproxilfumarátom. Na základe obvyklých štúdií karcinogénneho potenciálu a reprodukčnej a vývojovej toxicity sa neodhalilo žiadne osobitné riziko pre ľudí. Štúdie reprodukčnej toxicity na potkanoch a králikoch nepreukázali žiadne účinky na párenie, fertilitu, graviditu ani fetálne parametre. V štúdii peri-postnatálnej toxicity však tenofovir-dizoproxilfumarát v dávkach toxických pre matku redukoval index životaschopnosti a telesnej hmotnosti mláďat.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

celulóza, mikrokryštalická
sodná soľ kroskarmelózy
stearát horečnatý
povidón (K-30)
kukuričný škrob
monohydrát laktózy

Filmový obal

polyvinylalkohol
uhličitan vápenatý
makrogol (MW 3350)
mastenec

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

12 mesiacov

Fľaše s 30 filmom obalenými tabletami:

Po prvom otvorení nádoby sa počas používania navrhuje doba použiteľnosti v trvaní 60 dní.

Fľaše s 90 filmom obalenými tabletami:

Po prvom otvorení nádoby sa počas používania navrhuje doba použiteľnosti v trvaní 90 dní.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blistrové balenia z OPA/hliníka/PE + vysúšadlo + HDPE povlak – hliník/PE. Blistrové stripy budú umiestnené vo vonkajšej kartónovej škatuli.

Balenie fľaše z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) (primárne balenie) sa skladá z okrúhlej bielej nepriehľadnej fľaše z HDPE so širokým hrdlom s bielym nepriehľadným polypropylénovým (PP) detským bezpečnostným uzáverom a hliníkovou indukčnou tesniacou vložkou spolu s vysúšadlom.

Blistre: 30 a 90 filmom obalených tabliet.

Blistre s jednotlivými dávkami (*Blister Unit Dose*, BUD): 30 × 1 a 90 × 1 filmom obalená tableta.

Fľaše: 30 a 90 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Viatris Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15
DUBLIN
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

OZNAČENIE ŠKATULE

1. NÁZOV LIEKU

Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viartis 200 mg/25 mg/25 mg filmom obalené tablety
emtricitabín/rilpivirín/tenofovir-alafenamid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 200 mg emtricitabínu, rilpivirínium-chlorid zodpovedajúci 25 mg rilpivirínu a tenofovir-alafenamid-fumarát zodpovedajúci 25 mg tenofovir-alafenamidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu (ako monohydrát), ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Blistre:

30 filmom obalených tabliet.

90 filmom obalených tabliet.

Blister s jednotlivými dávkami (BUD):

30 × 1 filmom obalená tableta

90 × 1 filmom obalená tableta

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15
DUBLIN
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viartis

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER A BLISTER S JEDNOTLIVÝMI DÁVKAMI

1. NÁZOV LIEKU

Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viartis 200 mg/25 mg/25 mg filmom obalené tablety
emtricitabín/rilpivirín/tenofovir-alafenamid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Viartis Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

[Pre BUD]

Perorálne použitie

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
A VNÚTORNOM OBALE**

ŠKATUĽA FLAŠE A VNÚTORNÉ OZNAČENIE

1. NÁZOV LIEKU

Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viartis 200 mg/25 mg/25 mg filmom obalené tablety
emtricitabín/rilpivirín/tenofovir-alafenamid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 200 mg emtricitabínu, rilpivirínium-chlorid zodpovedajúci 25 mg rilpivirínu a tenofovir-alafenamid-fumarát zodpovedajúci 25 mg tenofovir-alafenamidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu (ako monohydrát), ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Flaše:

30 filmom obalených tabliet.

90 filmom obalených tabliet.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

[Pre vnútorné označenie]

Fľaše s 30 filmom obalenými tabletami:

Po prvom otvorení nádoby sa počas používania navrhuje doba použiteľnosti v trvaní 60 dní.

