

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid Viatris 200 mg/25 mg/25 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg emtricitabina, 25 mg rilpivirina v obliki rilpivirinijevega klorida in 25 mg tenofoviralfenamida v obliki tenofoviralfenamidijevega fumarata.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena tableta vsebuje 185 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Bela do belkasta filmsko obložena bikonveksna tableta z zaobljenim robom, v obliki modificirane kapsule, z dimenzijami 15,30 mm x 7,15 mm, z vtisnjenim znakom „T7“ na eni strani tablete in brez napisa na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid Viatris je indicirano za zdravljenje odraslih in mladostnikov (starih 12 let in več s telesno maso vsaj 35 kg), okuženih z virusom humane imunske pomanjkljivosti tipa 1 (HIV-1) brez znanih mutacij, povezanih z rezistenco na razred nenukleozidnih zaviralcev reverzne transkriptaze (NNRTI- non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor), tenofovir ali emtricitabin in z virusno obremenitvijo $\leq 100\,000$ HIV-1 RNA kopij/ml (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora začeti zdravnik, ki že ima izkušnje z zdravljenjem okužbe z virusom HIV.

Odmerjanje

Jemlje se ena tableta enkrat dnevno s hrano (glejte poglavje 5.2).

Če bolnik izpusti odmerek zdravila Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid Viatris v roku 12 ur od časa, ko ga običajno vzame, naj vzame zdravilo Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid Viatris s hrano takoj, ko je mogoče, nato pa nadaljuje z običajnim režimom odmerjanja. Če bolnik izpusti odmerek zdravila Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid Viatris za več kot 12 ur, naj ne nadomesti izpuščenega odmerka in preprosto nadaljuje z jemanjem po običajnem režimu odmerjanja.

Če bolnik v roku 4 ur od jemanja zdravila Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid Viatris bruha, naj vzame drugo tableto s hrano. Če bolnik bruha več kot 4 ure po jemanju zdravila Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid Viatris, naj ne vzame naslednjega odmerka tega zdravila pred naslednjim predvidenim odmerkom ob običajnem času.

Starejši

Odmerka zdravila Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralaafenamid Viartis pri starejših bolnikih ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Ledvična okvara

Odmerka zdravila Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralaafenamid Viartis pri odraslih ali mladostnikih (starih vsaj 12 let in s telesno maso vsaj 35 kg) z ocenjenim očistkom kreatinina ($\text{CrCl-creatinine clearance}$) ≥ 30 ml/min ni treba prilagoditi. Zdravljenje z zdravilom

Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralaafenamid Viartis je treba prekiniti pri bolnikih z ocenjenim CrCl , ki med zdravljenjem pade pod 30 ml/min (glejte poglavje 5.2).

Odmerka zdravila Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralaafenamid Viartis pri odraslih s končno ledvično odpovedjo (ocenjeni $\text{CrCl} < 15$ ml/min) na kronični hemodializi ni treba prilagoditi; vendar pa se je treba zdravilu Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralaafenamid Viartis načeloma izogniti, a se lahko uporablja pri teh bolnikih, če prevlada mnenje, da so možne koristi večje od možnih tveganj (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Ob dneh hemodialize je treba zdravilo Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralaafenamid Viartis dati po koncu zdravljenja s hemodializo.

Zdravilu Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralaafenamid Viartis se je treba izogniti pri bolnikih z ocenjenim $\text{CrCl} \geq 15$ ml/min in < 30 ml/min ali < 15 ml/min, ki niso na kronični hemodializi, saj varnosti zdravila Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralaafenamid Viartis pri teh populacijah niso dokazali.

Ni podatkov za dajanje priporočil o odmerjanju pri otrocih, starih manj kot 18 let s končno ledvično odpovedjo.

Jetrna okvara

Odmerka zdravila Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralaafenamid Viartis ni treba prilagoditi pri bolnikih z blago (stopnje A po Child-Pughu) ali zmerno (stopnje B po Child-Pughu) jetrno okvaro. Pri uporabi zdravila Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralaafenamid Viartis pri bolnikih z zmerno jetrno okvaro je potrebna previdnost. Zdravila Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralaafenamid Viartis niso preučili pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (stopnje C po Child-Pughu); zato se uporaba zdravila Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralaafenamid Viartis pri bolnikih s hudo jetrno okvaro ne priporoča (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralaafenamid Viartis pri otrocih, mlajših od 12 let, ali s telesno maso < 35 kg, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

peroralna uporaba

Zdravilo Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralaafenamid Viartis se jemlje enkrat dnevno, peroralno s hrano (glejte poglavje 5.2). Zaradi grenkega okusa je priporočljivo, da se filmsko obložene tablete ne žveči, drobi ali deli.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovine ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Zdravila Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralaafenamid Viartis se ne sme uporabljati v kombinaciji z zdravili, ki lahko povzročijo bistveno zmanjšanje koncentracij rilpivirina v plazmi (zaradi indukcije encima citokroma P450 [CYP]3A ali zvišanja vrednosti pH v želodcu), kar lahko zmanjša terapevtski

učinek zdravila Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid Viartis (glejte poglavje 4.5), vključno z naslednjimi učinkovinami:

- karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital, fenitoin
- rifabutin, rifampicin, rifapentin
- omeprazol, esomeprazol, dekslansoprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol
- deksametazon (peroralni in parenteralni odmerki), razen pri zdravljenju z enkratnim odmerkom
- šentjanževka (*Hypericum perforatum*)

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Virološki neuspeh in razvoj rezistence

Podatki ne zadoščajo za utemeljitev uporabe pri bolnikih, kjer predhodno zdravljenje z NNRTI ni bilo uspešno. Testiranje rezistence in/ali podatki o rezistenci v anamnezi morajo biti vodilo pri uporabi zdravila Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid Viartis (glejte poglavje 5.1).

V združeni analizi učinkovitosti iz dveh kliničnih študij faze III pri odraslih (C209 [ECHO] in C215 [THRIVE]) do vključno 96. tedna, je bilo pri bolnikih, zdravljenih z emtricitabinom/dizoprosiltenofovirijevim fumaratom + rilpivirinom z začetno virusno obremenitvijo > 100 000 HIV-1 RNA kopij/ml tveganje za virološki neuspeh (17,6 % z rilpivirinom v primerjavi s 7,6 % z efavirenzom) v primerjavi z bolniki z začetno virusno obremenitvijo ≤ 100 000 HIV-1 RNA kopij/ml (5,9 % z rilpivirinom v primerjavi s 2,4 % z efavirenzom) večje. Stopnja virološkega neuspeha pri bolnikih, zdravljenih z emtricitabinom/dizoprosiltenofovirijevim fumaratom + rilpivirinom, je bila v 48. tednu 9,5 % in v 96. tednu 11,5 %, v kraku z emtricitabinom/dizoprosiltenofovirijevim fumaratom + efavirenzom pa 4,2 % oz. 5,1 %. Razlika v stopnji novih viroloških neuspehov v analizi od 48. do 96. tedna med krakoma z rilpivirinom in efavirenzom ni bila statistično pomembna. Bolniki z začetno virusno obremenitvijo > 100 000 HIV-1 RNA kopij/ml, pri katerih se je pojavil virološki neuspeh, so imeli višjo stopnjo rezistence na NNRTI, nastale med zdravljenjem. Rezistenca, povezana z lamivudinom/emtricitabinom, se je pojavila pri več bolnikih z virološkim neuspehom na zdravilo rilpivirin kot pri bolnikih z virološkim neuspehom na efavirenz (glejte poglavje 5.1).

Ugotovitve pri mladostnikih (starih od 12 do 18 let) v študiji C213 so bile na splošno v skladu s temi podatki (za podrobnosti glejte poglavje 5.1).

Z rilpivirinom se lahko zdravi samo mladostnike, pri katerih je verjetno, da bodo skrbno upoštevali protiretrovirusno zdravljenje, saj lahko suboptimalno upoštevanje povzroči razvoj rezistence ter izgubo možnosti zdravljenja v prihodnosti.

Srce in ožilje

Pri odmerkih, višjih od terapevtskih (75 mg in 300 mg enkrat dnevno), rilpivirin povezujejo s podaljšanjem intervala QTc na elektrokardiogramu (EKG) (glejte poglavji 4.5 in 4.9). Rilpivirin pri priporočenem odmerku 25 mg enkrat dnevno ni povezan s klinično pomembnim vplivom na QTc. Zdravilo Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid Viartis je treba uporabljati previdno pri sočasnem dajanju zdravil z znanim tveganjem za *Torsade de Pointes*.

Bolniki s hkratno okužbo z virusom HIV in virusom hepatitisa B ali C

Pri bolnikih s kroničnim hepatitisom B ali C, ki se zdravijo s protiretrovirusno terapijo, obstaja povečano tveganje za hude in potencialno usodne neželene učinke na delovanje jeter.

Varnost in učinkovitost zdravila Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid Viartis pri bolnikih s hkratno okužbo s HIV-1 in virusom hepatitisa C (HCV) nista bili dokazani.

Tenofoviralfenamid je aktiven proti virusu hepatitisa B (HBV). Prekinitev zdravljenja z zdravilom Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid Viartis pri bolnikih s hkratno okužbo s HIV in virusom HBV je lahko povezana s hudimi akutnimi poslabšanji hepatitisa. Bolnike s hkratno okužbo s

HIV in HBV, ki prekinajo zdravljenje z zdravilom Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid Viartis, je treba pozorneje opazovati in opravljati potrebne klinične in laboratorijske preiskave še vsaj nekaj mesecev po prenehanju zdravljenja.

Bolezni jeter

Varnost in učinkovitost zdravila Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid Viartis pri bolnikih s pomembnejšimi sočasnimi jetrnimi boleznimi nista bili dokazani.

Bolniki z že obstoječo jetrno disfunkcijo, vključno s kroničnim aktivnim hepatitisom, imajo v času kombinirane protiretrovirusne terapije (CART-combination antiretroviral therapy) več anomalij jetrne funkcije in jih je treba spremljati v skladu s standardno prakso. Če pri teh bolnikih pride do znakov poslabšanja jetrne bolezni, je treba razmisliti o začasni ali trajni prekinitvi zdravljenja.

Telesna masa in presnovni parametri

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. Takšne spremembe so deloma lahko povezane z obvladanjem bolezni in načinom življenja. Pri lipidih v nekaterih primerih obstajajo dokazi, da gre za učinek zdravljenja, medtem ko za povečanje telesne mase ni močnih dokazov, ki bi ga povezovali s katerim koli določenim zdravljenjem. Za nadzor lipidov in glukoze v krvi je treba upoštevati veljavne smernice za zdravljenje okužbe z virusom HIV. Motnje lipidov je treba obravnavati klinično ustrezno.

Mitohondrijska disfunkcija kot posledica *in utero* izpostavljenosti

Nukleozidni in nukleotidni analogi povzročajo različno stopnjo okvare mitohondrijev, kar je najbolj izrazito pri stavudinu, didanozinu in zidovudinu. Obstajajo poročila o mitohondrijski disfunkciji pri HIV-negativnih dojenčkih, ki so bili *in utero* in/ali postnatalno izpostavljeni nukleozidnim analogom. To v največji meri zadeva režim zdravljenja z zidovudinom. Glavni opisani neželeni učinki so hematološke motnje (anemija, nevtropenija) in presnovne motnje (hiperlaktatemija, hiperlipazemija). Ti neželeni učinki so pogosto prehodni. Poročali so o nekaterih primerih nevroloških motenj, ki nastopijo kasneje (hipertonija, konvulzije, nenormalno obnašanje). Trenutno ni znano, ali so te nevrološke motnje prehodne ali trajne. Te ugotovitve je treba upoštevati pri vseh otrocih, ki so bili *in utero* izpostavljeni nukleozidnim in nukleotidnim analogom in imajo hude klinične izvide neznanega vzroka, zlasti nevrološke izvide. Te ugotovitve ne vplivajo na trenutna nacionalna priporočila o uporabi protiretrovirusne terapije pri nosečnicah za preprečitev vertikalnega prenosa okužbe z virusom HIV.

Sindrom imunske reaktivacije

Pri s HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo lahko ob uvedbi CART nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične patogene in povzroči resna klinična stanja ali poslabšanje simptomov. Take reakcije so navadno opazili v prvih nekaj tednih ali mesecih po uvedbi CART. Ustrezni primeri vključujejo citomegalovirusni retinitis, generalizirane in/ali žariščne okužbe z mikobakterijami in s *Pneumocystis jirovecii* povzročeno pljučnico. Kakršne koli vnetne simptome je treba obravnavati in uvesti zdravljenje, kadar je potrebno.

Pri ugotovljeni imunski reaktivaciji so poročali tudi o pojavu avtoimunskih bolezni (kot sta Gravesova bolezen in avtoimunske hepatitis), vendar pa je poročani čas do njihovega pojava bolj variabilen in se ti dogodki lahko pojavijo več mesecev po uvedbi zdravljenja.

Oportunistične okužbe

Pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid Viartis, se lahko še naprej razvijajo oportunistične okužbe in drugi zapleti okužbe z virusom HIV. Zato mora bolnike skrbno klinično spremljati zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolnikov s HIV s povezanimi obolenji.

Osteonekroza

Čeprav je vzrokov verjetno več (vključno z uporabo kortikosteroidov, uživanjem alkohola, hudo imunosupresijo, višjim indeksom telesne mase), so o primerih osteonekroze poročali zlasti pri bolnikih z napredovalo boleznijo HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo CART ali obojim. Bolnikom je treba svetovati, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se jim pojavijo bolečine v sklepih, togost sklepov ali težave z gibljivostjo.

Nefrotoksičnost

Pri zdravilih, ki vsebujejo tenofoviralfenamid, so v obdobju trženja poročali o primerih ledvične okvare, vključno z akutno ledvično odpovedjo in proksimalno ledvično tubulopatijo. Morebitnega tveganja nefrotoksičnosti kot posledice kronične izpostavljenosti nizkim ravnom tenofovirja zaradi odmerjanja tenofoviralfenamida ni mogoče izključiti (glejte poglavje 5.3).

Pred začetkom ali ob uvedbi zdravljenja z zdravilom Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid Viartis je priporočljivo pri vseh bolnikih oceniti delovanje ledvic, nato pa ga je treba med zdravljenjem pri vseh bolnikih spremljati, kot je klinično primerno. Pri bolnikih, pri katerih se pojavi klinično pomembno zmanjšanje delovanja ledvic ali dokazi proksimalne ledvične tubulopatije, je treba razmisliti o prenehanju zdravljenja z zdravilom Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid Viartis.

Bolniki s končno ledvično odpovedjo na kronični hemodializi

Zdravilu Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid Viartis se je treba načeloma izogniti, a se lahko uporablja pri odraslih s končno ledvično odpovedjo (ocenjeni CrCl < 15 ml/min) na kronični hemodializi, če so možne koristi večje od možnih tveganj (glejte poglavje 4.2). V študiji emtricitabina in tenofoviralfenamida v kombinaciji z elvitegravirjem in kobicistatom v obliki tablete s fiksno kombinacijo odmerkov (E/C/F/TAF) pri odraslih z okužbo HIV-1 s končno ledvično odpovedjo (ocenjeni CrCl < 15 ml/min) na kronični hemodializi se je učinkovitost ohranila do konca 48. tedna, vendar je bila izpostavljenost emtricitabinu značilno večja kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic. Čeprav niso prepoznali novih vprašanj glede varnosti, so implikacije večje izpostavljenosti emtricitabinu negotove (glejte poglavji 4.8 in 5.2).

Nosečnost

Med nosečnostjo so pri jemanju 25 mg rilpivirina enkrat dnevno opazili nižje izpostavljenosti rilpivirinu. V študijah faze 3 (C209 in C215) je bila nižja izpostavljenost rilpivirinu, podobna kot je bila opažena med nosečnostjo, povezana s povečanim tveganjem za virološki neuspeh, zato je treba skrbno spremljati virusno obremenitev (glejte poglavja 4.6, 5.1 in 5.2). Druga možnost je, da se razmisli o prehodu na drug protiretrovirusni režim.

Sočasna uporaba drugih zdravil

Zdravila Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid Viartis se ne sme dajati sočasno z nekaterimi drugimi zdravili (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Zdravila Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid Viartis se ne sme uporabljati sočasno z drugimi protiretrovirusnimi zdravili (glejte poglavje 4.5).

Zdravila Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid Viartis se ne sme dajati skupaj z zdravili, ki vsebujejo tenofoviralfenamid, lamivudin, dizoproksiltenofovirat ali dipivoksiladefovir (glejte poglavje 4.5).

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje laktozo monohidrat. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravilo Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid Viatris je indicirano za uporabo kot celovit režim za zdravljenje okužbe s HIV-1 in se ga ne sme uporabljati sočasno z drugimi protiretrovirusnimi zdravili. Informacije o medsebojnem delovanju z drugimi protiretrovirusnimi zdravili zato niso navedene. Študije medsebojnega delovanja so bile izvedene le pri odraslih.

Emtricitabin

Študije *in vitro* in klinične farmakokinetične študije medsebojnega delovanja zdravil kažejo, da je možnost interakcij, pri katerih posreduje CYP in vključujejo emtricitabin, z drugimi zdravili majhna. Sočasno dajanje emtricitabina z zdravili, ki se izločajo z aktivnim tubularnim izločanjem, lahko zviša koncentracije emtricitabina in/ali sočasno uporabljenih zdravil.

Zdravila, ki zmanjšajo delovanje ledvic, lahko zvišajo koncentracije emtricitabina.

