

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Enviplera 200 mg/25 mg/245 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 200 mg emtricitabine, 25 mg ριλπιβιρίνη (ως υδροχλωρική) και 245 mg tenofovir disoproxil (ως fumarate).

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 277 mg μονοϋδρική λακτόζη και 4 μικρογραμμάρια sunset yellow aluminium lake (E110).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, μοβ-ροζ χρώματος και σχήμα καψακίου διαστάσεων 19 mm x 8,5 mm που φέρει στη μία του πλευρά χαραγμένη την ένδειξη «GSI» και καμία ένδειξη στην άλλη του πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Enviplera ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων που έχουν μολυνθεί από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας τύπου 1 (HIV-1) χωρίς γνωστές μεταλλάξεις σχετιζόμενες με την αντοχή στην κατηγορία των μη νουκλεοσιδικών αναστολέων της ανάστροφης μεταγραφάσης (NNRTI), στο tenofovir ή στην emtricitabine και με ιικό φορτίο HIV-1 RNA ≤ 100.000 αντίγραφα/ml (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.1).

Γονοτυπική δοκιμασία ελέγχου αντοχής ή/και δεδομένα αντοχής ιστορικού θα πρέπει να καθοδηγούν τη χρήση του Enviplera (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Την έναρξη του Enviplera πρέπει να αναλαμβάνει γιατρός με εμπειρία στο χειρισμό της λοίμωξης από τον ιό HIV.

Δοσολογία

Ενήλικες

Η συνιστώμενη δόση Enviplera είναι ένα δισκίο λαμβανόμενο από του στόματος, μία φορά ημερησίως. Το Enviplera **πρέπει να λαμβάνεται μαζί με την τροφή** (βλ. παράγραφο 5.2).

Όταν κρίνεται σκόπιμη η διακοπή της αγωγής με κάποιο από τα συστατικά του Enviplera ή όταν απαιτείται τροποποίηση των δόσεων, διατίθενται μεμονωμένα σκευάσματα της emtricitabine, της υδροχλωρικής ριλπιβιρίνης και του tenofovir disoproxil. Παρακαλώ, ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για τα φαρμακευτικά αυτά προϊόντα.

Εάν ένας ασθενής παραλείψει κάποια δόση του Enirolera εντός 12 ωρών από την κανονική ώρα λήψης της δόσης, ο ασθενής πρέπει να πάρει το Enirolera μαζί με την τροφή όσο το δυνατό γρηγορότερα και να συνεχίσει το κανονικό δοσολογικό πρόγραμμα. Εάν ένας ασθενής παραλείψει κάποια δόση του Enirolera για περισσότερο από 12 ώρες, ο ασθενής δεν πρέπει να πάρει τη δόση που παρέλειψε, αλλά απλά να συνεχίσει το κανονικό δοσολογικό πρόγραμμα.

Εάν ένας ασθενής κάνει εμετό εντός 4 ωρών από τη λήψη του Enirolera, πρέπει να πάρει ένα άλλο δισκίο Enirolera μαζί με την τροφή. Εάν ένας ασθενής κάνει εμετό αφού περάσουν περισσότερο από 4 ώρες μετά τη λήψη του Enirolera, δεν χρειάζεται να πάρει άλλη δόση Enirolera μέχρι την επόμενη τακτικά προγραμματισμένη δόση.

Αναπροσαρμογή της δόσης

Εάν το Enirolera συγχωρηγείται με ριφαμπουτίνη, συνιστάται να λαμβάνεται ένα πρόσθετο δισκίο ριλιβιρίνης των 25 mg την ημέρα ταυτόχρονα με το Enirolera, για τη διάρκεια της συγχωρήγησης ριφαμπουτίνης (βλ. παράγραφο 4.5).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Το Enirolera δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 65 ετών. Το Enirolera πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Η θεραπεία με το Enirolera είχε ως αποτέλεσμα μια πρόωμη μικρή αύξηση των μέσων επιπέδων κρεατινίνης ορού, η οποία παρέμεινε σταθερή με την πάροδο του χρόνου και δεν θεωρείται κλινικά σημαντική (βλ. παράγραφο 4.8).