Fľaše s 90 filmom obalenými tabletami:

Po prvom otvorení nádoby sa počas používania navrhuje doba použiteľnosti v trvaní 90 dní.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15
DUBLIN
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/25/1966/005

EU/1/25/1966/006

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viartis

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD
--

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris 200 mg/25 mg/25 mg filmom obalené tablety

emtricitabín/rilpivirín/tenofovir-alafenamid

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris
3. Ako užívať Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris a na čo sa používa

Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris je liek, ktorý sa používa na liečbu infekcie vyvolanej **vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti (HIV)**. Je to jedna tableta, ktorá obsahuje kombináciu troch liečiv: **emtricitabín, rilpivirín a tenofovir-alafenamid**. Každé z týchto liečiv účinkuje tak, že zasahuje do činnosti enzýmu nazývaného reverzná transkriptáza, ktorý je nevyhnutný na množenie vírusu HIV-1.

Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris znižuje množstvo HIV vo vašom tele. To zlepší váš imunitný systém a zníži riziko vzniku ochorení spojených s infekciou HIV.

Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris sa používa u dospelých a dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších s telesnou hmotnosťou najmenej 35 kg.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris

Neužívajte Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris

- **Ak ste alergický na emtricitabín, rilpivirín, tenofovir-alafenamid** alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- **Ak v súčasnosti užívate ktorýkoľvek z nasledovných liekov:**
 - **karbamazepín, oxkarbazepín, fenobarbitál a fenytoín** (používané na liečbu epilepsie a prevenciu záchvatov),
 - **rifabutín, rifampicín a rifapentín** (používané na liečbu niektorých bakteriálnych infekcií, ako je tuberkulóza),

- **omeprazol, dexametazón, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol a ezomeprazol** (používajú sa na prevenciu a liečbu žalúdočných vredov, pálenia záhy, refluxnej choroby),
- **dexametazón** (kortikosteroid používaný na liečbu zápalu a potlačenie činnosti imunitného systému) užívaný ústami alebo vo forme injekcie (s výnimkou liečby jednorazovou dávkou),
- **prípravky s obsahom ľubovníka bodkovaného** (*Hypericum perforatum*) (rastlinný prípravok, ktorý sa používa na depresiu a úzkosť).

→ Ak sa vás týka ktorákoľvek z týchto podmienok, **neužívajte Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris a okamžite to povedzte svojmu lekárovi.**

Upozornenia a opatrenia

Počas užívania lieku Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris musíte zostať pod dohľadom vášho lekára.

Tento liek nelieči infekciu HIV. Počas užívania lieku Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris sa u vás môžu naďalej rozvinúť infekcie alebo iné choroby spojené s infekciou HIV.

Predtým, ako začnete užívať Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris, obráťte sa na svojho lekára:

- **Ak máte problémy s pečeňou alebo ochorenie pečene vrátane hepatitídy v anamnéze.** U pacientov s ochorením pečene vrátane chronickej hepatitídy B alebo C, ktorí sa liečia antiretrovirotikami, je vyššie riziko závažných a potenciálne smrteľných komplikácií pečene. Ak máte infekciu hepatitídy B, lekár pre vás starostlivo zváži najlepší liečebný režim.
- **Ak máte infekciu hepatitídy B,** môžu sa problémy s pečeňou zhoršiť, ak prestanete užívať Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris. Je dôležité, aby ste neprestali užívať tento liek bez toho, aby ste sa poradili so svojím lekárom: pozri časť 3, *Neprestávajúce užívať Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris.*
- Ak užívate akékoľvek lieky, ktoré môžu spôsobiť život ohrozujúci nepravidelný srdcový tep (*torsades de pointes*).
- **Ak ste mali ochorenie obličiek alebo ak vyšetrenia preukázali problémy s vašimi obličkami.** Pri začatí liečby liekom Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris a počas nej vám lekár môže nariadiť krvné testy na sledovanie funkcie vašich obličiek.

Počas užívania lieku Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris

Po začatí užívania lieku Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris sledujte:

- **prejavy zápalu alebo infekcie,**
- **bolesť, stuhnutosť kĺbov alebo problémy s kosťami.**

→ Ak spozorujete akýkoľvek z týchto príznakov, **okamžite to povedzte svojmu lekárovi.** Viac informácií si pozrite v časti 4 *Možné vedľajšie účinky.*

Existuje možnosť, že sa u vás pri dlhodobom užívaní tohto lieku vyskytnú problémy s obličkami (pozri časť *Upozornenia a opatrenia*).

Deti a dospelí

Nepodávajte tento liek deťom vo veku 11 rokov ani mladším alebo s telesnou hmotnosťou nižšou ako 35 kg. Použitie lieku Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris u detí vo veku 11 rokov alebo mladších alebo s telesnou hmotnosťou nižšou ako 35 kg sa doteraz neštudovalo.