Rilpivirin

Rilpivirin se presnavlja pretežno s CYP3A. Zato lahko zdravila, ki inducirajo ali zavirajo CYP3A, vplivajo na očistek rilpivirina (glejte poglavje 5.2). Rilpivirin *in vitro* zavira P-glikoprotein (P-gp) (50-odstotna inhibitorna koncentracija [IC₅₀] je 9,2 µM). V klinični študiji rilpivirin ni pomembno vplival na farmakokinetične lastnosti digoksina. Poleg tega v klinični študiji medsebojnega delovanja s tenofoviralfenamidom, ki je bolj občutljiv na zaviranje črevesnega P-gp, rilpivirin ni vplival na izpostavljenost tenofoviralfenamidu pri sočasnem dajanju, kar pomeni, da rilpivirin ni *in vivo* zaviralec P-gp.

Rilpivirin je *in vitro* zaviralec prenašalca MATE-2K z IC₅₀ < 2,7 nM. Klinični pomen tega izsledka trenutno ni znana.

Tenofoviralfenamid

Tenofoviralfenamid se prenaša s P-glikoproteinom (P-gp) in proteinom odpornosti pri raku dojke (BCRP-Breast Cancer Resistance Protein). Zdravila, ki vplivajo na aktivnost P-gp in BCRP, lahko povzročijo spremembe v absorpciji tenofoviralfenamida (glejte preglednico 1). Pričakuje se, da zdravila, ki inducirajo aktivnost P-gp (npr. rifampicin, rifabutin, karbamazepin, fenobarbital), zmanjšajo absorpcijo tenofoviralfenamida, kar povzroči zmanjšanje koncentracije tenofoviralfenamida v plazmi ter lahko povzroči izgubo terapevtskega učinka zdravila Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid Viatris in razvoj rezistence. Pričakuje se, da sočasno dajanje zdravila Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid Viatris z drugimi zdravili, ki zavirajo aktivnost P-gp in BCRP (npr. ketokonazolom, flukonazolom, itrakonazolom, posakonazolom, vorikonazolom, ciklosporinom), poveča absorpcijo in koncentracijo tenofoviralfenamida v plazmi. Na podlagi podatkov iz študije *in vitro* ni pričakovati, da bi sočasno dajanje tenofoviralfenamida in zaviralcev ksantin oksidaze (npr. feboksostata) povečalo sistemsko izpostavljenost tenofoviru *in vivo*.

Tenofoviralfenamid *in vitro* ni zaviralec CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ali CYP2D6. Tenofoviralfenamid *in vivo* ni zaviralec ali induktor CYP3A. Tenofoviralfenamid je *in vitro* substrat organskega anionskega prenašalnega polipeptida (OATP - organic anion transporting polypeptide) 1B1 in OATP1B3. Na porazdelitev tenofoviralfenamida v telesu lahko vpliva aktivnost OATP1B1 in OATP1B3.

Kontraindicirana sočasna uporaba

Opazili so, da sočasna uporaba zdravila Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid Viatris in zdravil, ki inducirajo CYP3A, povzroči zmanjšanje koncentracij rilpivirina v plazmi, kar lahko potencialno

povzroči izgubo virološkega odziva na zdravilo Emtricitabin/rilpivirin/tenofovirala fenamid Viartis (glejte poglavje 4.3) in možno rezistenco na rilpivirin in na razred NNRTI.

Opazili so, da sočasna uporaba zdravila Emtricitabin/rilpivirin/tenofovirala fenamid Viartis z zaviralci protonske črpalke povzroči zmanjšane koncentracije rilpivirina v plazmi (zaradi povečanja vrednosti pH v želodcu), kar lahko potencialno povzroči izgubo virološkega odziva na zdravilo Emtricitabin/rilpivirin/tenofovirala fenamid Viartis (glejte poglavje 4.3) in možno rezistenco na rilpivirin in na razred NNRTI.

Sočasna uporaba, pri kateri se priporoča previdnost

Zaviralci encima CYP

Opazili so, da sočasna uporaba zdravila Emtricitabin/rilpivirin/tenofovirala fenamid Viartis z zdravili, ki zavirajo aktivnost encima CYP3A, povzroči povečane koncentracije rilpivirina v plazmi.

Zdravila, ki podaljšujejo interval QT:

Zdravilo Emtricitabin/rilpivirin/tenofovirala fenamid Viartis je treba uporabljati previdno, če se uporablja sočasno z zdravili z znanim tveganjem za *Torsade de Pointes* (glejte poglavje 4.4).

Druge interakcije

Tenofovirala fenamid *in vitro* ni zaviralec humane urid uridindifosfat-glukuroniltransferaze (UGT-uridine diphosphate glucuronosyltransferase) 1A1. Ni znano, ali so emtricitabin ali tenofovirala fenamid zaviralci drugih encimov UGT. Emtricitabin *in vitro* ni zaviral glukuronidacijske reakcije na nespecifične substrate UGT.

Interakcije med zdravilom Emtricitabin/rilpivirin/tenofovirala fenamid Viartis ali posameznimi učinkovinami zdravila in sočasno uporabljenimi zdravili so navedene v preglednici 1 spodaj (povečanje je označeno z znakom „↑“, zmanjšanje z „↓“, brez spremembe z „↔“).

Preglednica 1: Interakcije med zdravilom Emtricitabin/rilpivirin/tenofovirala fenamid Viartis ali posameznimi učinkovinami zdravila in drugimi zdravili

Zdravila po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije zdravil. Povprečna odstotna sprememba AUC, C _{max} , C _{min}	Priporočilo gledesočasne uporabe z zdravilom Emtricitabin/rilpivirin/tenofovirala fenamid Viartis
ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE INFEKCIJ		
Antimikotiki		
ketokonazol (400 mg enkrat dnevno)/rilpivirin ¹	ketokonazol: AUC: ↓ 24 % C _{min} : ↓ 66 % C _{max} : ↔ rilpivirin: AUC: ↑ 49 % C _{min} : ↑ 76 % C _{max} : ↑ 30 % Zaviranje encimov CYP3A <i>Pričakovano:</i> tenofovirala fenamid: AUC: ↑ C _{max} : ↑ Zaviranje P-gp Interakcij s tenofovirala fenamidom niso preučevali.	Sočasno dajanje se ne priporoča.

Zdravila po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije zdravil. Povprečna odstotna sprememba AUC, C _{max} , C _{min}	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Emtricitabin/rilpivirin/tenofovirala fenamid Viatris
	Pričakuje se, da bo sočasna uporaba ketokonazola povzročila povečanje koncentracij tenofoviralafenamida v plazmi (zaviranje P-gp).	
flukonazol itakonazol posakonazol vorikonazol	Interakcije niso preučili z nobeno od učinkovin zdravila Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralafenamid Viatris. Pričakuje se, da bo sočasna uporaba teh antimikotikov povzročila povečanje koncentracij rilpivirina (zaviranje encimov CYP3A) in tenofoviralafenamida (zaviranje P-gp) v plazmi.	Sočasno dajanje se ne priporoča.
Zdravila za zdravljenje okužb z mikobakterijami		
rifampicin/rilpivirin	rifampicin: AUC: ↔ C_{min}: N/A C_{max}: ↔ 25-dezacetil-rifampicin: AUC: ↓ 9 % C_{min}: N/A C_{max}: ↔ rilpivirin: AUC: ↓ 80 % C_{min}: ↓ 89 % C_{max}: ↓ 69 % Indukcija encimov CYP3A <i>Pričakovano:</i> tenofoviralafenamid: AUC: ↓ C_{max}: ↓ Indukcija P-gp Interakcij s tenofoviralafenamidom niso preučevali. Verjetno je, da bo sočasna uporaba povzročila pomembno zmanjšanje koncentracij tenofoviralafenamida v plazmi (indukcija P-gp).	Sočasna uporaba je kontraindicirana.

Zdravila po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije zdravil. Povprečna odstotna sprememba AUC, C _{max} , C _{min}	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Emtricitabin/rilpivirin/tenofovirala fenamid Viatris
rifapentin	Interakcije niso preučili z nobeno od učinkovin zdravila Emtricitabin/rilpivirin/tenofovirala fenamid Viatris. Verjetno je, da bo sočasna uporaba povzročila pomembno zmanjšanje koncentracij rilpivirina (indukcija encimov CYP3A) in tenofovirala fenamida (indukcija P-gp) v plazmi.	Sočasna uporaba je kontraindicirana.
rifa butin (300 mg enkrat dnevno)/ rilpivirin ¹	rifa butin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ 25-O-deza cetil-rifa butin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Sočasna uporaba je kontraindicirana.
rifa butin (300 mg enkrat dnevno)/ rilpivirin	rilpivirin: AUC: ↓ 42 % C _{min} : ↓ 48 % C _{max} : ↓ 31 % Indukcija encimov CYP3A <i>Pričakovano:</i> tenofovirala fenamid: AUC: ↓ C _{max} : ↓ Indukcija P-gp Interakcij s tenofovirala fenamidom niso preučevali. Verjetno je, da bo sočasna uporaba povzročila pomembno zmanjšanje koncentracij tenofovirala fenamida v plazmi (indukcija P-gp).	
Makrolidni antibiotiki		
klaritromicin eritromicin	Interakcije niso preučili z nobeno od učinkovin zdravila Emtricitabin/rilpivirin/tenofovirala fenamid Viatris. Kombinacija zdravila Emtricitabin/rilpivirin/tenofovirala fenamid Viatris s temi makrolidnimi antibiotiki lahko povzroči povečanje koncentracij rilpivirina (zaviranje encimov CYP3A) in tenofovirala fenamida (zaviranje P-gp) v plazmi.	Sočasno dajanje se ne priporoča.

Zdravila po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije zdravil. Povprečna odstotna sprememba AUC, C _{max} , C _{min}	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Emtricitabin/rilpivirin/tenofovir afenamid Viatris
Protivirusna zdravila		
ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg enkrat dnevno)/ rilpivirin	ledipasvir: AUC: ↑ 2 % C_{min}: ↑ 2 % C_{max}: ↑ 1 % sofosbuvir: AUC: ↑ 5 % C_{max}: ↓ 4 % presnovek sofosbuvirja GS-331007: AUC: ↑ 8 % C_{min}: ↑ 10 % C_{max}: ↑ 8 % rilpivirin: AUC: ↓ 5 % C_{min}: ↓ 7 % C_{max}: ↓ 3 %	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg enkrat dnevno)/ tenofoviralafenamid	tenofoviralafenamid: AUC: ↑ 32 % C_{max}: ↑ 3 %	
sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg enkrat dnevno)/ rilpivirin ²	sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ presnovek sofosbuvirja GS-331007: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ velpatasvir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ rilpivirin: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	Prilagoditev odmerka ni potrebna.

Zdravila po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije zdravil. Povprečna odstotna sprememba AUC, C _{max} , C _{min}	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Emtricitabin/rilpivirin/tenofovirala fenamid Viatris
sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg + 100 mg enkrat dnevno) ³ /emtricitabin/rilpivirin/tenofovirala fenamid (200 mg/25 mg/25 mg enkrat dnevno)	sofosbuvir: AUC: ↔ C _{min} : N/A C _{max} : ↔ presnovek sofosbuvirja GS-331007: AUC: ↔ C _{min} : N/A C _{max} : ↔ velpatasvir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ voksilaprevir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ emtricitabin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ rilpivirin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ tenofovirala fenamid: AUC: ↑ 52 % C _{min} : n/v C _{max} : ↑ 32 %	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
sofosbuvir (400 mg enkrat dnevno)/rilpivirin (25 mg enkrat dnevno)	sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 21 % presnovek sofosbuvirja GS-331007: AUC: ↔ C _{max} : ↔ rilpivirin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
ANTIEPILEPTIKI		
karbamazepin okskarbazepin fenobarbital fenitoin	Interakcije niso preučili z nobeno od učinkovin zdravila Emtricitabin/rilpivirin/tenofovirala fenamid Viatris. Sočasna uporaba lahko pomembno zmanjša koncentracije rilpivirina (indukcija encimov CYP3A) in tenofovirala fenamida (indukcija P-gp) v plazmi.	Sočasna uporaba je kontraindicirana.

Zdravila po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije zdravil. Povprečna odstotna sprememba AUC, C _{max} , C _{min}	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Emtricitabin/rilpivirin/tenofovirafena mid Viatris
GLUKOKORTIKOIDI		
deksametazon (sistemi, razen v obliki enkratnega odmerka)	Interakcije niso preučili z nobeno od učinkovin zdravila Emtricitabin/rilpivirin/tenofovirafena mid Viatris. Pričakuje se pomembno, od odmerka odvisno zmanjšanje koncentracij rilpivirina v plazmi (indukcija encimov CYP3A).	Sočasna uporaba je kontraindicirana.
ZAVIRALCI PROTONSKE ČRPALKE		
omeprazol (20 mg enkrat dnevno)/rilpivirin ¹	omeprazol: AUC: ↓ 14 % C _{min} : N/A C _{max} : ↓ 14 % rilpivirin: AUC: ↓ 40 % C _{min} : ↓ 33 % C _{max} : ↓ 40 % Zmanjšana absorpcija, povečanje vrednosti pH v želodcu.	Sočasna uporaba je kontraindicirana.
lansoprazol rabeprazol pantoprazol esomeprazol dekslansoprazol	Interakcije niso preučili z nobeno od učinkovin zdravila Emtricitabin/rilpivirin/tenofovirafena mid Viatris. Pričakuje se pomembno zmanjšanje koncentracij rilpivirina v plazmi (zmanjšana absorpcija, povečanje vrednosti pH v želodcu).	Sočasna uporaba je kontraindicirana.
PRIPRAVKI RATLINSKEGA IZVORA		
šentjanževka (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interakcije niso preučili z nobeno od učinkovin zdravila Emtricitabin/rilpivirin/tenofovirafena mid Viatris. Sočasna uporaba lahko pomembno zmanjša koncentracije rilpivirina (indukcija encimov CYP3A) in tenofovirafenamida (indukcija P-gp) v plazmi.	Sočasna uporaba je kontraindicirana.
ANTAGONISTI RECEPTORJEV H₂		
famotidin (40 mg enkratni odmerek, vzet 12 ur pred rilpivirinom)/rilpivirin ¹	rilpivirin: AUC: ↓ 9 % C _{min} : N/A C _{max} : ↔	Uporabljajte samo antagoniste receptorjev H ₂ , ki jih je mogoče odmerjati enkrat dnevno. Pri jemanju antagonistov receptorjev H ₂ je treba dosledno upoštevati na črt odmerjanja vsaj 12 ur pred uporabo zdravila Emtricitabin/rilpivirin/tenofovirafena mid Viatris ali najmanj 4 ure po njej.
famotidin (40 mg enkratni odmerek, vzet 2 ur pred rilpivirinom)/rilpivirin ¹	rilpivirin: AUC: ↓ 76 % C _{min} : N/A C _{max} : ↓ 85 % Zmanjšana absorpcija, povečanje vrednosti pH v želodcu.	
famotidin (40 mg enkratni odmerek, vzet 4 ure po rilpivirinu)/rilpivirin ¹	rilpivirin: AUC: ↑ 13 % C _{min} : N/A C _{max} : ↑ 21 %	
cimetidin nizatidin ranitidin	Interakcije niso preučili z nobeno od učinkovin zdravila Emtricitabin/rilpivirin/tenofovirafena mid Viatris. Sočasna uporaba lahko	

Zdravila po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije zdravil. Povprečna odstotna sprememba AUC, C _{max} , C _{min}	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Emtricitabin/rilpivirin/tenofovirala fenamid Viatris
	povzroči pomembno zmanjšanje koncentracij rilpivirina v plazmi (zmanjšana absorpcija, povečanje vrednosti pH v želodcu).	
ANTACIDI		
antacidi (npr. aluminijev ali magnezijev hidroksid, kalcijev karbonat)	Interakcije niso preučili z nobeno od učinkovin zdravila Emtricitabin/rilpivirin/tenofovirala fenamid Viatris. Sočasna uporaba lahko povzroči pomembno zmanjšanje koncentracij rilpivirina v plazmi (zmanjšana absorpcija, povečanje vrednosti pH v želodcu).	Antacide je treba dati bodisi vsaj 2 uri pred uporabo zdravila Emtricitabin/rilpivirin/tenofovirala fenamid Viatris ali vsaj 4 ure po njej.
PERORALNI KONTRACEPTIVI		
etinilestradiol (0,035 mg enkrat dnevno)/rilpivirin	etinilestradiol: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↑ 17 %	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
noretindron (1 mg enkrat dnevno)/rilpivirin	noretindron: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ rilpivirin: AUC: ↔* C _{min} : ↔* C _{max} : ↔* *na podlagi zgodovinskih kontrol	
norgestimat (0,180/0,215/0,250 mg enkrat dnevno)/etinilestradiol (0,025 mg enkrat dnevno)/emtricitabin/tenofovirala fenamid (200/25 mg enkrat dnevno)	norelgestromin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ norgestrel: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ etinilestradiol: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Prilagoditev odmerka ni potrebna.