Περιορισμένα δεδομένα από κλινικές μελέτες υποστηρίζουν την μία φορά ημερησίως δοσολογία του Enirolera σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης (CrCl) 50–80 ml/min). Ωστόσο, τα μακροπρόθεσμα δεδομένα ασφάλειας για τα συστατικά emtricitabine και tenofovir disoproxil του Enirolera δεν έχουν αξιολογηθεί σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία. Ως εκ τούτου, σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία το Enirolera πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο εάν τα ενδεχόμενα οφέλη από την θεραπεία υπερéχουν των ενδεχόμενων κινδύνων (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Το Enirolera, δεν συνιστάται για ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CrCl <50 ml/min). Ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία απαιτούν αναπροσαρμογή του δοσολογικού μεσοδιαστήματος της emtricitabine και του tenofovir disoproxil, η οποία δεν μπορεί να επιτευχθεί με το δισκίο συνδυασμού (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Υπάρχουν περιορισμένες πληροφορίες σχετικά με τη χρήση του Enirolera σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh-Turcotte (CPT) Βαθμολογία A ή B). Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Enirolera σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Το Enirolera πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Το Enirolera δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (CPT Βαθμολογία C). Συνεπώς, το Enirolera δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Αν το Enirolera διακοπεί σε ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό HIV και από τον ιό της ηπατίτιδας B (HBV), οι ασθενείς αυτοί πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ένδειξη έξαρσης της ηπατίτιδας (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Enirolera σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στην παράγραφο 5.2, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

Κύηση

Κατά τη διάρκεια της κύησης παρατηρήθηκαν χαμηλότερες εκθέσεις της ριλιβιρίνης (ενός από τα συστατικά του Eviplera), συνεπώς θα πρέπει να παρακολουθείται στενά το ιικό φορτίο. Εναλλακτικά, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο της αλλαγής σε άλλη αντιρετροϊκή αγωγή (βλ. παραγράφους 4.4, 4.6, 5.1 και 5.2).

Τρόπος χορήγησης

Το Eviplera πρέπει να λαμβάνεται από του στόματος, μία φορά ημερησίως μαζί με την τροφή (βλ. παράγραφο 5.2). Συνιστάται το Eviplera να καταπίνεται ολόκληρο με νερό. Το επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο δεν πρέπει να μασιέται, να σπάζεται ή να διασπάται διότι κάτι τέτοιο θα μπορούσε να επηρεάσει την απορρόφηση του Eviplera.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Το Eviplera δεν πρέπει να συγχωρηγείται με τα ακόλουθα φαρμακευτικά προϊόντα, καθώς ενδέχεται να συμβούν σημαντικές μειώσεις στις συγκεντρώσεις της ριλιβιρίνης στο πλάσμα (λόγω επαγωγής του ενζύμου κυτόχρωμα P450 [CYP]3A ή αύξησης του γαστρικού pH), οι οποίες μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα την απώλεια της θεραπευτικής δράσης του Eviplera:

- τα αντιεπιληπτικά καρβαμαζεπίνη, οξικαρβαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη
- τα αντιμυκοβακτηριακά ριφαμπικίνη, ριφαπεντίνη
- αναστολείς της αντλίας πρωτονίων, όπως ομεπραζόλη, εσομεπραζόλη, λανσοπραζόλη, παντοπραζόλη, ραμπεπραζόλη
- το συστηματικό γλυκοκορτικοειδές δεξαμεθαζόνη, με την εξαίρεση της θεραπείας με εφάπαξ δόση
- St. John's wort (*Hypericum perforatum*)

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιολογική αποτυχία και ανάπτυξη αντοχής

Το Eviplera δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με προηγούμενη ιολογική αποτυχία σε οποιαδήποτε άλλη αντιρετροϊκή θεραπεία. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα που να δικαιολογούν τη χρήση σε ασθενείς με προηγούμενη αποτυχία NNRTI. Δοκιμασία ελέγχου αντοχής ή/και δεδομένα αντοχής ιστορικού θα πρέπει να καθοδηγούν τη χρήση του Eviplera (βλ. παράγραφο 5.1).