Iné lieky a Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris môže vzájomne pôsobiť s inými liekmi. V dôsledku toho môžu byť ovplyvnené množstvá lieku Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris alebo iných liekov vo vašej krvi. To môže zastaviť správny účinok vašich liekov alebo sa môžu zhoršiť niektoré vedľajšie účinky. V niektorých prípadoch môže váš lekár upraviť dávku alebo skontrolovať hladiny lieku vo vašej krvi.

Lieky, ktoré sa nesmú nikdy užívať spolu s liekom Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris:

- **karbamazepín, oxkarbazepín, fenobarbitál a fenytoín** (používané na liečbu epilepsie a prevenciu záchvatov),
- **rifabutín, rifampicín a rifapentín** (používané na liečbu niektorých bakteriálnych infekcií, ako je tuberkulóza),
- **omeprazol, dexlansoprazol, lanzoprazol, rabeprazol, pantoprazol a ezomeprazol** (používané na prevenciu a liečbu žalúdočných vredov, pálenia záhy, refluxnej choroby),
- **dexametazón** (kortikosteroid používaný na liečbu zápalu a potlačenie činnosti imunitného systému) užívaný ústami alebo vo forme injekcie (s výnimkou liečby jednorazovou dávkou),
- **prípravky s obsahom ľubovníka bodkovaného** (*Hypericum perforatum*) (rastlinný prípravok, ktorý sa používa na depresiu a úzkosť).

→ Ak užívate niektorý z týchto liekov, **neužívajte Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris a okamžite to povedzte svojmu lekárovi.**

Iné typy liekov:

Povedzte svojmu lekárovi, ak užívate:

- **Akékoľvek lieky používané na liečbu HIV.**
 - **Ktorékoľvek lieky obsahujúce:**
 - tenofovir-alafenamid,
 - tenofovir-dizoproxil,
 - lamivudín,
 - adefovir-dipivoxil.
 - **Antibiotiká používané na liečbu bakteriálnych infekcií obsahujúce:**
 - klaritromycín,
 - erytromycín.
- Tieto lieky môžu zvyšovať množstvo rilpivirínu a tenofovir-alafenamidu (zložky lieku Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris) vo vašej krvi. Lekár vám môže podať iný liek.

- **Antimykotiká používané na liečbu hubových infekcií:**
 - ketokonazol,
 - flukonazol,
 - itrakonazol,
 - posakonazol,
 - vorikonazol.

Tieto lieky môžu zvyšovať množstvo rilpivirínu a tenofovir-alafenamidu (zložky lieku Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris) vo vašej krvi. Lekár vám môže podať iný liek.
 - **Lieky na liečbu žalúdočných vredov, pálenia záhy alebo refluxnej choroby, ako sú:**
 - **antacidá** (hydroxid hlinitý/horečnatý alebo uhličitan vápenatý),
 - **antagonisty H₂** (famotidín, cimetidín, nizatidín alebo ranitidín).

Tieto lieky môžu znižovať množstvo rilpivirínu (zložka lieku Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris) vo vašej krvi. Ak užívate niektorý z týchto liekov, lekár vám buď podá iný liek, alebo odporučí, ako a kedy užívať tento liek:

 - **Ak užívate antacidum**, užite ho najmenej 2 hodiny pred alebo najmenej 4 hodiny po užití lieku Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris.
 - **Ak užívate antagonistu H₂**, užite ho najmenej 12 hodín pred alebo najmenej 4 hodiny po užití lieku Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris. Počas užívania lieku Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris môžete antagonistov H₂ užívať iba jedenkrát denne. Antagonisty H₂ sa nesmú užívať v režime dvakrát denne. Poradte sa so svojim lekárom ohľadom alternatívneho režimu (pozri časť *Ako užívať Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris*).
 - **Cyklosporín**, liek používaný pre zníženie sily imunitného systému tela:

Tento liek môže zvyšovať množstvo rilpivirínu a tenofovir-alafenamidu (zložky lieku Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris) vo vašej krvi. Lekár vám môže podať iný liek.
 - **Metadón**, liek používaný na liečbu závislosti od opiátov, pretože váš lekár môže zmeniť vašu dávku metadónu.
 - **Dabigatranetexilát**, liek používaný na liečbu srdcových porúch, pretože váš lekár možno bude sledovať hladiny tohto lieku vo vašej krvi.
- **Ak užívate niektorý z týchto liekov, povedzte to svojmu lekárovi.** Neukončíte liečbu bez konzultácie so svojim lekárom.