Zdravila po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije zdravil. Povprečna odstotna sprememba AUC, C _{max} , C _{min}	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Emtricitabin/rilpivirin/tenofovirafena afenamid Viatris
NARKOTIČNI ANALGETIKI		
metadon (60–100 mg enkrat dnevno, individualiziran odmerek)/rilpivirin	R(-) metadon: AUC: ↓ 16 % C _{min} : ↓ 22 % C _{max} : ↓ 14 % S(+) metadon: AUC: ↓ 16 % C _{min} : ↓ 21 % C _{max} : ↓ 13 % rilpivirin: AUC: ↔* C _{min} : ↔* C _{max} : ↔* *na podlagi zgodovinskih kontrol	Prilagoditev odmerka ni potrebna. Priporoča se klinično spremljanje, saj je morda pri nekaterih bolnikih treba prilagoditi vzdrževalno zdravljenje z metadonom.
ANALGETIKI		
paracetamol (500 mg enkratni odmerek)/rilpivirin ¹	paracetamol: AUC: ↔ C _{min} : N/A C _{max} : ↔ rilpivirin: AUC: ↔ C _{min} : ↑ 26 % C _{max} : ↔	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
ANTIARITMIKI		
digoksin/rilpivirin	digoksin: AUC: ↔ C _{min} : N/A C _{max} : ↔	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
ANTIKOAGULANTI		
dabigatraneteksilat	Interakcije niso preučili z nobeno od učinkovin zdravila Emtricitabin/rilpivirin/tenofovirafena mid Viatris. Tveganja za povečanje koncentracij dabigatrana v plazmi ni mogoče izključiti (zaviranje črevesnega P-gp).	Pri sočasni uporabi je potrebna previdnost.
IMUNOSUPRESIVI		
ciklosporin	Interakcije niso preučili z nobeno od učinkovin zdravila Emtricitabin/rilpivirin/tenofovirafena mid Viatris. Pričakuje se, da bo sočasna uporaba ciklosporina povečala koncentracije rilpivirina (zaviranje encimov CYP3A) in tenofovirafenamida (indukcija P-gp) v plazmi.	Sočasno dajanje se ne priporoča.
ANTIDIABETIKI		
metformin (enkratni odmerek 850 mg)/rilpivirin	metformin: AUC: ↔ C _{min} : N/A C _{max} : ↔	Prilagoditev odmerka ni potrebna.

Zdravila po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije zdravil. Povprečna odstotna sprememba AUC, C _{max} , C _{min}	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Emtricitabin/rilpivirin/tenofovirala fenamid Viatris
ZAVIRALCI REDUKTAZE HMG CoA		
atorvastatin (40 mg enkrat dnevno)/rilpivirin ¹	atorvastatin: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 15 % C _{max} : ↑ 35 % rilpivirin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↓ 9 %	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
ZAVIRALCI FOSFODIESTERAZE TIP 5 (PDE5)		
sildenafil (enkratni odmerek 50 mg)/rilpivirin ¹	sildenafil: AUC: ↔ C _{min} : N/A C _{max} : ↔ rilpivirin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
varденаfil tadalafil	Interakcije niso preučili z nobeno od učinkovin zdravila Emtricitabin/rilpivirin/tenofovirala fenamid Viatris. To so zdravila znotraj razreda, kjer je mogoče predvideti podobne interakcije.	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
HIPNOTIKI/SEDATIVI		
midazolam (2,5 mg, peroralno, enkratni odmerek)/ tenofovirala fenamid	midazolam: AUC: ↑ 12 % C _{min} : N/A C _{max} : ↑ 2 %	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
midazolam (1 mg, intravensko, enkratni odmerek)/ tenofovirala fenamid	midazolam: AUC: ↑ 8 % C _{min} : N/A C _{max} : ↓ 1 %	

N/A = navedba smiselno ni potrebna

- 1 To študijo interakcij so opravili z višjim odmerkom od priporočenega za rilpivirinijev klorid za ocenitev največjega učinka na sočasno dano zdravilo. Priporočilo za odmerjanje velja za priporočen odmerek rilpivirina 25 mg enkrat dnevno.
- 2 Študija je bila opravljena z emtricitabinom/rilpivirinom/dizoproksiltenofovirijevim fumaratom v obliki tablete s fiksno kombinacijo odmerkov.
- 3 Študija je bila opravljena z dodatnim voksilaprevirjem 100 mg za doseganje izpostavljenosti voksilaprevirju, pričakovane pri bolnikih, okuženih s HCV.

Študije, opravljene z drugimi zdravili

Po podatkih iz študij medsebojnega delovanja, opravljenih z učinkovinami zdravila Emtricitabin/rilpivirin/tenofovirala fenamid Viatris, se ne pričakuje nobenih klinično pomembnih medsebojnih delovanj, kadar se zdravilo Emtricitabin/rilpivirin/tenofovirala fenamid Viatris uporablja v kombinaciji z naslednjimi zdravili: buprenorfin, nalokson in norbuprenorfin.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/uporaba kontracepcije pri moških in ženskah

Pri uporabi zdravila Emtricitabin/rilpivirin/tenofovirala fenamid Viatris je treba uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Nosečnost

Ni ustreznih, dobro kontroliranih študij z zdravilom Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid Viartis ali njegovimi učinkovinami pri nosečnicah.

Podatki o uporabi tenofoviralfenamida pri nosečnicah so omejeni (manj kot 300 izidov nosečnosti). Manjše število podatkov o uporabi rilpivirina pri nosečnicah (med 300 in 1000 izidov nosečnosti) ne kaže na njegovo malformacijsko ali fetoneonatalno toksičnost (glejte poglavja 4.4, 5.1 in 5.2). Med nosečnostjo so opazili nižje izpostavljenosti rilpivirinu, zato je treba skrbno spremljati virusno obremenitev. Večje število podatkov o uporabi emtricitabina pri nosečnicah (več kot 1000 izpostavljenih nosečnosti) ne kaže na njegovo malformacijsko ali fetoneonatalno toksičnost.

Študije na živalih z učinkovinami zdravila Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid Viartis ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3).

Zdravilo Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid Viartis se lahko med nosečnostjo uporablja le, če so možne koristi zdravljenja večje od možnega tveganja za fetus.

Dojenje

Emtricitabin se izloča v materino mleko. Ni znano, ali se rilpivirin ali tenofoviralfenamid izločata v materino mleko. Študije na živalih so pokazale, da se tenofovir izloča v materino mleko. Rilpivirin se izloča v mleko pri podganah.

Podatki o učinkih vseh učinkovin zdravila Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid Viartis na dojene novorojence/otroke so nezadostni.

Zaradi možnosti neželenih učinkov pri dojenih novorojenčkih je treba ženskam svetovati, naj ne dojijo, če se zdravijo z zdravilom Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid Viartis.

Da se prepreči prenos virusa HIV na dojenčka, je priporočljivo, da ženske okužene z virusom HIV, ne dojijo.

Plodnost

Ni podatkov o učinkih zdravila Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid Viartis na plodnost pri ljudeh. Študije na živalih ne kažejo škodljivih učinkov emtricitabina, rilpivirinijevega klorida ali tenofoviralfenamida na plodnost (glej poglavje 5.3)

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid Viartis ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnike je treba opozoriti, da se lahko v času zdravljenja z učinkovinami zdravila Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid Viartis pojavijo utrujenost, omotičnost in somnolenca (glejte poglavje 4.8). To je treba upoštevati pri ocenjevanju bolnikove sposobnosti za vožnjo ali upravljanje strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Pri predhodno nezdravljenih bolnikih, ki so prejeli emtricitabin + tenofoviralfenamid v kombinaciji z elvitegravirjem + kobicistatom, so bili najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih študijah, navzea (11 %), driska (7 %) in glavobol (6 %). Pri predhodno nezdravljenih bolnikih, ki so prejeli rilpivirinijev klorid v kombinaciji z emtricitabinom + dizoproksiltenofovirijevim fumaratom, so bili najpogostejši neželeni učinki, o

katerih so poročali v kliničnih študijah, navzea (9 %), omotičnost (8 %), nenavadne sanje (8 %), glavobol (6 %), driska (5 %) in nespečnost (5 %).

Seznam neželenih učinkov

Ocena neželenih učinkov temelji na podatkih o varnosti iz študij faze II in III, v katerih so bolniki prejeli emtricitabin + tenofoviralfenamid v kombinaciji z elvitegravirjem + kobicistatom v obliki tablete s fiksno kombinacijo odmerkov, združenih podatkih bolnikov, ki so prejeli 25 mg rilpivirina enkrat dnevno v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili v kontroliranih študijah TMC278-C209 in TMC278-C215, bolnikov, ki so prejeli zdravilo, ki vsebuje emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid v študijah GS-US-366-1216 in GS-US-366-1160, in izkušnjah v obdobju trženja.

Neželeni učinki v preglednici 2 so naštet po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnost je definirana kot sledi: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) in občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$).

Preglednica 2: Seznam neželenih učinkov

Pogostnost	Neželeni učinek
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	
Pogosti:	zmanjšano število belih krvnih celic ¹ , znižan hemoglobin ¹ , zmanjšano število krvnih ploščic ¹
Občasni:	anemija ²
<i>Bolezni imunskega sistema</i>	
Občasni:	sindrom imunske reaktivacije ¹
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	
Zelo pogosti:	zvišane vrednosti celokupnega holesterola (na tešče) ¹ , zvišane vrednosti holesterola LDL (na tešče) ¹
Pogosti:	zmanjšan apetit ¹ , zvišane vrednosti trigliceridov (na tešče) ¹
<i>Psihiatrične motnje</i>	
Zelo pogosti:	nespečnost ¹
Pogosti:	depresija ¹ , nenavadne sanje ^{1,3} , motnje spanja ¹ , depresivno razpoloženje ¹
<i>Bolezni živčevja</i>	
Zelo pogosti:	glavobol ^{1,3} , omotičnost ^{1,3}
Pogosti:	somnolenca ¹
<i>Bolezni prebavil</i>	
Zelo pogosti:	navzea ^{1,3} , zvišane vrednosti pankreatične amilaze ¹
Pogosti:	bolečine v trebuhu ^{1,3} , bruhanje ^{1,3} , zvišane lipaze ¹ , nelagodje v trebuhu ¹ , suha usta ¹ , flatulenca ³ , driska ³
Občasni:	dispepsija ³
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>	
Zelo pogosti:	zvišane transaminaze (AST in/ali ALT) ¹
Pogosti:	zvišan bilirubin ¹
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	
Pogosti:	izpuščaji ^{1,3}
Občasni:	hude kožne reakcije s sistemskimi simptomi ⁴ , angioedem ^{5,6} , pruritus ³ , urtikarija ⁶
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	
Občasni:	artralgija ³
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	
Pogosti:	utrujenost ^{1,3}

1 Neželeni učinki, ki so jih zabeležili v kliničnih študijah rilpivirina.

2 Tega neželenega učinka niso opazili v študijah faze III, v katerih so preučevali emtricitabin + tenofoviralfenamid v kombinaciji z elvitegravirjem + kobicistatom, ali v študijah 3. faze z emtricitabinom/rilpivirinom/tenofoviralfenamidom, temveč je bil opredeljen v kliničnih študijah ali izkušnjah v obdobju trženja za emtricitabin pri uporabi z drugimi protiretrovirusnimi zdravili.

3 Neželeni učinki, ki so jih zabeležili v kliničnih študijah zdravil, ki vsebujejo emtricitabin + tenofoviralfenamid.

4 Neželeni učinek, opredeljen v okviru nadzora v obdobju trženja zdravila za emtricitabin, rilpivirin in dizoproksiltenofovirijev fumarat.

5 Neželeni učinek, opredeljen v okviru nadzora v obdobju trženja zdravil za zdravila, ki vsebujejo emtricitabin.

6 Neželeni učinek, opredeljen v okviru nadzora v obdobju trženja zdravil za zdravila, ki vsebujejo tenofoviralfenamid.

Nenormalni rezultati laboratorijskih preiskav

Spremembe serumskega kreatinina pri režimih, ki vsebujejo rilpivirin

Združeni podatki iz študij faze III TMC278-C209 in TMC278-C215, za predhodno nezdravljene bolnike, kažejo tudi na povečanje serumskega kreatinina in zmanjšanje ocenjene hitrosti glomerularne filtracije (eGFR-estimated glomerular filtration rate) v 96 tednih zdravljenja z rilpivirinom. Večina povečanj kreatinina in zmanjšanj eGFR se je pojavila v prvih štirih tednih zdravljenja. V 96 tednih zdravljenja z rilpivirinom so opazili povprečno spremembo 0,1 mg/dl (razpon: -0,3 mg/dl do 0,6 mg/dl) za kreatinin in -13,3 ml/min/1,73 m² (razpon: -63,7 ml/min/1,73 m² do 40,1 ml/min/1,73 m²) za eGFR. Pri bolnikih, ki so študiji začeli z blago ali zmerno ledvično okvaro, so opazili podobno povečanje serumskega kreatinina kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic. Te spremembe se ne obravnavajo kot klinično pomembne, saj ne kažejo na spremembo dejanske hitrosti glomerularne filtracije (GFR-glomerular filtration rate).

Spremembe laboratorijskih preiskav lipidov

V študijah pri predhodno nezdravljenih bolnikih, ki so prejeli emtricitabin + tenofovirafenamid (FTC + TAF) ali emtricitabin + dizoproksiltenofovirijev fumarat (FTC + TDF), oba skupaj z elvitegravirjem + kobicistatom v obliki tablete s fiksno kombinacijo odmerkov, so v 144. tednu povečanje od začetne vrednosti opazili v obeh skupinah zdravljenja, pri parametrih maščob na tešče za celokupni holesterol, direktni LDL holesterol in HDL holesterol, ter trigliceride. Mediano povečanje od začetne vrednosti za te parametre je bilo večje pri bolnikih, ki so prejeli FTC + TAF, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli FTC + TDF ($p < 0,001$ za razliko med skupinama zdravljenja za celokupni holesterol na tešče, direktni LDL holesterol in HDL holesterol in trigliceride). Mediana (Q1, Q3) sprememba od začetne vrednosti v 144. tednu za razmerje med celokupnim holesterolom in HDL holesterolom je bila 0,2 (-0,3, 0,7) pri bolnikih, ki so prejeli FTC + TAF, in 0,1 (-0,4, 0,6) pri bolnikih, ki so prejeli FTC + TDF ($p = 0,006$ za razliko med skupinama zdravljenja).

Prehod z režima, ki vsebuje TDF, na zdravilo Emtricitabin/rilpivirin/tenofovirafenamid Viartis lahko povzroči rahlo povečanje lipidnih parametrov. V študiji pri bolnikih z virološko supresijo, ki so prešli z režima, ki je vseboval FTC/RPV/TDF, na emtricitabin/rilpivirin/tenofovirafenamid (študija GS-US-366-1216), so v kraku z emtricitabinom/rilpivirinom/tenofovirafenamidom opazili povečanja celokupnega holesterola, direktnega LDL holesterola, HDL holesterola in trigliceridov na tešče glede na začetne vrednosti; v 96. tednu niso v nobenem kraku zdravljenja opazili klinično pomembnih sprememb mediane vrednosti razmerja med celokupnim holesterolom in holesterolom HDL na tešče glede na začetne vrednosti. V študiji pri bolnikih z virološko supresijo, ki so prešli z režima, ki je vseboval EFV/FTC/TDF, na emtricitabin/rilpivirin/tenofovirafenamid (študija GS-US-366-1160), so v kraku z emtricitabinom/rilpivirinom/tenofovirafenamidom opazili zmanjšanje celokupnega holesterola in HDL holesterola na tešče glede na začetne vrednosti; v 96. tednu niso v nobenem kraku opazili klinično pomembnih sprememb mediane vrednosti razmerja med celokupnim holesterolom in HDL holesterolom, vrednosti direktnega LDL holesterola ali trigliceridov na tešče glede na začetne vrednosti.

Kortizol

V združenih fazah III študije TMC278-C209 in TMC278-C215 predhodno nezdravljenih bolnikov je bila v 96. tednu splošna povprečna sprememba od začetne vrednosti za bazalni kortizol -19,1 (-30,85; -7,37) nmol/l v kraku z rilpivirinom in -0,6 (-13,29; 12,17) nmol/l v kraku z efavirenzom. V 96. tednu je bila povprečna sprememba od začetne vrednosti za ravni kortizona po stimulaciji z ACTH v kraku z rilpivirinom nižja ($+18,4 \pm 8,36$ nmol/l) kot v kraku z efavirenzom ($+54,1 \pm 7,24$ nmol/l). Povprečne vrednosti kraka z rilpivirinom za bazalni kortizol in kortizol po stimulaciji z ACTH v 96. tednu so bile znotraj normalnega razpona. Te spremembe parametrov varnosti nadledvične žleze niso bile klinično pomembne. Klinično pomembnih znakov ali simptomov, ki bi kazali na disfunkcijo nadledvične žleze ali gonad, ni bilo.

Opis izbranih neželenih učinkov

Presnovni parametri

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi (glejte poglavje 4.4).

Sindrom imunske reaktivacije

Pri s HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo lahko ob uvedbi CART nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične okužbe. Poročali so tudi o pojavu avtoimunskih bolezni (kot sta Gravesova bolezen in avtoimunske hepatitis), vendar pa je poročani čas do pojava različen in se ti dogodki lahko pojavijo več mesecev po uvedbi zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Osteonekroza

Opisani so bili primeri osteonekroze, še zlasti pri bolnikih s splošno znanimi dejavniki tveganja, napredovalo boleznijo HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo CART. Pogostnost tega ni znana (glejte poglavje 4.4).

Hude kožne reakcije

V izkušnjah v obdobju trženja so poročali o hudih kožnih reakcijah s sistemskimi simptomi za emtricitabin/rilpivirin/dizoproksiltenofovirjev fumarat, vključno z izpuščaji, ki jih spremljajo vročina, mehurji, konjunktivitis, angioedem, zvišane vrednosti preiskav jetrne funkcije in/ali eozinofilija.

Pediatrična populacija

Varnost emtricitabina + tenofoviralaafenamida so ocenili v 48 tednih z odprto klinično študijo (GS-US-292-0106), v kateri so predhodno nezdravljeni pediatrični bolniki, okuženi s HIV-1 in stari od 12 do < 18 let, prejeli emtricitabin + tenofoviralaafenamid v kombinaciji z elvitegravirjem + kobicistatom v obliki tablete s fiksno kombinacijo odmerkov. V tej študiji je bil varnostni profil pri mladostnikih podoben varnostnemu profilu pri odraslih bolnikih (glejte poglavje 5.1).