Στη συγκεντρωτική ανάλυση αποτελεσματικότητας από τις δύο κλινικές μελέτες Φάσης III (C209 [ECHO] και C215 [THRIVE]) για 96 εβδομάδες, οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με emtricitabine/tenofovir disoproxil + ριλιβιρίνη με ιικό φορτίο κατά την έναρξη της μελέτης HIV-1 RNA >100.000 αντίγραφα/ml είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο ιολογικής αποτυχίας (17,6% με ριλιβιρίνη έναντι 7,6% με efavirenz) σε σύγκριση με ασθενείς με ιικό φορτίο κατά την έναρξη της μελέτης HIV-1 RNA ≤100.000 αντίγραφα/ml (5,9% με ριλιβιρίνη έναντι 2,4% με efavirenz). Το ποσοστό ιολογικής αποτυχίας στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με emtricitabine/tenofovir disoproxil + ριλιβιρίνη κατά την εβδομάδα 48 και την εβδομάδα 96 ήταν 9,5% και 11,5% αντίστοιχα, και 4,2% και 5,1% στο σκέλος emtricitabine/tenofovir disoproxil + efavirenz. Η διαφορά στο ποσοστό νέων ιολογικών αποτυχιών από την ανάλυση της εβδομάδας 48 έως την εβδομάδα 96 μεταξύ των σκελών ριλιβιρίνης και efavirenz δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Οι ασθενείς με ιικό φορτίο κατά την έναρξη της μελέτης HIV-1 RNA >100.000 αντίγραφα/ml που παρουσίασαν ιολογική αποτυχία εμφάνισαν υψηλότερο ποσοστό ανάπτυξης αντοχής στη θεραπεία από ότι η κατηγορία των NNRTI. Περισσότεροι ασθενείς που απέτυχαν ιολογικά με τη ριλιβιρίνη παρά που απέτυχαν ιολογικά με το efavirenz ανέπτυξαν αντοχή σχετιζόμενη με τη λαμβουδίνη/emtricitabine (βλ. παράγραφο 5.1).

Καρδιαγγειακές επιδράσεις

Σε υπερθεραπευτικές δόσεις (75 mg και 300 mg μία φορά ημερησίως), η ριλπιβιρίνη συσχετίστηκε με επιμήκυνση του διαστήματος QTc στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1). Η ριλπιβιρίνη, στη συνιστώμενη δόση των 25 mg μία φορά ημερησίως, δεν συσχετίζεται με κλινικά σχετιζόμενη επίδραση στο QTc. Το Eviplera πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή όταν συγχορηγείται με φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν γνωστό κίνδυνο για Torsade de Pointes.

Συγχορήγηση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Το Eviplera δεν πρέπει να συγχορηγείται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν emtricitabine, tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamide ή άλλα ανάλογα κυτιδίνης, όπως η λαμβουδίνη (βλ. παράγραφο 4.5). Το Eviplera δεν πρέπει να συγχορηγείται με υδροχλωρική ριλπιβιρίνη εκτός εάν χρειάζεται για αναπροσαρμογή της δόσης με τη ριφαμπουτίνη (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5). Το Eviplera δεν πρέπει να συγχορηγείται με adefovir dipiroxil (βλ. παράγραφο 4.5).

Η συγχορήγηση του Eviplera με διδανοσίνη δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

Νεφρική δυσλειτουργία

Το Eviplera δεν συνιστάται για ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ($\text{CrCl} < 50 \text{ ml/min}$). Ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία απαιτούν αναπροσαρμογή του δοσολογικού μεσοδιαστήματος της emtricitabine και του tenofovir disoproxil, η οποία δεν μπορεί να επιτευχθεί με το δισκίο συνδυασμού (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2). Η χρήση του Eviplera πρέπει να αποφεύγεται με ταυτόχρονη ή πρόσφατη χρήση νεφροτοξικού φαρμακευτικού προϊόντος (βλ. παράγραφο 4.5). Αν η συγχορήγηση του Eviplera με νεφροτοξικούς παράγοντες είναι αναπόφευκτη, η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται σε εβδομαδιαία βάση (βλ. παραγράφους 4.5 και 4.8).