Tehotenstvo a dojčenie

- Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná, alebo ak plánujete otehotnieť, poradte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.
- Počas užívania lieku Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris **používajte účinnú antikoncepciu.**

Ak ste tehotná, poradte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom, predtým ako začnete užívať akýkoľvek liek.

Ak ste liek Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris užívali počas tehotenstva, váš lekár môže požadovať pravidelné krvné testy a ďalšie diagnostické testy na sledovanie vývoja vášho dieťaťa. U detí, ktorých matky užívali nukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy (NRTI) počas tehotenstva, prínos ochrany proti HIV prevažuje nad rizikom vedľajších účinkov.

Počas liečby liekom Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris nedojčíte, pretože niektoré z liečiv v tomto lieku prechádzajú do materského mlieka.

Dojčenie sa neodporúča u žien infikovaných HIV, pretože infekcia HIV sa môže materským mliekom preniesť na dieťa.

Ak dojčíte alebo uvažujete o dojčení, **čo najskôr sa o tom porozprávajte so svojim lekárom.**

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Keď sa po užívaní lieku cítite unavený, ospalý alebo máte závraty, nevedzte vozidlá ani neobsluhujte stroje.

Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris obsahuje laktózu a sodík.

Ak vám váš lekár povedal, že máte neznášanlivosť niektorých cukrov, kontaktujte svojho lekára predtým, ako začnete užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

→ Ak sa vás týkajú ktorékoľvek z týchto podmienok, **povedzte to svojmu lekárovi predtým, ako začnete užívať Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris.**

3. Ako užívať Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka je:

Dospelí: každý deň jedna tableta s jedlom

Dospievajúci vo veku 12 rokov a starší s telesnou hmotnosťou najmenej 35 kg: každý deň jedna tableta s jedlom

Je dôležité užívať Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris spolu s jedlom, aby ste dosiahli správnu hladinu liečiva v tele. Samotný výživový nápoj nenahrádza jedlo.

Odporúča sa tabletu nehrýzť, nedrviť ani nedeliť pre jej horkú chuť.

Ak užívate antacidum, ako je hydroxid hlinitý/horečnatý alebo uhličitan vápenatý, užite ho najmenej 2 hodiny pred alebo najmenej 4 hodiny po užití lieku Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris.

Ak užívate antagonistu H₂, ako je famotidín, cimetidín, nizatidín alebo ranitidín, užite ho najmenej 12 hodín pred alebo najmenej 4 hodiny po užití lieku Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris. Počas užívania lieku Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris môžete antagonistov H₂ užívať iba jedenkrát denne. Antagonisty H₂ sa nesmú užívať dvakrát denne. Poradte sa so svojim lekárom ohľadom alternatívneho režimu.

Ak ste na dialýze, užite svoju dennú dávku lieku Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris po dokončení dialýzy.

Ak užijete viac lieku Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris, ako máte

Ak ste náhodne užili viac ako odporúčanú dávku lieku Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris, môže sa u vás zvýšiť riziko výskytu možných vedľajších účinkov tohto lieku (pozri časť 4, *Možné vedľajšie účinky*).

Okamžite sa skontaktujte so svojim lekárom alebo s najbližším oddelením pohotovosti, aby vám poradili. Vezmite si fľašu s tabletami so sebou, aby ste mohli jednoduchšie popísať, čo ste užili.

Ak zabudnete užiť Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris

Je dôležité nevynechať žiadnu dávku lieku Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris.

Ak vynecháte dávku:

- **Ak si na to spomeniete do 12 hodín** od zvyčajného času užívania lieku Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris, musíte užiť tabletu čo najskôr ako je to možné. Vždy užívajte tabletu s jedlom. Potom užite vašu nasledujúcu dávku ako obvykle.
- **Ak si na to spomeniete až po uplynutí 12 hodín alebo neskôr** od času, kedy zvyčajne užívate Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris, neužite vynechanú dávku. Počkajte a užite nasledujúcu dávku s jedlom vo vašom obvyklom čase.