Ocena varnosti rilpivirina temelji na podatkih iz 48. tedna ene odprte študije (TMC278-C213) z enim krakom pri 36 pediatričnih bolnikih, starih od 12 do < 18 let, s telesno maso vsaj 32 kg. Noben bolnik zaradi neželenih učinkov ni prekinil zdravljenja. Ugotovljenih ni bilo nobenih novih neželenih učinkov v primerjavi s tistimi, ki so bili ugotovljeni pri odraslih. Največ neželenih učinkov je bilo stopnje 1 ali 2. Zelo pogosti neželeni učinki (vseh stopenj) so bili glavobol, depresija, somnolenca in navzea. Poročali niso o nobenih laboratorijskih anomalijah stopnje 3–4 za AST/ALT ali neželenih učinkov z zvišanjem transaminaz stopnje 3–4 (glejte poglavje 5.1).

Druge posebne populacije

Bolniki z ledvično okvaro

Varnost emtricitabina in tenofoviralaafenamida so ocenili v 144 tednih v odprti klinični študiji (GS-US-292-0112), v kateri je 248 bolnikov, okuženih s HIV-1, ki se bodisi predhodno še niso zdravili (n = 6) ali so imeli virusno supresijo (n = 242), z blago do zmerno ledvično okvaro (ocenjena hitrost glomerularne filtracije po metodi Cockcroft-Gault [eGFR_{CG}]: 30–69 ml/min) prejelo emtricitabin in tenofoviralaafenamid v kombinaciji z elvitegravirjem in kobicistatom v obliki tablete s fiksno kombinacijo odmerkov. Varnostni profil pri bolnikih z blago do zmerno ledvično okvaro je bil podoben kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic (glejte poglavje 5.1).

Varnost emtricitabina in tenofoviralaafenamida so ocenili v 48-tedenski odprti klinični študiji z eno skupino (GS-US-292-1825) pri 55 bolnikih z virološko supresijo z okužbo s HIV-1 in končno ledvično odpovedjo (eGFR_{CG} < 15 ml/min) na kronični hemodializi, ki so prejeli emtricitabin in tenofoviralaafenamid v kombinaciji z elvitegravirjem in kobicistatom v obliki tablete s fiksno kombinacijo odmerkov. Novih vprašanj glede varnosti pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo na kronični hemodializi, ki so dobivali emtricitabin in tenofoviralaafenamid v kombinaciji z

elvitegravirjem in kobicistatom v obliki tablete s fiksno kombinacijo odmerkov, niso prepoznali (glejte poglavje 5.2).

Bolniki s sočasno okužbo s HIV in HBV

Varnost emtricitabina in tenofovirafenamida v kombinaciji z elvitegravirjem in kobicistatom v obliki tablete s fiksno kombinacijo odmerkov (elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofovirafenamid [E/C/F/TAF]) so ocenili pri 72 bolnikih s hkratno okužbo s HIV/HBV, ki so se trenutno zdravili zaradi HIV v odprti klinični študiji (GS-US-292-1249) do konca 48. tedna, v kateri so bolniki prešli z drugega protiretrovirusnega režima (ki je vključeval TDF pri 69 od 72 bolnikov) na E/C/F/TAF. Na podlagi teh omejenih podatkov je bil varnostni profil emtricitabina in tenofovirafenamida v kombinaciji z elvitegravirjem in kobicistatom v obliki tablete s fiksno kombinacijo odmerkov pri bolnikih s sočasno okužbo s HIV/HBV podoben kot pri bolnikih z okužbo samo s HIV-1.

Pri bolnikih s sočasno okužbo z virusom hepatitisa B ali C, ki so prejeli rilpivirin, je bila pogostnost zvišanja jetrnih encimov večja kot pri bolnikih brez sočasne okužbe, ki so prejeli rilpivirin. Farmakokinetična izpostavljenost rilpivirinu pri bolnikih s sočasno okužbo je bila primerljiva s tisto pri bolnikih brez sočasne okužbe.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru prevelikega odmerka je treba pri bolniku spremljati znake toksičnosti (glejte poglavje 4.8) in mu nuditi standardno podporno zdravljenje, vključno z opazovanjem kliničnega stanja bolnika in spremljanja vitalnih znakov in EKG (interval QT).

Specifičnega antidota za preveliko odmerjanje zdravila Emtricitabin/rilpivirin/tenofovirafenamid Viartis ni. Do 30 % odmerka emtricitabina se lahko odstrani s hemodializo. Tenofovir se učinkovito odstrani s hemodializo s koeficientom ekstrakcije približno 54 %. Ni znano, ali se lahko emtricitabin oziroma tenofovir odstranita s peritonealno dializo. Ker se rilpivirin močno veže na beljakovine, ni verjetno, da bi dializa odstranila pomembno količino učinkovine. Nadaljnje zdravljenje mora potekati, kot je klinično indicirano ali v skladu s priporočili nacionalnega centra za zastrupitve, če je na voljo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravilo za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij, zdravila za zdravljenje infekcij s HIV, kombinacije, oznaka ATC: J05AR19

Mehanizem delovanja in farmakodinamični učinki

Emtricitabin je nukleozidni zaviralec reverzne transkriptaze (NRTI-nucleoside reverse transcriptase inhibitor) in analog 2'-deoksicitidina. Celični encimi fosforilirajo emtricitabin v emtricitabin trifosfat. Emtricitabin trifosfat kompetitivno zavira reverzno transkriptazo (RT) HIV-1, kar povzroči prekinitev verige deoksiribonukleinske kisline (DNA, deoxyribonucleic acid). Emtricitabin je aktiven proti HIV-1, HIV-2 in HBV.

Rilpivirin je diarilpirimidin NNRTI HIV-1. Aktivnost rilpivirina poteka s pomočjo nekompetitivnega zaviranja HIV-1 RT. Rilpivirin ne zavira humanih celičnih DNA-polimeraz α , β in mitohondrijske DNA-polimeraze γ .

Tenofoviralafenamid je nukleotidni zaviralec reverzne transkriptaze (NtRTI - nucleotide reverse transcriptase inhibitor) in fosfonoamidatno predzdravilo tenofovirja (analog 2'-deoksiadenozin monofosfata). Zaradi večje stabilnosti v plazmi in aktivacije v celici s hidrolizo s pomočjo katepsina A je tenofoviralafenamid bolj učinkovit kot dizoproksiltenofovirjev fumarat pri koncentriranju tenofovirja v mononuklearnih celicah v periferni krvi (PBMC - peripheral blood mononuclear cells) (vključno z limfociti in drugimi ciljnim celicami HIV) in makrofagih. Znotrajcelični tenofovir se nato fosforilira v aktivni presnovek tenofovir difosfat. Tenofovir difosfat zavira HIV RT, kar povzroči prekinitev verige DNA. Tenofovir je aktiven proti HIV-1, HIV-2 in HBV.

Protivirusna aktivnost *in vitro*

Kombinacija emtricitabina, rilpivirina in tenofoviralafenamida ni bila antagonistična, dokazana je bila sinergijska protivirusna aktivnost v celični kulturi.

Protivirusna aktivnost emtricitabina proti laboratorijskim in kliničnim izolatom HIV-1 je bila ocenjena v limfoblastoidnih celičnih linijah, celični liniji MAGI CCR5 in PBMC. Vrednosti srednje efektivne koncentracije (EC_{50}) za emtricitabin so bile v razponu od 0,0013 do 0,64 μ M. Emtricitabin je pokazal protivirusno aktivnost v celični kulturi proti podtipom A, B, C, D, E, F, in G virusa HIV-1 (vrednosti EC_{50} so bile v razponu od 0,007 do 0,075 μ M) in aktivnost proti virusu HIV-2 (vrednosti EC_{50} so bile v razponu od 0,007 do 1,5 μ M).

Rilpivirin je pokazal aktivnost proti laboratorijskim sevom divjega tipa HIV-1 v akutno okuženi liniji T-celic z mediano vrednostjo EC_{50} za virus HIV-1/IIIB 0,73 nM (0,27 ng/ml). Rilpivirin je dokazal tudi protivirusno aktivnost proti velikemu naboru primarnih izolatov virusa HIV-1 skupine M (podtip A, B, C, D, F, G, H) z vrednostmi EC_{50} v razponu od 0,07 do 1,01 nM (0,03 do 0,37 ng/ml) in primarnih izolatov skupine O z vrednostmi EC_{50} v razponu od 2,88 do 8,45 nM (1,06 do 3,10 ng/ml). Pokazal je tudi omejeno *in vitro* aktivnost proti virusu HIV-2 z vrednostmi EC_{50} v razponu od 2510 do 10 830 nM (920 do 3970 ng/ml).

Protivirusna aktivnost tenofoviralafenamida proti laboratorijskim in kliničnim izolatom virusa HIV-1 podtipa B je bila ocenjena v limfoblastoidnih celičnih linijah, primarnih monocitnih/makrofagnih celicah in limfocitih CD4+-T. Vrednosti EC_{50} za tenofoviralafenamid so bile v razponu od 2,0 do 14,7 μ M. Tenofoviralafenamid je pokazal protivirusno aktivnost v celični kulturi vseh skupin HIV-1 (M, N in O), vključno s podtipi A, B, C, D, E, F in G (vrednosti EC_{50} so bile v razponu od 0,10 do 12,0 nM) in je pokazal aktivnost proti virusu HIV-2 (vrednosti EC_{50} so bile v razponu od 0,91 do 2,63 nM).

Rezistenca

Glede na vse podatke *in vitro* in podatke za predhodno nezdravljene bolnike, lahko naslednje mutacije reverzne transkriptaze HIV-1, povezane z rezistenco, če so prisotne na začetku, vplivajo na delovanje zdravila Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralafenamid Viartis: K65R, K70E, K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138Q, E138R, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, M184I, M184V, Y188L, H221Y, F227C, M230I, M230L in kombinacija L100I in K103N.

Drugega negativnega vpliva mutacij NNRTI, razen zgoraj navedenih (npr. mutacije K103N ali L100I kot samostojni mutaciji) ni mogoče izključiti, saj študije *in vivo* niso bile izvedene pri zadostnem številu bolnikov.

Kot pri vseh drugih protiretrovirusnih zdravilih morajo biti testiranje rezistence in/ali podatki o rezistenci v anamnezi vodilo za uporabo zdravila Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralafenamid Viartis (glejte poglavje 4.4).

In vitro

Zmanjšana občutljivost za emtricitabin je povezana z mutacijami M184V/I pri HIV-1 RT.

V celični kulturi so bili izbrani na rilpivirin rezistentni sevi, od divjega tipa virusa HIV-1 različnih izvorov in podtipov ter proti NNRTI rezistenten virus HIV-1. Najpogostejše opažene substitucije aminokislina, ki so se pojavile, so vključevale: L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C in M230I.

Izolati HIV-1 z zmanjšano občutljivostjo za tenofoviralfenamid izražajo mutacijo K65R v HIV-1 RT. Poleg tega so prehodno opazili mutacijo K70E v HIV-1 RT.

Pri predhodno nezdravljenih odraslih bolnikih

V združeni analizi v 144. tednu v študijah faze III GS-US-292-0104 in GS-US-292-0111 pri bolnikih, ki se predhodno niso zdravili s protiretrovirusnimi zdravili in so prejeli elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofoviralfenamid (E/C/F/TAF), so opazili razvoj ene ali več primarnih mutacij pri izolatih HIV-1 pri 12 od 866 (1,4 %) bolnikov, ki so prejeli zdravljenje z zdravilom E/C/F/TAF. Med temi 12 izolati HIV-1 so se pojavile mutacije M184V/I (n = 11) in K65R/N (n = 2) v RT ter T66T/A/I/V (n = 2), E92Q (n = 4), Q148Q/R (n = 1) in N155H (n = 2) v integrasi.

V združeni analizi v 96. tednu pri bolnikih, ki so prejeli emtricitabin/dizoproksiltenofovirijev fumarat (FTC/TDF) + rilpivirinijev klorid v kliničnih študijah faze III TMC278-C209 in TMC278-C215, je prišlo pri izolatih HIV-1 pri 43 bolnikih do substitucije aminokislina, povezane z rezistenco na NNRTI (n = 39) ali NRTI (n = 41). Najpogostejše opažene mutacije, povezane z rezistenco na NNRTI, so vključevale: V90I, K101E, E138K/Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y in F227C. Prisotnost mutacij V90I in V189I na začetku ni vplivala na odziv. Dvainpetdeset odstotkov izolatov HIV-1 z nastalo rezistenco v kraku z rilpivirinom je razvilo sočasne mutacije NNRTI in NRTI, najpogostejše E138K in M184V. Mutacije, povezane z rezistenco na NRTI, ki so se razvile pri 3 ali več bolnikih, so bile: K65R, K70E, M184V/I in K219E.

Do konca 96. tedna se je pri manj bolnikih v kraku z rilpivirinom z začetno virusno obremenitvijo $\leq 100\,000$ kopij/ml pojavila z rezistenco povezana substitucija in/ali fenotipska rezistenca na rilpivirin (7/288) kot pri bolnikih z začetno virusno obremenitvijo $> 100\,000$ kopij/ml (30/262).

Pri bolnikih z virusno supresijo

V klinični študiji pri bolnikih z virološko supresijo, ki so prešli z režima, ki je vseboval emtricitabin + dizoproksiltenofovirijev fumarat, na E/C/F/TAF v obliki tablete s fiksno kombinacijo odmerkov (FDC) (GS-US-292-0109, n = 959), je bil opredeljen en bolnik s pojavom rezistence (M184M/I).

Pri bolnikih, ki so z emtricitabina/rilpivirina/dizoproksiltenofovirijevega fumarata (FTC/RPV/TDF) ali efavirenza/emtricitabina/dizoproksiltenofovirijevega fumarata (EFV/FTC/TDF) prešli na emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid, (študiji GS-US-366-1216 in GS-US-366-1160; n = 754), do konca 96. tedna niso zaznali mutacij, povezanih z rezistenco, kot posledice zdravljenja.

Pri bolnikih s sočasno okužbo s HIV in HBV

V klinični študiji z bolniki z virološko supresijo s HIV in sočasno okužbo s kroničnim hepatitisom B, ki so 48 tednov prejeli E/C/F/TAF (GS-US-292-1249, n = 72), sta bila 2 bolnika primerna za analizo rezistence. Pri virusih HIV-1 ali HBV pri teh 2 bolnikih niso ugotovili substitucij aminokislin, povezanih z rezistenco na katero koli od učinkovin E/C/F/TAF.

Navzkrižna rezistenca

Virusi, rezistentni na emtricitabin, s substitucijo M184V/I, so bili navzkrižno rezistentni na lamivudin, vendar so ohranili občutljivost za didanozin, stavudin, tenofovir in zidovudin.

V naboru 67 rekombinantnih laboratorijskih sevov virusa HIV-1 z eno mutacijo, povezano z rezistenco, na položajih RT, povezanih z rezistenco na NNRTI, sta bili edini mutaciji, povezani z rezistenco, ki sta bili povezani z izgubo občutljivosti na rilpivirin, K103N in Y181C. Substitucija K103N sama ni povzročila manjše občutljivosti na rilpivirin, vendar pa je kombinacija K103N in

L100I povzročila 7-krat manjšo občutljivost na rilpivirin. V drugi študiji je substitucija Y188L povzročila 9-krat manjšo občutljivost kliničnih izolatov in 6-krat manjšo občutljivost lokacijsko usmerjenih mutantov na rilpivirin.

Pri bolnikih, ki so prejeli rilpivirinijev klorid v kombinaciji z FTC/TDF v študijah faze III (združeni podatki iz študij TMC278-C209 in TMC278-C215), je imela večina izolatov HIV-1 z nastalo fenotipsko rezistenco na rilpivirin navzkrižno rezistenco vsaj še na en NNRTI (28/31).

Substituciji K65R in K70E povzročita manjšo občutljivost za abakavir, didanozin, lamivudin, emtricitabin in tenofovir, vendar ohranita občutljivost za zidovudin.

Klinični podatki

Klinično učinkovitost emtricitabina/rilpivirina/tenofoviralafenamida so dokazali v študijah, ki so jih opravili z emtricitabinom in tenofoviralafenamidom v kombinaciji z elvitegravirjem in kobicistatom v obliki E/C/F/TAF FDC v študijah, ki so jih izvedli z rilpivirinom v kombinaciji s FTC/TDF v obliki tablete s posameznimi učinkovinami ali v obliki tablete FTC/RPV/TDF FDC, in v študijah, ki so jih izvedli z emtricitabinom/rilpivirinom/tenofoviralafenamidom.

Režimi, ki vsebujejo emtricitabin + tenofoviralafenamid

Zdravljenje predhodno nezdravljenih odraslih bolnikov z virološko supresijo, okuženih z virusom HIV-1

V študiji GS-US-292-0104 in v študiji GS-US-292-0111 so bolniki prejeli bodisi E/C/F/TAF (n = 866) bodisi elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/dizoproksiltenofovirijev fumarat (E/C/F/TDF) (n = 867) enkrat dnevno v obliki tablet FDC.

Povprečna starost je bila 36 let (razpon: 18–76), 85 % je bilo moških, 57 % je bilo belcev, 25 % je bilo črncev in 10 % je bilo Azijcev. Povprečna začetna vrednost HIV-1 RNA v plazmi je bila 4,5 log₁₀ kopij/ml (razpon: 1,3–7,0) in 23 % bolnikov je imelo začetno virusno obremenitev > 100 000 kopij/ml. Povprečna začetna vrednost števila celic CD4⁺ je bila 427 celic/mm³ (razpon: 0–1360) in 13 % jih je imelo število celic CD4⁺ < 200 celic/mm³.

V študijah GS-US-292-0104 in GS-US-292-0111 se je zdravilo E/C/F/TAF izkazalo za statistično boljše pri doseganju HIV-1 RNA < 50 kopij/ml v primerjavi z E/C/F/TDF v 144. tednu. Razlika v odstotkih je bila 4,2 % (95-% IZ: 0,6 % do 7,8 %). Združeni izidi zdravljenja v 48. in 144. tednu so prikazani v preglednici 3.

V študiji GS-US-292-0109 so učinkovitost in varnost prehoda z EFV/FTC/TDF, FTC/TDF + atazanavir (okrepljenim s kobicistatom ali ritonavirjem) ali E/C/F/TDF na E/C/F/TAF v obliki tablete FDC ocenili z randomizirano, odprto študijo virološke supresije (HIV-1 RNA < 50 kopij/ml) pri odraslih bolnikih, okuženih z virusom HIV-1 (n = 959, ki so prešli na E/C/F/TAF, n = 477, ki so ostali na začetnem režimu (SBR - Stayed on Baseline Regimen,)). Bolniki so bili povprečno stari 41 let (razpon 21–77), 89 % je bilo moških, 67 % je bilo belcev in 19 % je bilo črncev. Povprečno število celic CD4⁺ na začetku je bilo 697 celic/mm³ (razpon 79–1951).

V študiji GS-US-292-0109 je bil prehod z režima na osnovi dizoproksiltenofovirijevega fumarata na E/C/F/TAF boljši pri ohranjanju HIV-1 RNA < 50 kopij/ml v primerjavi z bolniki, ki so ostali na začetnem režimu. Združeni izidi zdravljenja v 48. tednu so prikazani v preglednici 3.

Preglednica 3: Virološki odzivi v študijah GS-US-292-0104 in GS-US-292-0111 v 48. tednu in 144. tednu^a in v študiji GS-US-292-0109 v 48. tednu^a

	Predhodno nezdravljeni odrasli v študijah GS-US-292-0104 in GS-US-292-0111 ^b				Odrasli z virološko supresijo v študiji GS-US-292-0109	
	48. teden		144. teden		48. teden	
	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)	Začetni režim (n = 477)
HIV-1 RNA < 50 kopij/ml	92 %	90 %	84 %	80 %	97 %	93 %
Razlika zdravljenja	2,0 % (95 % IZ: -0,7 % do 4,7 %)		4,2 % (95 % IZ: 0,6 % do 7,8 %)		4,1 % (95 % IZ: 1,6 % do 6,7 %, p < 0,001 ^c)	
HIV-1 RNA ≥ 50 kopij/ml^d	4 %	4 %	5 %	4 %	1 %	1 %
Brez viroloških podatkov v oknu 48. ali 144. tedna	4 %	6 %	11 %	16 %	2 %	6 %
Prekinitvev uporabe študijskega zdravila zaradi neželenega učinka ali smrti ^e	1 %	2 %	1 %	3 %	1 %	1 %
Prekinitvev uporabe študijskega zdravila zaradi drugih razlogov in nazadnje razpoložljivi HIV-1 RNA < 50 kopij/ml ^f	2 %	4 %	9 %	11 %	1 %	4 %
V oknu podatki manjkajo, a se uporablja študijsko zdravilo	1 %	< 1 %	1 %	1 %	0 %	1 %
HIV-1 RNA < 20 kopij/ml	84 %	84 %	81 %	76 %		
Razlika zdravljenja	0,4 % (95 % IZ: -3,0 % do 3,8 %)		5,4 % (95 % IZ: 1,5 % do 9,2 %)			
Delež (%) bolnikov s HIV-1 RNA < 50 kopij/ml po režimu predhodnega zdravljenja^d						
EFV/FTC/TDF					96 %	90 %
FTC/TDF z ojačanim atazanavirjem					97 %	92 %
E/C/F/TDF					98 %	97 %

a Okno v 48. tednu je med 294. in 377. dnevom (vključno z njima); okno v 144. tednu je med 966. in 1049. dnevom (vključno z njima).

b V obeh študijah so bili bolniki stratificirani glede na začetno vrednost HIV-1 RNA ($\leq 100\,000$ kopij/ml, $> 100\,000$ kopij/ml do $\leq 400\,000$ kopij/ml ali $> 400\,000$ kopij/ml), po številu celic CD4⁺ (< 50 celic/ μ l, 50–199 celic/ μ l ali ≥ 200 celic/ μ l) in po regiji (ZDA ali zunaj ZDA).

c Vrednost P za test superiornosti v primerjavi odstotkov virološkega uspeha je bil po testu CMH (Cochran-Mantel-Haenszel) stratificiran po predhodnem režimu zdravljenja (EFV/FTC/TDF, FTC/TDF z ojačanim atazanavirjem ali E/C/F/TDF).

- d Vključevalo je bolnike, ki so imeli v oknu 48. tedna ali 144. tedna ≥ 50 kopij/ml; bolnike, ki so predčasno prekinili sodelovanje zaradi pomanjkanja ali izgube učinka, bolnike, ki so sodelovanje prekinili zaradi drugih razlogov, kot so neželeni učinki, smrt ali pomanjkanje ali izguba učinka in so imeli v času prekinitve virološko vrednost ≥ 50 kopij/ml.
- e Vključevalo je bolnike, ki so prenehali sodelovati zaradi neželenih učinkov ali smrti, kadar koli od 1. dne do časovnega okna, če zaradi tega v določenem oknu ni bilo viroloških podatkov o zdravljenju.
- f Vključevalo je bolnike, ki so sodelovanje prekinili zaradi drugih razlogov kot so neželeni učinki, smrt ali pomanjkanje ali izguba učinka, npr. umik soglasja, izgubljeni za spremljanje itd.

V študijah GS-US-292-0104 in GS-US-292-0111, je bila stopnja virološke uspešnosti podobna pri vseh podskupinah bolnikov (starost, spol, rasa, začetna vrednost HIV-1 RNA ali začetno število celic CD4+).

Povprečno povečanje od začetnega števila celic CD4+ je bilo 230 celic/mm³ pri bolnikih, zdravljenih z E/C/F/TAF in v 48. tednu 211 celic/mm³ pri bolnikih, zdravljenih z E/C/F/TDF ($p = 0,024$), v 144. tednu pa 326 celic/mm³ pri bolnikih, zdravljenih z E/C/F/TAF, in 305 celic/mm³ pri bolnikih, zdravljenih z E/C/F/TDF ($p = 0,06$).

Režimi, ki vsebujejo rilpivirin

Predhodno nezdravljeni odrasli bolniki, okuženi z virusom HIV-1

Učinkovitost rilpivirina temelji na analizah podatkov 96 tednov iz dveh randomiziranih, dvojno slepih, kontroliranih študij pri predhodno nezdravljenih bolnikih (TMC278-C209 in podskupina TMC278-C215, ki je prejela emtricitabin + dizoproksiltenofovirijev fumarat).

V združeni analizi za TMC278-C209 in TMC278-C215 1096 bolnikov, ki so prejeli osnovno shemo zdravljenja (BR-background regimen) s FTC/TDF, so demografske in začetne značilnosti uravnotežili med krakoma rilpivirina in efavirenza (EFV). Mediana starost je bila 36 let, 78 % je bilo moških, 62 % je bilo belcev in 24 % črncev/afriških Američanov. Mediana plazemska HIV-1 RNA je bila 5,0 log₁₀ kopij/ml, mediano število celic CD4+ je bilo 255 celic/mm³.

Analiza celokupnega odziva in podskupine virološkega odziva (< 50 HIV-1 RNA kopij/ml) tako v 48. tednu kot tudi v 96. tednu in virološkega neuspeha glede na začetno vrednost virusne obremenitve (združeni podatki iz dveh kliničnih študij faze III, TMC278-C209 in TMC278-C215, za bolnike, ki so prejeli FTC/TDF BR) so predstavljeni v preglednici 4.

Preglednica 4: Virološki izidi randomiziranega zdravljenja v študijah TMC278-C209 in TMC278-C215 (združeni podatki za bolnike, ki so prejeli rilpivirinijev klorid ali efavirenz v kombinaciji s FTC/TDF) v 48. tednu (primarna) in v 96. tednu

	RPV + FTC/TDF (n = 550)	EFV + FTC/TDF (n = 546)	RPV + FTC/TDF (n = 550)	EFV + FTC/TDF (n = 546)
	48. teden		96. teden	
Celokupni odziv (HIV-1 RNA < 50 kopij/ml (TLOVR ^a)) ^b	83,5 % (459/550)	82,4 % (450/546)	76,9 % (423/550)	77,3 % (422/546)
Glede na začetno vrednost virusne obremenitve (kopij/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)
Neodzivni				
Virološki neuspeh (vsi bolniki)	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. teden		96. teden	
Glede na začetno vrednost virusne obremenitve (kopij/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)
Smrt	0	0,2 % (1/546)	0	0,7 % (4/546)
Prekinitev zaradi neželenega učinka (adverse event, AE)	2,2 % (12/550)	7,1 % (39/546)	3,6 % (20/550)	8,1 % (44/546)
Prekinitev, ne zaradi AE ^e	4,9 % (27/550)	6,0 % (33/546)	8 % (44/550)	8,8 % (48/546)

EFV = efavirenz; RPV = rilpivirin

a ITT TLOVR = čas do izgube virološkega odziva v skupini z namenom zdravljenja.

b Razlika stopnje odziva v 48. tednu je 1 % (95-odstotni interval zaupanja -3 % do 6 %) z normalnim približanjem.

c Med primarno analizo v 48. tednu in 96. tednom se je pojavilo 17 novih viroloških neuspehov (6 bolnikov z začetno virusno obremenitvijo ≤ 100 000 kopij/ml in 11 bolnikov z začetno virusno obremenitvijo > 100 000 kopij/ml). Pri primarni analizi v 48. tednu je prišlo tudi do prerazvrstitve, pri čemer je bila najpogostejša prerazvrstitev iz skupine virološkega neuspeha v skupino prekinitev, ne zaradi AE.

d Med primarno analizo v 48. tednu in 96. tednom se je pojavilo 10 novih viroloških neuspehov (3 bolniki z začetno virusno obremenitvijo ≤ 100 000 kopij/ml in 7 bolnikov z začetno virusno obremenitvijo > 100 000 kopij/ml). Pri primarni analizi v 48. tednu je prišlo tudi do prerazvrstitve, pri čemer je bila najpogostejša prerazvrstitev iz skupine virološkega neuspeha v skupino prekinitev, ne zaradi AE.

e Npr. izgubljeni za spremljanje, neskladnost, umik soglasja.

Pokazalo se je, da FTC/TDF + rilpivirinijev klorid ni slabši pri doseganju HIV-1 RNA < 50 kopij/ml v primerjavi z FTC/TDF + efavirenz.

Režim z emtricitabinom/rilpivirinom/tenofovirafenamidom

Odrasli bolniki, okuženi z virusom HIV-1, z virološko supresijo

V študiji GS-US-366-1216 so učinkovitost in varnost prehoda s FTC/TPV/TDF na emtricitabin/rilpivirin/tenofovirafenamid ocenili v randomizirani, dvojno slepi študiji pri odraslih bolnikih, okuženih z virusom HIV-1, z virološko supresijo. Bolniki so bili povprečno stari 45 let (razpon 23–72), 90 % je bilo moških, 75 % je bilo belcev in 19 % je bilo črncev. Povprečno število celic CD4⁺ na začetku je bilo 709 celic/mm³ (razpon 104–2527).

V študiji GS-US-366-1160 so učinkovitost in varnost prehoda z EFV/FTC/TDF na emtricitabin/rilpivirin/tenofovirafenamid ocenili v randomizirani, dvojno slepi študiji pri odraslih bolnikih, okuženih z virusom HIV-1, z virološko supresijo. Bolniki so bili povprečno stari 48 let (razpon 19–76), 87 % je bilo moških, 67 % je bilo belcev in 27 % je bilo črncev. Povprečno število celic CD4⁺ na začetku je bilo 700 celic/mm³ (razpon 140–1862).

Izidi zdravljenj v študijah GS-US-366-1216 in GS-US-366-1160 so prikazani v preglednici 5.

Preglednica 5: Virološki izidi v študijah GS-US-366-1216 in GS-US-366-1160 v 48.^a in 96.^b tednu

	GS-US-366-1216				GS-US-366-1160			
	48. teden		96. teden		48. teden		96. teden	
	FTC/RP V/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 kopij/ml	94 %	94 %	89 %	88 %	90 %	92 %	85 %	85 %
Razlika zdravljenja	-0,3 % (95 % IZ: -4,2 % do 3,7 %)		0,7 % (95 % IZ: -4,3 % do 5,8 %)		-2,0 % (95 % IZ: -5,9 % do 1,8 %)		0 % (95 % IZ: -4,8 % do 4,8 %)	
HIV-1 RNA ≥ 50 kopij/ml^d	1 %	0 %	1 %	1 %	1 %	1 %	1 %	1 %
Brez viroloških podatkov v oknu 48. ali 96. tedna	6 %	6 %	10 %	11 %	9 %	7 %	14 %	14 %
Prekinitev uporabe študijskega zdravila zaradi neželenega učinka ali smrti in nazadnje razpoložljivi HIV-1 RNA < 50 kopij/ml	2 %	1 %	2 %	3 %	3 %	1 %	4 %	3 %
Prekinitev uporabe študijskega zdravila zaradi drugih razlogov in nazadnje razpoložljivi HIV-1 RNA < 50 kopij/ml ^e	4 %	4 %	8 %	8 %	5 %	5 %	10 %	11 %
V oknu podatki manjkajo, a se uporablja študijsko zdravilo	< 1 %	1 %	1 %	0	1 %	1 %	< 1 %	0

FTC/RPV/TAF = emtricitabin/rilpivirin/tenofovirafenamid

a Okno v 48. tednu je med 295. in 378. dnevom (vključno z njima).

b Okno v 96. tednu je med 631. in 714. dnevom (vključno z njima).

c Iz analize je bil izključen en bolnik, ki pred presejanjem ni prejemal FTC/RPV/TDF.

d Vključuje bolnike, ki so imeli v oknu 48. ali 96. tedna ≥ 50 kopij/ml, bolnike, ki so predčasno prekinili sodelovanje zaradi pomanjkanja ali izgube učinka, bolnike, ki so sodelovanje prekinili zaradi razlogov, ki niso pomanjkanje ali izguba učinka, in so imeli v času prekinitve virološko vrednost ≥ 50 kopij/ml.

e Vključuje bolnike, ki so prekinili sodelovanje zaradi razlogov, ki niso neželeni učinki, smrt ali pomanjkanje ali izguba učinka, npr. umik soglasja, izgubljeni za spremljanje itd.

V 96. tednu je bil prehod na emtricitabin/rilpivirin/tenofovirafenamid neinferioren pri ohranjanju HIV-1 RNA < 50 kopij/ml v primerjavi z bolniki, ki so nadaljevali zdravljenje s FTC/RPV/TDF ali EFV/FTC/TDF v navedenih študijah.

V študiji GS-US-366-1216 je bila pri bolnikih, ki so prešli na emtricitabin/rilpivirin/tenofovirafenamid, povprečna sprememba števila celic CD4⁺ glede na začetno vrednost v 96. tednu 12 celic/mm³, pri bolnikih, ki so nadaljevali z jemanjem FTC/RPV/TDF, pa 16 celic/mm³. V študiji GS-US-366-1160 je bila pri bolnikih, ki so prešli na emtricitabin/rilpivirin/tenofovirafenamid, povprečna sprememba števila celic CD4⁺ glede na začetno vrednost v 96. tednu 12 celic/mm³, pri bolnikih, ki so nadaljevali z jemanjem EFV/FTC/TDF, pa 6 celic/mm³.

Odrasli bolniki z okužbo HIV-1 z blago do zmerno ledvično okvaro

V študiji GS-US-292-0112 so učinkovitost in varnost E/C/F/TAF v obliki tablete FDC ocenili z odprto klinično študijo pri 242 bolnikih z virološko supresijo, okuženih z virusom HIV-1 in z blago do zmerno ledvično okvaro (eGFR_{CG}: 30–69 ml/min).

Povprečna starost je bila 58 let (razpon 24–82), s 63 bolniki (26 %), starimi ≥ 65 let.

Devetinsedemdeset odstotkov je bilo moških, 63 % je bilo belcev, 18 % je bilo črncev in 14 % je bilo Azijcev. Petintrideset bolnikov je bilo na režimu zdravljenja, ki ni vseboval dizoprosiltenofovirijevega fumarata. Na začetku je bila mediana eGFR_{CG} 56 ml/min, 33 % bolnikov pa je imelo eGFR_{CG} od 30 do 49 ml/min. Povprečno število celic CD4⁺ na začetku je bilo 664 celic/mm³ (razpon 126–1813).

V 144. tednu je 83,1 % (197/237 bolnikov) ohranilo HIV-1 RNA < 50 kopij/ml po prehodu na E/C/F/TAF v obliki tablete FDC.

V študiji GS-US-292-1825 so učinkovitost in varnost E/C/F/TAF ocenili v odprti klinični študiji z eno skupino, v kateri je bilo 55 odraslih, okuženih s HIV-1, s končno ledvično odpovedjo (eGFR_{CG} < 15 ml/min) na kronični hemodializi vsaj 6 mesecev pred prehodom na E/C/F/TAF tablete s fiksno kombinacijo odmerkov. Bolniki so imeli virološko supresijo (HIV-1 RNA < 50 kopij/ml) vsaj 6 mesecev pred prehodom.

Povprečna starost je bila 48 let (razpon 23–64). Šestinsedemdeset odstotkov je bilo moških, 82 % je bilo črncev in 18 % je bilo belcev. Petnajst odstotkov bolnikov je bilo opredeljenih kot španskega/latinskoameriškega porekla. Povprečna izhodiščna vrednost števila celic CD4⁺ je bila 545 celic/mm³ (razpon 205–1473). V 48. tednu je 81,8 % (45/55 bolnikov) ohranilo vrednost HIV-1 RNA < 50 kopij/ml po prehodu na E/C/F/TAF. Klinično pomembnih sprememb v laboratorijskih preiskavah lipidov na tešče pri bolnikih, ki so prešli, ni bilo.