Ak ste vracali menej ako 4 hodiny po užití lieku Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris, užite ďalšiu tabletu s jedlom. **Ak ste vracali po viac ako 4 hodinách od užitia lieku Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris** nemusíte užiť ďalšiu dávku až do nasledujúcej pravidelne plánovanej tablety.

Neprestávajúce užívať Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris

Neprestávajúce užívať Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris bez konzultácie so svojim lekárom. Zastavenie užívania tohto lieku môže závažne ovplyvniť vašu odpoveď na budúcu liečbu. Ak z akéhokoľvek dôvodu prestanete užívať tento liek, poraďte sa so svojim lekárom predtým, než znovu začnete užívať tablety Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris.

Ak sa vaše zásoby lieku Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris začnú míňať, požiadať o ďalšie vášho lekára alebo lekárnika. Je to veľmi dôležité, pretože množstvo vírusu sa môže začať zvyšovať, ak prestanete užívať liek aj iba na krátky čas. Ochorenie sa môže potom ťažšie liečiť.

Ak máte infekciu HIV aj hepatitídu B, je obzvlášť dôležité neukončiť liečbu liekom Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris bez toho, aby ste o tom najprv povedali svojmu lekárovi. Niekoľko mesiacov po ukončení liečby môžu byť u vás potrebné krvné testy. U niektorých pacientov s pokročilým ochorením pečene alebo cirhózou pečene sa neodporúča ukončiť liečbu, pretože to môže viesť k zhoršeniu hepatitídy, čo môže ohrozovať ich život.

→ **Okamžite povedzte svojmu lekárovi** o nových alebo nezvyčajných príznakoch potom, ako ukončíte liečbu, najmä príznaky, ktoré spájate s infekciou hepatitídy B.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Možné vedľajšie účinky: okamžite informujte svojho lekára

- **Akékoľvek prejavy zápalu alebo infekcie.** U niektorých pacientov s pokročilou infekciou HIV (AIDS) a oportúnnymi infekciami (infekcie, ktoré sa vyskytujú u ľudí so slabým imunitným systémom) v anamnéze sa v krátkom čase po začatí liečby infekcie HIV môžu vyskytnúť prejavy a príznaky zápalu z predošlých infekcií. Predpokladá sa, že tieto príznaky sú spôsobené zlepšením imunitnej odpovede tela, čo mu umožňuje bojovať proti infekciám, ktoré mohli byť dovtedy prítomné bez zjavných príznakov.
- Po začatí užívania liekov na infekciu HIV sa môžu vyskytnúť aj **autoimunitné poruchy**, ku ktorým dôjde, ak imunitný systém napáda zdravé tkanivá tela. Autoimunitné poruchy sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby. Sledujte akékoľvek príznaky infekcie alebo iné príznaky, ako sú:
 - slabosť svalov,
 - slabosť začínajúca v rukách a chodidlách a prechádzajúca nahor smerom k trupu tela,
 - palpitácie (búšenie srdca), tras alebo hyperaktivita.

→ Ak spozorujete akýkoľvek z týchto príznakov zápalu alebo infekcie, okamžite to povedzte svojmu lekárovi.

Veľmi časté vedľajšie účinky

(môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)

- problémy so spaním (*nespavosť*),
- bolesť hlavy,
- závraty,
- pocit na vracanie (*nevoľnosť*).

Testy tiež môžu ukázať:

- zvýšené hladiny cholesterolu a/alebo pankreatickej amylázy (tráviaci enzým) v krvi,
- zvýšené hladiny pečeňových enzýmov v krvi.

Časté vedľajšie účinky

(môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí)

- znížená chuť do jedla,
- depresia,
- neobvyklé sny,
- poruchy spánku,
- depresívna nálada,
- pocit ospalosti (somnolencia),
- únava,
- bolesť brucha alebo nepríjemný pocit v bruchu,
- nevoľnosť (*vracanie*),
- pocit plnosti,
- sucho v ústach,
- vetry (*plynatosť*),
- hnačka,
- vyrážka.

Testy tiež môžu ukázať:

- nízky počet bielych krviniek (znížením počtu bielych krviniek sa môžete stať viac náchylnými na infekciu),
- nízky počet krvných doštičiek (druh krvných buniek podieľajúcich sa na zrážavosti krvi),

- pokles hemoglobínu v krvi,
- zvýšené hladiny mastných kyselín (*triglyceridov*), bilirubínu alebo lipázy v krvi.

Menej časté vedľajšie účinky

(môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí)

- prejavy alebo príznaky zápalu alebo infekcie,
- nízky počet červených krviniek (*anémia*),
- závažné kožné reakcie vrátane vyrážky sprevádzanej horúčkou, opuch a problémy s pečeňou,
- problémy s trávením vedúce k ťažkostiam po jedle,
- opuch tváre, pier, jazyka alebo hrdla (*angioedém*),
- svrbenie (*pruritus*),
- žihľavka (*urtikária*),
- bolesť kĺbov (*artralgia*).

→ Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný, povedzte to svojmu lekárovi.

Iné účinky, ktoré možno pozorovať počas liečby HIV

Frekvencia nasledovných vedľajších účinkov nie je známa (frekvenciu nemožno stanoviť z dostupných údajov).

- **Problémy s kosťami.** U niektorých pacientov užívajúcich kombinované protivírusové lieky, ako je Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viartis, sa môže rozvinúť ochorenie kostí nazývané *osteonekróza* (odumieranie kostného tkaniva spôsobené prerušením prívodu krvi do kosti). Dlhodobé užívanie tohto typu lieku, užívanie kortikosteroidov, pitie alkoholu, veľmi slabý imunitný systém a nadváha môžu byť niektoré z mnohých rizikových faktorov rozvoja tohto ochorenia. Prejavy osteonekrózy sú:
 - stuhnutosť kĺbov,
 - bolesť kĺbov (najmä bedier, kolien a ramien),
 - problémy s pohybom.

→ Ak spozorujete niektorý z týchto príznakov, povedzte to svojmu lekárovi.

Počas liečby HIV môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Toto čiastočne súvisí so zlepšeným zdravotným stavom a so životným štýlom a v prípade hladín lipidov v krvi to niekedy súvisí so samotnými liekmi proti infekcii HIV. Váš lekár vás bude vyšetrovať kvôli týmto zmenám.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viartis

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a fľaši po {EXP}. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris obsahuje

- Liečivá sú emtricitabín/rilpivirín/tenofovir-alafenamid.
- Ďalšie zložky sú sodná soľ kroskarmelózy, stearát horečnatý, povidón (K-30), kukuričný škrob, monohydrát laktózy, polyvinylalkohol, uhličitan vápenatý, makrogol (MW 3350), mastenec a celulóza, mikrokryštalická.

Ako vyzerá Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris a obsah balenia

Biela až sivobiela filmom obalená obojstranne vypuklá tableta kapsulovitého tvaru s rozmermi 15 mm × 7 mm, na jednej strane tablety s vtláčeným slovom „T7“ a na druhej strane bez označenia.

Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris sa dodáva v blistrových baleniach obsahujúcich 30 a 90 filmom obalených tabliet a v blistroch s jednotlivými dávkami (BUD) 30 × 1 a 90 × 1 filmom obalená tableta.

Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide Viatris sa dodáva vo fľašiach s 30 a 90 filmom obalenými. Každá fľaša obsahuje silikagelové vysúšadlo, ktoré treba uchovávať vo fľaši na ochranu tabliet. Silikagelové vysúšadlo je v samostatnom vrecku alebo nádobke a nesmie sa užiť.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Viatris Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15
DUBLIN
Írsko

Výrobca

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

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

Viatris
Tél/Tel: + 32 (0) 2 658 61 00

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Lietuva

Viatris UAB
Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Viatri CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

Danmark

Viatri ApS

Tlf.: +45 28 11 69 32

Deutschland

Viatri Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

Eesti

Viatri OÜ

Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Viatri Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

España

Viatri Pharmaceuticals, S.L.

Tel: + 34 900 102 712

France

Viatri Santé

Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Viatri Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Viatri Limited

Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Viatri Italia S.r.l.

Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Ltd

Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatri SIA

Tel: +371 676 055 80

Magyarország

Viatri Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland

Mylan BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge

Viatri AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Viatri Austria GmbH

Tel: +43 1 86390

Polska

Viatri Healthcare Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.

Tel: + 351 214 127 200

România

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatri d.o.o.

Tel: +386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatri Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatri Oy

Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatri AB

Tel: +46 (0)8 630 19 00

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<https://www.ema.europa.eu>.