Bolniki s sočasno okužbo s HIV in HBV

V odprti študiji GS-US-292-1249 so učinkovitost in varnost E/C/F/TAF ocenili pri odraslih bolnikih s sočasno okužbo s HIV-1 in kroničnim hepatitisom B. Devetinšestdeset od 72 bolnikov se je pred tem zdravilo s protiretrovirusno terapijo, ki je vsebovala TDF. Na začetku zdravljenja z E/C/F/TAF je imelo 72 bolnikov vsaj 6 mesecev supresijo HIV (HIV-1 RNA < 50 kopij/ml) s supresijo HBV DNA ali brez nje in kompenzirano jetrno funkcijo. Povprečna starost je bila 50 let (razpon 28–67), 92 % bolnikov je bilo moških, 69 % je bilo belcev, 18 % je bilo črncev in 10 % je bilo Azijcev. Povprečno število celic CD4⁺ ob izhodišču je bilo 636 celic/mm³ (razpon 263–1498). Šestinosedemdeset odstotkov bolnikov (62/72) je imelo supresijo HBV (HBV DNA < 29 i.e./ml) in 42 % (30/72) je bilo HBeAg pozitivnih ob izhodišču.

Med bolniki, ki so bili ob izhodišču HBeAg pozitivni, je 1/30 (3,3 %) dosegel serokonverzijo na anti-HBe v 48. tednu. Med bolniki, ki so bili ob izhodišču HBsAg pozitivni, so 3/70 (4,3 %) dosegli serokonverzijo na anti-HBs v 48. tednu.

V 48. tednu je 92 % bolnikov (66/72) ohranilo HIV-1 RNA < 50 kopij/ml po prehodu na E/C/F/TAF. Povprečna sprememba števila celic CD4⁺ od izhodišča v 48. tednu je bila -2 celici/mm³.

Dvaindevetdeset odstotkov (66/72 bolnikov) je imelo v 48. tednu HBV DNA < 29 i.e./ml, izmerjeno z analizo manjkajoče = odpoved. Med 62 bolniki, ki so imeli ob izhodišču supresijo HBV, je 59 ohranilo supresijo, za 3 pa so podatki manjkali. Med 10 bolniki, ki ob izhodišču niso imeli supresije HBV (HBV DNA ≥ 29 i.e./ml), jih je 7 razvilo supresijo, pri 2 vrednost ni bila zaznavna, pri 1 pa so podatki manjkali. Normalizacija alanin-aminotransferaze (ALT) je bila dosežena pri 40 % (4/10) bolnikov, ki so ob izhodišču imeli ALT nad zgornjo mejo normalne vrednosti (ULN).

Klinični podatki o uporabi E/C/F/TAF pri bolnikih s sočasno okužbo HIV/HBV, ki se predhodno še niso zdravili, so omejeni.

Spremembe v meritvah mineralne gostote kosti

V študijah pri predhodno nezdravljenih bolnikih je bilo E/C/F/TAF do vključno 144. tedna zdravljenja povezano z manjšim zmanjšanjem mineralne gostote kosti (MGK), ki se je merila z dvoenergijsko rentgensko absorpciometrijsko analizo (DXA) kolka (povprečna sprememba: -0,8 % v primerjavi z -3,4 %, $p < 0,001$) in ledvene hrbtenice (povprečna sprememba: -0,9 % v primerjavi z -3,0 %, $p < 0,001$) kot E/C/F/TDF.

V primerjavi z režimom, ki vsebuje dizoproksiltenofovirjev fumarat, so po prehodu na E/C/F/TAF po 48 tednih zdravljenja opazili majhno izboljšanje MGK.

V študijah z emtricitabinom/rilpivirinom/tenofoviralaftenamidom so pri odraslih bolnikih z virološko supresijo v 96. tednu po prehodu na emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralaftenamid opazili povečanja MGK v primerjavi z minimalnimi spremembami pri bolnikih, ki so nadaljevali z uporabo FTC/RPV/TDF ali EFV/FTC/TDF, in sicer pri kolku (povprečna sprememba 1,6 % pri emtricitabinu/rilpivirinu/tenofoviralaftenamidu v primerjavi z -0,6 % pri FTC/RPV/TDF, $p < 0,001$; 1,8 % pri emtricitabinu/rilpivirinu/tenofoviralaftenamidu v primerjavi z -0,6 % pri EFV/FTC/TDF, $p < 0,001$) in hrbtenici (povprečna sprememba 2,0 % pri emtricitabinu/rilpivirinu/tenofoviralaftenamidu v primerjavi z -0,3 % pri FTC/RPV/TDF, $p < 0,001$; 1,7 % pri emtricitabinu/rilpivirinu/tenofoviralaftenamidu v primerjavi z 0,1 % pri EFV/FTC/TDF, $p < 0,001$).

Spremembe v meritvah delovanja ledvic

V študijah predhodno nezdravljenih odraslih bolnikov je bilo zdravlilo E/C/F/TAF povezano z manjšim vplivom na parametre varnosti za ledvice (izmerjeno po 144 tednih zdravljenja z $eGFR_{CG}$ in razmerjem med beljakovinami in kreatininom [Urine Protein to Creatinine Ratio – UPCR], po 96 tednih zdravljenja pa z razmerjem med albuminom v urinu in kreatininom [Urine Albumin to Creatinine Ratio – UACR]) v primerjavi z E/C/F/TDF. Do vključno 144. tedna zdravljenja noben preskušanelec ni prekinil z jemanjem E/C/F/TAF zaradi neželenega učinka na ledvice kot posledice zdravljenja, medtem ko je E/C/F/TDF ($p < 0,001$) prenehalo jemati 12 preskušancev. V študijah pri odraslih bolnikih z virološko supresijo so po 96 tednih zdravljenja opazili minimalne spremembe ali zmanjšanje albuminurije (UACR) pri bolnikih, ki so prejeli emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralaftenamid, v primerjavi s povečanjem glede na začetne vrednosti pri bolnikih, ki so nadaljevali s prejetjem FTC/RPV/TDF ali EFV/FTC/TDF. Glejte tudi poglavje 4.4.

Pediatrična populacija

Režim, ki vsebuje emtricitabin + tenofoviralaftenamid

V študiji GS-US-292-0106 so ocenili učinkovitost, varnost in farmakokinetiko tablet E/C/F/TAF FDC v odprti študiji s 50 predhodno nezdravljenimi mladostniki, okuženimi s HIV1. Bolniki so imeli povprečno starost 15 let (razpon: 12–17) in 56 % je bilo žensk, 12 % Azijcev in 88 % črncev. Na začetku je bila mediana plazemska HIV-1 RNA 4,7 $\log_{10}$ kopij/ml, mediano število celic CD4⁺ je bilo 456 celic/mm³ (razpon: 95 do 1110) in mediana CD4⁺ % je bila 23 % (razpon: 7–45). Celokupno je imelo 22 % začetno plazemsko HIV-1 RNA > 100 000 kopij/ml.

V 48. tednu je 92 % (46/50) doseglo HIV-1 RNA < 50 kopij/ml, podobno stopnjam odziva v študijah predhodno nezdravljenih odraslih, okuženih s HIV-1. Pojava rezistence proti E/C/F/TAF do vključno 48. tedna niso odkrili.

Režim, ki vsebuje rilpivirin

V odprti študiji faze II TMC278-C213 z enim krakom so ocenili farmakokinetične lastnosti, varnost, prenašanje in učinkovitost 25 mg rilpivirina enkrat dnevno v kombinaciji z osnovno shemo zdravljenja po izbiri raziskovalca, ki vsebuje dva NRTI, pri pediatričnih bolnikih, okuženih z virusom HIV-1, ki se predhodno niso zdravili s protiretrovirusnimi zdravili, starih od 12 do < 18 let s telesno maso najmanj 32 kg. Mediana trajanja izpostavljenosti za bolnike je bila 63,5 tednov.

Mediana starost šestintridesetih bolnikov je bila 14,5 let, 55,6 % je bilo žensk, 88,9 % črncev in 11,1 % Azijcev. Na začetku je bila mediana plazemska HIV-1 RNA 4,8 $\log_{10}$ kopij/ml, mediano

število celic CD4+ je bilo 414 celic/mm³ (razpon: Delež bolnikov s HIV-1 RNA < 50 kopij/ml v 48. tednu (TLOVR) je bil 72,2 % (26/36). Najpogosteje uporabljena kombinacija NRTI z rilpivirinom je bila FTC/TDF (24 preskušancev [66,7 %]).

Delež bolnikov z odzivom je bil večji pri preskušancih z začetno virusno obremenitvijo ≤ 100 000 kopij/ml (78,6 %, 22/28) v primerjavi s tistimi z začetno virusno obremenitvijo > 100 000 kopij/ml (50,0 %, 4/8). Delež virološkega neuspeha je bil 22,2 % (8/36).

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z emtricitabinom/rilpivirinom/tenofoviralfenamidom za eno ali več podskupin pediatrične populacije za zdravljenje okužbe z virusom HIV-1 pri ljudeh (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Nosečnost

Rilpivirin (ena od učinkovin zdravila Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid Viatrix) v kombinaciji z osnovno shemo zdravljenja je bil ocenjen v študiji TMC114HIV3015 pri 19 nosečnicah med 2. in 3. trimesečjem in po porodu. Farmakokinetični podatki kažejo, da je bila skupna izpostavljenost (AUC) rilpivirinu kot del protiretrovirusnega režima približno 30 % nižja med nosečnostjo v primerjavi z obdobjem po porodu (6–12 tednov). Virološki odziv je bil v celotni študiji na splošno ohranjen: od 12 bolnic, ki so zaključile študijo, je imelo na koncu študije supresijo 10 bolnic; pri drugih 2 bolnicah pa so povišanje virusne obremenitve opazili samo v obdobju po nosečnosti, pri čemer je bil pri najmanj 1 bolnici razlog domnevno neoptimalno sodelovanje z zdravljenjem. Pri nobenem od 10 novorojencev, ki so se rodili materam, ki so zaključile študijo in pri katerih je bil na voljo podatek glede HIV statusa, ni prišlo do prenosa z matere na otroka. Bolnice so rilpivirin dobro prenašale med nosečnostjo in po porodu. V primerjavi z znanim varnostnim profilom rilpivirina pri odraslih, okuženih s HIV-1, ni bilo nobenih novih varnostnih ugotovitev (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Zdravilo Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid Viatrix: Biološka enakovrednost izpostavljenosti emtricitabinu in tenofoviralfenamidu je bila ugotovljena pri primerjavi ene filmsko obložene tablete zdravila, ki vsebuje emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid 200/25/25 mg s tableto s fiksno kombinacijo odmerkov elvitegravirja/kobicistata/emtricitabina/tenofoviralfenamida (150/150/200/10 mg) po zaužitju enkratnega odmerka pri zdravih osebah (n = 82), po hrani.

Izpostavljenosti rilpivirinu so bile biološko enakovredne pri primerjavi tablete emtricitabina/rilpivirina/tenofoviralfenamida 200/25/25 mg z eno 25 mg filmsko obloženo tableto rilpivirina (v obliki klorida) po zaužitju enkratnega odmerka pri zdravih osebah (n = 95), po hrani.

Emtricitabin se po peroralni uporabi hitro in obsežno absorbira z največjimi koncentracijami v plazmi od 1 do 2 uri po odmerjanju. Po večkratnem peroralnem odmerjanju emtricitabina 20 preskušancem, okuženim s HIV-1, je bila (povprečna ± SD) površina pod krivuljo plazemskih koncentracij v odvisnosti od časa v 24-urnem intervalu odmerjanja (AUC) 10,0 ± 3,1 h•μg/ml. Povprečna plazemska koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja 24 ur po odmerjanju, pred naslednjim odmerkom je bila enaka ali večja kot povprečna vrednost IC₉₀ *in vitro* za aktivnost proti-HIV-1. Absolutna biološka uporabnost emtricitabina iz 200 mg trde kapsule je bila ocenjena s 93 %. Dajanje emtricitabina s hrano ni vplivalo na sistemsko izpostavljenost emtricitabinu.

Po peroralnem dajanju so največje koncentracije rilpivirina v plazmi običajno dosežene v roku 4–5 ur. Absolutna biološka uporabnost rilpivirina ni znana. Relativno glede na pogoje na tešče, je dajanje emtricitabina/rilpivirina/tenofoviralfenamida zdravim odraslim osebam z obrokom, povzročilo večjo izpostavljenost rilpivirinu (AUC) za 13–72 %.

Po peroralnem dajanju se tenofoviralfenamid hitro absorbira in doseže največjo koncentracijo v plazmi v roku 15–45 minut po odmerku. Relativno glede na pogoje na tešče, je dajanje emtricitabina/rilpivirina/tenofoviralfenamida zdravim odraslim osebam z obrokom, povzročilo večjo izpostavljenost tenofoviralfenamidu (AUC) za 45–53 %.

Priporočeno je jemanje zdravila Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid Viatris s hrano.

Porazdelitev

In vitro je vezava emtricitabina na humane plazemske proteine < 4 % in je neodvisna od koncentracije v razponu med 0,02–200 µg/ml.

In vitro je vezava rilpivirina na humane plazemske proteine 99,7 %, v glavnem na albumin.

In vitro je vezava tenofovirja na humane plazemske proteine < 0,7 % in je neodvisna od koncentracije v razponu med 0,01–25 µg/ml. *Ex vivo* je bila vezava tenofoviralfenamida na humane plazemske proteine v vzorcih, zbranih med kliničnimi študijami, približno 80 %.

Biotransformacija

Biotransformacija emtricitabina vključuje oksidacijo tiolnega dela molekule, pri čemer nastanejo 3'-sulfoksid diastereomere (približno 9 % odmerka), in konjugacijo z glukuronsko kislino, pri čemer nastane 2'-O-glukuronid (približno 4 % odmerka). Emtricitabin *in vitro* ni zaviral presnavljanja zdravil, ki se biotransformirajo s katerokoli od pomembnejših izooblik glavnega humanega CYP. Emtricitabin tudi ni inhibiral uridin-5'-difosfoglukuronil-transferaze (UGT), encima, ki je odgovoren za glukuronidacijo.

Poskusi *in vitro* kažejo, da se rilpivirinijev klorid presnavlja predvsem oksidativno preko sistema CYP3A.

Presnova je glavna pot izločanja tenofoviralfenamida pri ljudeh in predstavlja > 80 % peroralnega odmerka. Študije *in vitro* so pokazale, da se tenofoviralfenamid presnavlja v tenofovir (glavni presnovek) s pomočjo katepsina A v PBMC (vključno z limfociti in drugimi ciljnim celicami HIV) in makrofagih ter s karboksilesterazo-1 v hepatocitih. *In vivo* se tenofoviralfenamid hidrolizira v celicah v tenofovir (glavni presnovek), ki se fosforilizira v aktivni presnovek tenofovir difosfat. V kliničnih študijah pri ljudeh je 10 mg peroralni odmerek tenofoviralfenamida v kombinaciji z emtricitabinom, kobicistatom in elvitegravirjem v PBMC povzročil > 4-krat višje koncentracije tenofovir difosfata in > 90 % nižje koncentracije tenofovirja v plazmi v primerjavi z 245 mg peroralnim odmerkom dizoproksiltenofovirata (v obliki fumarata) v kombinaciji z emtricitabinom, kobicistatom in elvitegravirjem.

In vitro se tenofoviralfenamid ne presnavlja s CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ali CYP2D6. Tenofoviralfenamid se minimalno presnavlja s CYP3A4. Po sočasnem dajanju z efavirenzom, testnim zmernim induktorjem CYP3A, ni bilo značilnega vpliva na izpostavljenost tenofoviralfenamidu. Po dajanju tenofoviralfenamida je plazemska [¹⁴C]-radioaktivnost pokazala časovno odvisni profil, pri tem je bil tenofoviralfenamid najbolj zastopana vrsta radioaktivnosti v prvih nekaj urah in sečna kislina v preostalem obdobju.

Izločanje

Emtricitabin se primarno izloča preko ledvic, pri čemer se celoten odmerek izloči z urinom (približno 86 %) in blatom (približno 14 %). 13 % odmerka emtricitabina je bilo v urinu najdenega v obliki treh presnovkov. Sistemski očistek emtricitabina je v povprečju 307 ml/min. Po peroralni uporabi zdravila je razpolovna doba izločanja emtricitabina približno 10 ur.

Končna razpolovna doba rilpivirina je približno 45 ur. Po enkratnem peroralnem odmerku [¹⁴C]-rilpivirina se je povprečno 85 % radioaktivnosti izločilo z blatom in 6,1 % z urinom. V blatu je

bil delež nespremenjenega rilpivirina povprečno 25 % danega odmerka. V urinu so bili odkriti le sledovi nespremenjenega rilpivirina (< 1 % odmerka).

Ledvično izločanje nespremenjenega tenofoviralfenamida je manj pomembna pot z < 1 % odmerka, izločenega v urinu. Tenofoviralfenamid se pretežno izloča po presnovi v tenofovir. Tenofovir se izloča preko ledvic tako z glomerularno filtracijo kot z aktivno tubularno sekrecijo.

Farmakokinetika pri posebnih populacijah

Starost, spol in etnična pripadnost

Za emtricitabin, rilpivirin ali tenofoviralfenamid ni bilo identificirane klinično pomembne farmakokinetične razlike glede na starost, spol ali etnično pripadnost.

Pediatrična populacija

Farmakokinetične lastnosti rilpivirina pri pediatričnih bolnikih, okuženih z virusom HIV-1, starih od 12 do < 18 let, ki se predhodno niso zdravili s protiretrovirusnimi zdravili in ki prejema 25 mg rilpivirina enkrat dnevno, je bila primerljiva s tisto pri predhodno nezdravljenih odraslih, okuženih z virusom HIV-1, ki prejema 25 mg rilpivirina enkrat dnevno. V študiji C213 telesna masa (33 do 93 kg) ni vplivala na farmakokinetične lastnosti rilpivirina pri pediatričnih bolnikih, kar je podobno ugotovitvam pri odraslih. Farmakokinetične lastnosti rilpivirina pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 12 let, se preučuje.

Izpostavljenosti emtricitabinu in tenofoviralfenamidu v kombinaciji z elvitegravinom + kobicistatom, ki jih je doseglo 24 pediatričnih bolnikov, starih 12 do < 18 let, so bile podobne izpostavljenostim, doseženim pri predhodno nezdravljenih odraslih (preglednica 6).

Preglednica 6: Farmakokinetične lastnosti emtricitabina in tenofoviralfenamida pri mladostnikih in odraslih, ki se predhodno niso zdravili s protiretrovirusnimi zdravili

	Mladostniki			Odrasli		
	emtricitabin + tenofoviralfenamid			emtricitabin + tenofoviralfenamid		
	FTC ^a	TAF ^b	TFV ^b	FTC ^a	TAF ^c	TFV ^c
AUC _{tau} (ng•h/ml)	14 424,4 (23,9)	242,8 (57,8)	275,8 (18,4)	11 714,1 (16,6)	206,4 (71,8)	292,6 (27,4)
C _{max} (ng/ml)	2265,0 (22,5)	121,7 (46,2)	14,6 (20,0)	2056,3 (20,2)	162,2 (51,1)	15,2 (26,1)
C _{tau} (ng/ml)	102,4 (38,9) ^b	N/A	10,0 (19,6)	95,2 (46,7)	N/A	10,6 (28,5)

FTC = emtricitabin; TAF = tenofoviralfenamid; TFV = tenofovir, N/A = ne velja

Podatki so predstavljeni kot povprečje (% CV).

a n = 24 mladostnikov (GS-US-292-0106); n = 19 odraslih (GS-US-292-0102).

b n = 23 mladostnikov (GS-US-292-0106, populacijska FK-analiza).

c n = 539 (TAF) ali 841 (TFV) odraslih (GS-US-292-0111 in GS-US-292-0104, populacijska FK-analiza).

Ledvična okvara

Klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki tenofoviralfenamida ali tenofovirja med zdravimi osebami in bolniki s hudo ledvično okvaro (ocenjeni CrCl $\geq$ 15 ml/min in < 30 ml/min) v študiji 1. faze s tenofoviralfenamidom niso opazili. V ločeni študiji 1. faze samo z emtricitabinom je bila povprečna sistemska izpostavljenost emtricitabinu večja pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (ocenjeni CrCl < 30 ml/min) (33,7 μ g•h/ml) kot pri preskušancih z normalnim delovanjem ledvic (11,8 μ g•h/ml). Učinkovitost in varnost emtricitabina in tenofoviralfenamida pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (ocenjeni CrCl $\geq$ 15 ml/min in < 30 ml/min) nista bili dokazani.

Izpostavljenosti emtricitabinu in tenofovirju pri 12 bolnikih s končno ledvično odpovedjo (ocenjeni CrCl < 15 ml/min) na kronični hemodializi, ki so prejeli emtricitabin in tenofoviralfenamid v kombinaciji z elvitegravirjem in kobicistatom v obliki tablete s fiksno kombinacijo odmerkov (E/C/F/TAF) v študiji GS-US-292-1825, so bile značilno večje kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic. Pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo na kronični hemodializi niso opazili klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki tenofoviralfenamida v primerjavi s tistimi z normalnim delovanjem ledvic. Novih varnostnih vprašanj pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo na kronični

hemodializi, ki so prejeli emtricitabin in tenofoviralfenamid v kombinaciji z elvitegravirjem in kobicistatom v obliki tablete s fiksno kombinacijo odmerkov, niso prepoznali (glejte poglavje 4.8).

Farmakokinetičnih podatkov o emtricitabinu ali tenofoviralfenamidu pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo (ocenjeni $\text{CrCl} < 15 \text{ ml/min}$), ki niso na kronični hemodializi, ni. Varnosti emtricitabina in tenofoviralfenamida pri teh bolnikih niso dokazali.

Farmakokinetičnih lastnosti rilpivirina niso proučevali pri bolnikih z ledvično insuficienco. Ledvično izločanje rilpivirina je zanemarljivo. Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro ali z ESRD so lahko koncentracije v plazmi zvišane zaradi spremenjene absorpcije, porazdelitve in/ali presnove zdravila kot posledica ledvične disfunkcije. Ker se rilpivirin močno veže na plazemske proteine, je malo verjetno, da ga bo hemodializa ali peritonealna dializa pomembno odstranila (glejte poglavje 4.9).

Jetrna okvara

Farmakokinetičnih lastnosti emtricitabina pri bolnikih z različnimi stopnjami jetrne insuficience niso proučevali, vendar jetrni encimi emtricitabina ne presnavljajo v pomembnem obsegu, zato je vpliv jetrne okvare verjetno omejen.

Rilpivirinijev klorid se pretežno presnavlja in izloča v jetrih. V študiji so primerjali 8 bolnikov z blago jetrno okvaro (stopnje A po Child-Pughu) z 8 ustreznimi kontrolnimi preiskovanci in 8 bolnikov z zmerno jetrno okvaro (stopnje B po Child-Pughu) z 8 ustreznimi kontrolnimi preiskovanci, pri čemer je bila izpostavljenost rilpivirinu iz več odmerkov za 47 % višja pri bolnikih z blago jetrno okvaro in 5 % višja pri bolnikih z zmerno jetrno okvaro. Vendar pa ni mogoče izključiti, da se izpostavljenost farmakološko aktivnemu, nevezanemu rilpivirinu pomembno poveča pri zmernih okvarah. Rilpivirina niso preučevali pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (stopnje C po Child-Pughu) (glejte poglavje 4.2).

Klinično pomembnih sprememb v farmakokinetičnih lastnostih tenofoviralfenamida ali njegovega presnovka tenofovirja pri bolnikih z blago ali zmerno jetrno okvaro niso opazili. Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro so skupne plazemske koncentracije tenofoviralfenamida in tenofovirja nižje kot pri osebah z normalnim delovanjem jeter. Po popravku za vezavo na beljakovine pa je plazemska koncentracija nevezanega (prostega) tenofoviralfenamida pri bolnikih s hudo jetrno okvaro primerljiva s tisto pri osebah z normalnim delovanjem jeter.

Sočasna okužba z virusom hepatitisa B in/ali hepatitisa C

Farmakokinetične lastnosti emtricitabina, rilpivirina in tenofoviralfenamida pri bolnikih s hkratno okužbo z virusom hepatitisa B in/ali C niso v celoti ovrednotili.

Nosečnost in poporodno obdobje

Po jemanju rilpivirina 25 mg enkrat dnevno kot del protiretrovirusnega režima je bila skupna izpostavljenost rilpivirinu v nosečnosti (podobna v 2. in 3. trimesečju) nižja v primerjavi s poporodnim obdobjem. Zmanjšanje izpostavljenosti nevezani prosti frakciji rilpivirina (tj. aktivna) med nosečnostjo je bilo v primerjavi s poporodnim obdobjem manj izraženo kot za skupno izpostavljenost rilpivirinu.

Pri ženskah, ki so prejele 25 mg rilpivirina enkrat dnevno med 2. trimesečjem nosečnosti, so bile srednje vrednosti med posameznicami za vrednosti celokupnega rilpivirina C_{max} , $\text{AUC}_{24\text{h}}$ in C_{min} v primerjavi s poporodnim obdobjem nižje za 21 %, 29 % in 35 %; med 3. trimesečjem nosečnosti pa so bile vrednosti C_{max} , $\text{AUC}_{24\text{h}}$ in C_{min} v primerjavi s poporodnim obdobjem nižje za 20 %, 31 % in 42 %.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki za emtricitabin na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Predklinični podatki za rilpivirinijev klorid na osnovi študij farmakološke varnosti, porazdelitve zdravila, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja

ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Pri glodavcih so opazili toksičen vpliv na jetra, povezan z induciranjem jetrnega encima. Pri psih so opazili učinke, podobne holestazi.

Študije kancerogenosti z rilpivirinom pri miših in podganah so razkrile tumorogeni potencial, specifičen za te vrste, za katerega velja, da za ljudi ni pomemben.

Predklinične študije tenofoviralafenamida pri podganah in psih so pokazale, da sta primarna ciljna organa toksičnosti kosti in ledvice. Toksičen vpliv na kosti so opazili kot zmanjšano mineralno gostoto kosti pri podganah in psih pri izpostavljenostih tenofovirju, ki so bile vsaj štirikrat večje kot izpostavljenost, pričakovana pri dajanju emtricitabina/rilpivirina/tenofoviralafenamida. Minimalna infiltracija histiocitov je bila prisotna v očesu psov pri izpostavljenosti tenofoviralafenamidu in tenofovirju, ki je bila približno 4-krat oz. 17-krat večja od pričakovane po dajanju emtricitabina/rilpivirina/tenofoviralafenamida.

V običajnih testih genotoksičnosti tenofoviralafenamid ni bil mutagen ali klastogen.

Zaradi manjše izpostavljenosti tenofovirju pri podganah in miših po dajanju tenofoviralafenamida v primerjavi z dizoproksiltenofovirjevim fumaratom so študije kancerogenosti in peri- ter postnatalne študije pri podganah izvedli samo z dizoproksiltenofovirjevim fumaratom. V običajnih študijah kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja se ni pokazalo posebno tveganje za človeka. Študije o vplivu na sposobnost razmnoževanja pri podganah in kuncih niso pokazale učinkov na parjenje, plodnost, nosečnost ali plod. Vendar pa je tenofoviralafenamidijev fumarat zmanjšal indeks viabilnosti in telesno maso mladičev v peri- in postnatalni študiji toksičnosti pri odmerkih, toksičnih za mater.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza
premreženi natrijev karmelozat
magnezijev stearat
povidon (K-30)
koruzni škrob
laktoza monohidrat

Filmska obloga

polivinilalkohol
kalcijev karbonat
makrogol (MW 3350)
smukec

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

12 mesecev

Plastenke s 30 filmsko obloženimi tabletami:

Predlagan je rok uporabnosti 60 dni po prvem odprtju vsebnika.

Plastenke z 90 filmsko obloženimi tabletami:
Predlagan je rok uporabnosti 90 dni po prvem odprtju vsebnika.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz OPA/aluminija/PE+sušilnoa sredstvo+HDPE prevleka–aluminij/PE. Pretisni omoti so vstavljeni v zunanjo kartonasto škatlo.

Platenko iz polietilena visoke gostote (HDPE) (primarno pakiranje), sestavljena iz okrogle bele neprozorne platenke iz HDPE, s široko odprtino, bele neprozorne, za otroke varne zaporki iz polipropilena (PP), aluminijastega indukcijskega tesnila ter sušilnega sredstva.

Pretisni omoti: 30 in 90 filmsko obloženih tablet.
Pretisni omot s posameznimi odmerki: 30 x 1 in 90 x 1 filmsko obložena tableta.
Plastenke: 30 in 90 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15
DUBLIN
Irska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve:
Datum zadnjega podaljšanja:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**OZNAČEVANJE NA ŠKATLI****1. IME ZDRAVILA**

Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralafenamid Viartis 200 mg/25 mg/25 mg filmsko obložene tablete
emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralafenamid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg emtricitabina, 25 mg rilpivirina v obliki rilpivirinijevega klorida in 25 mg tenofoviralafenamida v obliki tenofoviralafenamidijskega fumarata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo (v obliki monohidrata), za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Pretisni omoti:

30 filmsko obloženih tablet.

90 filmsko obloženih tablet.

Pretisni omot s posameznimi odmerki:

30 x 1 filmsko obložena tableta

90 x 1 filmsko obložena tableta

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15
DUBLIN
Irska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI**

Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralafenamid Viartis

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM RAZDELKU ALI OMOTU

PRETISNI OMOT IN PRETISNI OMOT S POSAMEZNIMI ODMERKI

1. IME ZDRAVILA

Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid Viartis 200 mg/25 mg/25 mg filmsko obložene tablete
emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Viartis Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

[Za pretisni omot s posameznimi odmerki]

peroralna uporaba

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI

OZNAKA NA ŠKATLI IN PRIMARNI OVOJNINI

1. IME ZDRAVILA

Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralafenamid Viatris 200 mg/25 mg/25 mg filmsko obložene tablete emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralafenamid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg emtricitabina, 25 mg rilpivirina v obliki rilpivirinijevega klorida in 25 mg tenofoviralafenamida v obliki tenofoviralafenamidijevega fumarata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo (v obliki monohidrata), za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Plastenke:
30 filmsko obloženih tablet.
90 filmsko obloženih tablet.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

[Za oznako na primarni ovojnini]

Plastenke s 30 filmsko obloženimi tabletami:

Predlagan je rok uporabnosti 60 dni po prvem odprtju vsebnika.

Plastenke z 90 filmsko obloženimi tabletami:

Predlagan je rok uporabnosti 90 dni po prvem odprtju vsebnika.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15
DUBLIN
Irska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/25/1966/005

EU/1/25/1966/006

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Emtricitabin/rilpivirin/tenofovirafenamid Viartis

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA
--

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid Viatris 200 mg/25 mg/25 mg filmsko obložene tablete

emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid Viatris in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid Viatris
3. Kako jemati zdravilo Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid Viatris
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid Viatris
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid Viatris in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid Viatris je protivirusno zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje okužbe z virusom **humane imunske pomanjkljivosti (HIV)**. To je tableta, ki vsebuje kombinacijo treh učinkovin: **emtricitabina**, **rilpivirina** in **tenofoviralfenamida**. Vsaka od teh učinkovin deluje tako, da vpliva na encim, ki se imenuje „reverzna transkriptaza“, ki je nujen za razmnoževanje virusa HIV-1.

Zdravilo Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid Viatris zmanjša količino virusa HIV v vašem telesu. S tem se izboljša imunski sistem in zmanjša tveganje za razvoj bolezni, povezanih z okužbo s HIV.

Zdravilo Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid Viatris se uporablja pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let in več, s telesno maso vsaj 35 kg.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid Viatris

Ne jemljite zdravila Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid Viatris

- če ste **alergični na emtricitabin, rilpivirin, tenofoviralfenamid** ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če **trenutno uporabljate katero koli od naslednjih zdravil:**
 - **karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital in fenitoin** (zdravila za zdravljenje epilepsije in preprečevanje epileptičnih napadov),
 - **rifabutin, rifampicin in rifapentin** (zdravila za zdravljenje nekaterih bakterijskih okužb, kot je tuberkuloza),

- **omeprazol, dekslansoprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol in esomeprazol** (zdravila za preprečevanje in zdravljenje razjed na želodcu, zgage in refluksne bolezni),
- **deksametazon** (kortikosteroid, ki se uporablja za zdravljenje vnetij in zaviranje imunskega sistema) pri peroralnem jemanju ali injiciran (razen v obliki enkratnega odmerka),
- **zdravila, ki vsebujejo šentjanževko** (*Hypericum perforatum*) (pripravek rastlinskega izvora, ki se uporablja za zdravljenje depresije in tesnobe).

→ Če to velja za vas, **ne jemljite zdravila Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid Viatris in o tem nemudoma obvestite svojega zdravnika.**

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pri jemanju zdravila Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid Viatris morate ostati pod zdravniškim nadzorom.

To zdravilo ne ozdravi okužbe z virusom HIV. Med jemanjem zdravila Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid Viatris se še vedno lahko pojavijo okužbe ali druge bolezni, povezane z okužbo z virusom HIV.

Pred začetkom jemanja zdravila Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid Viatris se posvetujte z zdravnikom:

- **Če imate težave z jetri ali jetrne bolezni v zdravstveni zgodovini, vključno s hepatitisom.** Pri bolnikih z jetrnimi boleznimi, vključno s kroničnim hepatitisom B ali C, ki se zdravijo s protiretrovirusnimi zdravili, obstaja povečano tveganje za pojav hudih in potencialno usodnih jetrnih zapletov. Če ste okuženi s hepatitisom B, bo zdravnik skrbno razmislil o najboljšem režimu zdravljenja za vas.
- **Če imate okužbo s hepatitisom B,** se lahko težave z jetri poslabšajo, ko prenehate jemati zdravilo Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid Viatris. Pomembno je, da tega zdravila ne prenehate jemati, ne da bi se pogovorili z zdravnikom: glejte poglavje 3, *Ne prenehajte jemati zdravila Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid Viatris.*
- Če jemljete katera koli zdravila, ki bi lahko povzročila smrtno nevarno neenakomerno bitje srca (*torsades de pointes*).
- **Če imate bolezen ledvic ali če testi pokažejo težave z ledvicami.** Zdravnik bo morda ob uvedbi zdravljenja z zdravilom Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid Viatris in med njim opravil krvne preiskave za spremljanje delovanja vaših ledvic.

Med jemanjem zdravila Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid Viatris

Ko začnete jemati zdravilo Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid Viatris, bodite pozorni na:

- **znake vnetja ali okužbe**
- **bolečine, togost sklepov ali težave s kostmi**

→ Če opazite katerega od teh simptomov, **takoj obvestite zdravnika.** Za več informacij glejte poglavje 4, *Možni neželeni učinki.*

Obstaja možnost, da se vam po dolgotrajnem jemanju tega zdravila pojavijo težave z ledvicami (glejte *Opozorila in previdnostni ukrepi*).

Otroci in mladostniki

Otrokom, starim 11 let ali manj, ali s telesno maso manj kot 35 kg, ne dajajte tega zdravila.

Uporabe zdravila Emtricitabin/rilpivirin/tenofovirafenamid Viatris pri otrocih, starih 11 let ali manj, ali s telesno maso manj kot 35 kg, še niso preučili.

Druga zdravila in zdravilo Emtricitabin/rilpivirin/tenofovirafenamid Viatris

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Zdravilo Emtricitabin/rilpivirin/tenofovirafenamid Viatris lahko medsebojno deluje z drugimi zdravili. To lahko posledično vpliva na količino emtricitabina/rilpivirina/tenofovirafenamida ali drugih zdravil v vaši krvi. Zato ima lahko zdravilo manjši učinek ali pa se poslabšajo neželeni učinki. V nekaterih primerih bo moral zdravnik prilagoditi vaš odmerek ali opraviti preiskave količin v krvi.

Zdravila, ki jih ne smete nikoli uporabljati skupaj z zdravilom Emtricitabin/rilpivirin/tenofovirafenamid Viatris:

- **karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital in fenitoin** (zdravila za zdravljenje epilepsije in preprečevanje epileptičnih napadov),
- **rifabutin, rifampicin in rifapentin** (zdravila za zdravljenje nekaterih bakterijskih okužb, kot je tuberkuloza),
- **omeprazol, dekslansoprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol in esomeprazol** (zdravila za preprečevanje in zdravljenje razjed na želodcu, zgage in refluksne bolezni),
- **deksametazon** (kortikosteroid, ki se uporablja za zdravljenje vnetij in zaviranje imunskega sistema) pri peroralnem jemanju ali injiciran (razen v obliki enkratnega odmerka),
- **zdravila, ki vsebujejo šentjanževko** (*Hypericum perforatum*) (pripravek rastlinskega izvora za zdravljenje depresije in tesnobe).

→ Če jemljete katero od teh zdravil, **ne jemljite zdravila Emtricitabin/rilpivirin/tenofovirafenamid Viatris in o tem nemudoma obvestite svojega zdravnika.**

Druge vrste zdravil:

Obvestite svojega zdravnika, če jemljete:

- **katera koli zdravila za zdravljenje okužb z virusom HIV,**
- **katera koli zdravila, ki vsebujejo:**
 - tenofovirafenamid,
 - dizoproksiltenofovirat,
 - lamivudin,
 - dipivoksiladefovirat,
- **antibiotike, ki se uporabljajo za zdravljenje bakterijskih okužb in vsebujejo:**
 - klaritromicin,
 - eritromicin.

Ta zdravila vam lahko zvišajo količino rilpivirina in tenofovirafenamida (učinkovini v zdravilu Emtricitabin/rilpivirin/tenofovirafenamid Viatris) v krvi. Vaš zdravnik vam bo dal drugo zdravilo;

- **antimikotike, ki se uporabljajo za zdravljenje glivičnih okužb:**

- ketokonazol,
- flukonazol,
- itrakonazol,
- posakonazol,
- vorikonazol.

Ta zdravila vam lahko povečajo količino rilpivirina in tenofoviralaafenamida (sestavini zdravila Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralaafenamid Viatris) v krvi. Vaš zdravnik vam bo dal drugo zdravilo;

- **zdravila za zdravljenje razjed, zgage ali refluksa kisline, kot so:**

- **antacidi** (aluminijev/magnezijev hidroksid ali kalcijev karbonat),
- **antagonisti H₂** (famotidin, cimetidin, nizatidin ali ranitidin).

Ta zdravila vam lahko zmanjšajo količino rilpivirina (učinkovina v zdravilu Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralaafenamid Viatris) v krvi. Če jemljete katero od teh zdravil, vam bo zdravnik bodisi dal drugo zdravilo ali priporočal, kako in kdaj naj vzamete zdravilo;

- **če jemljete antacid**, ga vzemite vsaj 2 uri pred zdravilom Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralaafenamid Viatris ali najmanj 4 ure po tem,
- **če jemljete antagonist receptorjev H₂**, ga vzemite vsaj 12 ur pred zdravilom Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralaafenamid Viatris ali najmanj 4 ure po tem. Antagoniste receptorjev H₂ lahko jemljete le enkrat dnevno, če jemljete zdravilo Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralaafenamid Viatris. Antagonistov receptorjev H₂ ne jemljite z režimom dvakrat dnevno. Z zdravnikom se pogovorite o alternativnem režimu (glejte *Kako jemati zdravilo Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralaafenamid Viatris*);

- **ciklosporin**, učinkovina, ki se uporablja za zmanjšanje delovanja imunskega sistema:

Ta učinkovina vam lahko poveča količino rilpivirina in tenofoviralaafenamida (sestavini zdravila Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralaafenamid Viatris) v krvi. Vaš zdravnik vam bo dal drugo zdravilo;

- **metadon**, učinkovina, ki se uporablja za zdravljenje zasvojenosti z opiat, saj bo moral zdravnik morda prilagoditi vaš odmerek metadona;

- **dabigatran eteksilat**, učinkovina, ki se uporablja za zdravljenje bolezni srca, saj vam bo zdravnik morda moral spremljati ravni tega zdravila v krvi.

→ **Povejte svojemu zdravniku, če jemljete katero od teh zdravil.** Ne prekinite zdravljenja brez posvetovanja z zdravnikom.

Nosečnost in dojenje

- Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.
- Med jemanjem zdravila Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralaafenamid Viatris **morate uporabljati učinkovito kontracepcijo.**

Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete katero koli zdravilo med nosečnostjo.

Če ste zdravilo Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralaafenamid Viatris jemali med nosečnostjo, bo zdravnik morda opravljal redne krvne preiskave in druge diagnostične preglede, s katerimi bo spremljal razvoj vašega otroka. Pri otrocih, katerih matere so jemale nukleozidne zaviralce reverzne transkriptaze (NRTI) med nosečnostjo, so bile koristi zaščite pred virusom HIV večje od tveganj za neželene učinke.

Med zdravljenjem z zdravilom Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid Viatris ne dojite. To je zato, ker nekatere učinkovine tega zdravila prehajajo v materino mleko.

Dojenje ni priporočljivo pri ženskah, ki so okužene z virusom HIV, ker se lahko okužba z virusom HIV z materinim mlekom prenese na dojenčka.

Če dojite ali razmišljate o tem, da bi dojili, **se glede tega čim prej pogovorite** z zdravnikom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ne vozite avtomobila in ne upravljajte strojev, če ste po uporabi zdravila utrujeni, zaspani ali omotični.

Zdravilo Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid Viatris vsebuje laktozo in natrij

Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

→ Če kar koli od navedenega velja za vas, **se pred jemanjem zdravila Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid Viatris posvetujte z zdravnikom.**

3. Kako jemati zdravilo Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid Viatris

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerek je:

Odrasli: ena tableta na dan s hrano

Mladostniki, stari 12 let in več, s telesno maso vsaj 35 kg: ena tableta na dan s hrano

Pomembno je, da zdravilo Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid Viatris jemljete s hrano, da v telo dobite prave ravni učinkovine. Samo hranljivi napitek ne nadomesti hrane.

Zaradi grenkega okusa je priporočljivo, da se tablete ne žveči, drobi ali deli.

Če jemljete antacid, kot je aluminijev/magnezijev hidroksid ali kalcijev karbonat, ga vzemite vsaj 2 uri pred jemanjem zdravila Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid Viatris ali najmanj 4 ure po tem.

Če jemljete antagonist receptorjev H₂, kot so famotidin, cimetidin, nizatidin ali ranitidin, ga vzemite vsaj 12 ur pred jemanjem zdravila Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid Viatris ali najmanj 4 ure po tem. Antagoniste receptorjev H₂ lahko jemljete le enkrat dnevno, če jemljete zdravilo Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid Viatris. Antagonistov receptorjev H₂ ne jemljite dvakrat dnevno. Z zdravnikom se pogovorite o alternativnem režimu.

Če ste na dializi, vzemite svoj dnevni odmerek zdravila Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid Viatris po končani dializi.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Emtricitabin/rilpivirin/tenofovirala fenamid Viatris, kot bi smeli

Če ste pomotoma zaužili odmerek zdravila Emtricitabin/rilpivirin/tenofovirala fenamid Viatris, višji od priporočenega, obstaja povečano tveganje za pojav možnih neželenih učinkov (glejte poglavje 4, *Možni neželeni učinki*).

Takoj se posvetujte s svojim zdravnikom ali poiščite najbližjo urgentno ambulanto. S seboj imejte vsebnik s tabletami, da boste lahko opisali, kaj ste zaužili.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Emtricitabin/rilpivirin/tenofovirala fenamid Viatris

Pomembno je, da ne pozabite vzeti odmerka zdravila Emtricitabin/rilpivirin/tenofovirala fenamid Viatris.

Če ste pozabili vzeti odmerek:

- **Če to opazite v roku 12 ur** od časa, ko zdravilo Emtricitabin/rilpivirin/tenofovirala fenamid Viatris običajno vzamete, morate tableto vzeti čim prej. Tableto vedno vzemite s hrano. Nato vzemite naslednji odmerek ob svojem običajnem času.
- **Če to opazite po 12 urah ali več** od časa, ko običajno vzamete zdravilo Emtricitabin/rilpivirin/tenofovirala fenamid Viatris, pozabljenega odmerka ne vzemite. Počakajte in vzemite naslednji odmerek s hrano ob svojem običajnem času.

Če bruhate manj kot 4 ure po zaužitju zdravila Emtricitabin/rilpivirin/tenofovirala fenamid Viatris, vzemite še eno tableto s hrano. **Če bruhate več kot 4 ure po zaužitju zdravila Emtricitabin/rilpivirin/tenofovirala fenamid Viatris**, vam še ene tablete ni treba vzeti, dokler ni čas za naslednjo tableto po vašem režimu jemanja.

Ne prenehajte jemati zdravila Emtricitabin/rilpivirin/tenofovirala fenamid Viatris

Ne prenehajte jemati zdravila Emtricitabin/rilpivirin/tenofovirala fenamid Viatris, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom. Prenehanje jemanja tega zdravila lahko resno vpliva na vaš odziv na prihodnje zdravljenje. Če zaradi katerega koli razloga prenehate jemati to zdravilo, se pogovorite s svojim zdravnikom, preden začnete ponovno jemati tablete zdravila Emtricitabin/rilpivirin/tenofovirala fenamid Viatris.

Ko se vam zaloga zdravila Emtricitabin/rilpivirin/tenofovirala fenamid Viatris začne zmanjševati, si pri svojem zdravniku ali farmacevtu priskrbite novo. To je zelo pomembno, ker se lahko količina virusa začne povečevati že po kratki prekinitvi uporabe zdravila. Nato bo morda obolenje še težje zdraviti.

Če ste okuženi tako z virusom HIV kot s hepatitisom B, je še zlasti pomembno, da ne prenehate z zdravljenjem z zdravilom Emtricitabin/rilpivirin/tenofovirala fenamid Viatris, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom. Morda bodo pri vas potrebne krvne preiskave še več mesecev po prenehanju zdravljenja. Pri nekaterih bolnikih z napredovalim obolenjem jeter ali cirozo prenehanje zdravljenja ni priporočljivo, saj lahko to povzroči poslabšanje hepatitisa, ki je lahko življenjsko nevarno.

→ **Nemudoma obvestite zdravnika** o vsakem novem ali nenavadnem simptomu po tem, ko ste prenehali z zdravljenjem, še posebej o simptomih, ki jih povezujete z okužbo s hepatitisom B.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Možni neželeni učinki: takoj obvestite svojega zdravnika

- **Vsakršen znak vnetja ali okužbe.** Pri nekaterih bolnikih z napredovalo okužbo s HIV (AIDS) in oportunističnimi okužbami v zdravstveni zgodovini (okužbe, ki se pojavijo pri ljudeh z oslabljenim imunskim sistemom), se lahko znaki in simptomi vnetja zaradi prejšnjih okužb pojavijo kmalu po začetku zdravljenja HIV. Prevladuje mnenje, da ti simptomi nastanejo zaradi izboljšanja imunskega odziva telesa, ki telesu omogoča, da se bori proti okužbam, ki so lahko prisotne brez očitnih simptomov.
- Po začetku jemanja zdravil za okužbo s HIV se lahko pojavijo tudi **avtoimunske bolezni**, pri katerih imunski sistem napada zdravo telesno tkivo. Avtoimunske bolezni se lahko pojavijo več mesecev po začetku zdravljenja. Bodite pozorni na kakršne koli simptome okužbe ali druge simptome, kot so:
 - oslabeledlost mišic,
 - oslabeledlost, ki se začne v dlaneh in stopalih in se premika proti trupu,
 - razbijanje srca (palpitacije), tresavica ali hiperaktivnost.

→ Če opazite te simptome ali kakršne koli simptome vnetja ali okužbe, takoj obvestite zdravnika.

Zelo pogosti

(pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- težave s spanjem (*nespečnost*)
- glavobol
- omotičnost
- občutek siljenja na bruhanje (*navzea*)

Preiskave lahko kažejo tudi:

- zvišane ravni holesterola in/ali pankreatične amilaze (prebavnega encima) v krvi
- zvišane ravni jetrnih encimov v krvi

Pogosti

(pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- zmanjšan apetit
- depresija
- nenavadne sanje
- motnje spanja
- depresivno razpoloženje
- zaspanost (somnolenca)
- utrujenost
- bolečine ali nelagodje v trebuhu
- bruhanje
- občutek napihnjenosti
- suha usta
- vetrovi (*flatulenca*)
- driska
- izpuščaj

Preiskave lahko kažejo tudi:

- nizko število belih krvnih teles (zmanjšano število belih krvnih teles lahko povzroči večjo nagnjenost k okužbam)
- nizko število krvnih ploščic (vrsta krvnih celic, ki sodeluje pri strjevanju krvi)
- zmanjšano vrednost hemoglobina v krvi
- zvišane vrednosti maščobnih kislin (*trigliceridov*), bilirubina ali sladkorja lipaze v krvi

Občasni

(pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- znaki ali simptomi vnetja ali okužbe
- nizko število rdečih krvnih celic (*anemija*)
- hude kožne reakcije, vključno z izpuščajem, ki ga spremljajo vročina, otekanje in težave z jetri
- prebavne motnje, ki privedejo do slabega počutja po zaužitem obroku
- oteklost obraza, ustnic, jezika ali grla (*angioedem*)
- srbečica (*pruritus*)
- koprivnica (*urtikarija*)
- bolečina v sklepih (*artralgija*)

→ Če postane kateri koli od teh neželenih učinkov resen, obvestite svojega zdravnika.

Drugi možni neželeni učinki, ki se lahko pojavijo med zdravljenjem okužbe z virusom HIV

Pogostnost naslednjih neželenih učinkov je neznana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

- **Težave s kostmi.** Pri nekaterih bolnikih, ki jemljejo kombinirana protiretrovirusna zdravila, kot je zdravilo Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid Viartis, se lahko pojavi bolezen kosti, imenovana *osteonekroza* (odmiranje kostnega tkiva kot posledica pomanjkanja oskrbe kosti s krvjo). Jemanje te vrste zdravil dolgo časa, jemanje kortikosteroidov, pitje alkohola, zelo šibek imunski sistem in prekomerna telesna masa so lahko nekateri od številnih dejavnikov tveganja za nastanek te bolezni. Znaki osteonekroze so:
 - togost sklepov,
 - bolečine (zlasti v kolkih, kolenih in ramenih),
 - težave pri gibanju.

→ Če opazite katerega koli od teh simptomov, obvestite svojega zdravnika.

Med zdravljenjem okužbe z virusom HIV se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. To je delno povezano z izboljšanjem zdravja in načinom življenja, v primeru lipidov v krvi pa včasih tudi s samimi zdravili proti virusu HIV. Zdravnik bo opravil preiskave glede teh sprememb.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid Viartis

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in vsebniku poleg oznake {EXP}. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid Viatris

- Učinkovine so emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid
- Druge pomožne snovi so premreženi natrijev karmelozat, magnezijev stearat, povidon (K-30), koruzni škrob, laktoza monohidrat, polivinilalkohol, kalcijev karbonat, makrogol (MW 3350), smukec in mikrokristalna celuloza.

Izgled zdravila Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid Viatris in vsebina pakiranja

Bela do belkasta filmsko obložena bikonveksna tableta v obliki kapsule, z dimenzijami 15 mm x 7 mm, z vtisnjenim znakom „T7“ na eni strani tablete in brez napisa na drugi strani.

Zdravilo Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid Viatris je na voljo v pakiranjih s pretisnimi omoti s 30 in 90 filmsko obloženimi tabletami in v pretisnih omotih s posameznimi odmerki s 30 x 1 in 90 x 1 filmsko obloženo tableto.

Zdravilo Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid Viatris je na voljo tudi v plastenkah po 30 in 90 filmsko obloženih tablet. Vsaka plastenka vsebuje silikagelsko sušilno sredstvo, ki mora ostati v plastenki zaradi zaščite vaših tablet. Silikagelsko sušilno sredstvo je v posebni vrečici ali vsebniku, ki ga ne smete zaužiti.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Viatris Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15
DUBLIN
Irska

Proizvajalec

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

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

Viatris
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatris UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Viatriis CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

Danmark

Viatriis ApS

Tlf.: +45 28 11 69 32

Deutschland

Viatriis Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

Eesti

Viatriis OÜ

Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Viatriis Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

España

Viatriis Pharmaceuticals, S.L.

Tel: + 34 900 102 712

France

Viatriis Santé

Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Viatriis Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Viatriis Limited

Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Viatriis Italia S.r.l.

Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Ltd

Τηλ: +357 22863100

Magyarország

Viatriis 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

Viatriis AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Viatriis Austria GmbH

Tel: +43 1 86390

Polska

Viatriis Healthcare Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.

Tel: + 351 214 127 200

România

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatriis d.o.o.

Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatriis Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatriis Oy

Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatriis AB

Tel: +46 (0)8 630 19 00

Latvija
Viatis SIA
Tel: +371 676 055 80

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>