Περιπτώσεις οξείας νεφρικής έκπτωσης μετά την έναρξη υψηλής δόσης ή πολλαπλών μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil και με παράγοντες κινδύνου για νεφρική δυσλειτουργία. Εάν το Eviplera συγχορηγείται με ένα ΜΣΑΦ, η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται επαρκώς.

Νεφρική έκπτωση, νεφρική δυσλειτουργία, αυξημένη κρεατινίνη, υποφωσφαταιμία και κεντρική σωληναριοπάθεια (συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Fanconi), έχουν αναφερθεί στην κλινική πράξη με τη χρήση του tenofovir disoproxil (βλ. Παράγραφο 4.8).

Συνιστάται ο υπολογισμός της CrCl σε όλους τους ασθενείς πριν την έναρξη της αγωγής με Eviplera ως επίσης και η παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας (CrCl και φώσφορος ορού) μετά από δύο έως τέσσερις εβδομάδες αγωγής, μετά από τρεις μήνες αγωγής και στη συνέχεια κάθε τρεις έως έξι μήνες σε ασθενείς χωρίς νεφρικούς παράγοντες κινδύνου. Σε ασθενείς με κίνδυνο για νεφρική δυσλειτουργία, απαιτείται συχνότερη παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας.

Αν τα επίπεδα φωσφόρου ορού είναι $< 1,5 \text{ mg/dl}$ ($0,48 \text{ mmol/l}$) ή η CrCl μειωθεί σε $< 50 \text{ ml/min}$ σε οποιονδήποτε ασθενή λαμβάνει Eviplera, η νεφρική λειτουργία πρέπει να επαναξιολογείται εντός μίας εβδομάδας, συμπεριλαμβανομένων και μετρήσεων των συγκεντρώσεων γλυκόζης αίματος, καλίου αίματος και γλυκόζης ούρων (βλ. παράγραφο 4.8, κεντρική σωληναριοπάθεια). Δεδομένου ότι το Eviplera είναι ένα προϊόν συνδυασμού και το δοσολογικό μεσοδιάστημα των επιμέρους συστατικών δεν μπορεί να αλλάξει, η θεραπεία με το Eviplera πρέπει να διακοπεί σε ασθενείς με επιβεβαιωμένη CrCl μειωμένη σε $< 50 \text{ ml/min}$ ή μείωση του φωσφόρου ορού σε $< 1,0 \text{ mg/dl}$ ($0,32 \text{ mmol/l}$). Η διακοπή της θεραπείας με το Eviplera θα πρέπει επίσης να ληφθεί υπόψη στην περίπτωση προοδευτικής μείωσης της νεφρικής λειτουργίας όταν δεν έχει αναγνωριστεί κάποια άλλη αιτία. Όταν κρίνεται σκόπιμη η διακοπή της αγωγής με κάποιο από τα συστατικά του Eviplera ή όταν απαιτείται τροποποίηση των δόσεων, διατίθενται μεμονωμένα σκευάσματα της emtricitabine, της υδροχλωρικής ριλπιβιρίνης και του tenofovir disoproxil.

Επιδράσεις στα οστά

Μια υπομελέτη απορροφησιομετρίας διπλοενεργειακών φωτονίων (DXA) και για τις δύο μελέτες Φάσης ΙΙΙ (C209 και C215) διερεύνησε την επίδραση της ριλπιβιρίνης σε σύγκριση με μάρτυρα, στη συνολική αγωγή και κατά την αγωγή υποβάθρου, στις μεταβολές στην ολόσωμη οστική πυκνότητα (ΟΠ) και στην οστική μάζα (ΟΜ) κατά την εβδομάδα 48 και την εβδομάδα 96. Οι υπομελέτες DXA κατέδειξαν ότι μικρές αλλά στατιστικά σημαντικές μειώσεις από την έναρξη της μελέτης στην ολόσωμη ΟΠ και ΟΜ ήταν παρόμοιες για τη ριλπιβιρίνη και το μάρτυρα κατά την εβδομάδα 48 και την εβδομάδα 96. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στη μεταβολή από την έναρξη της μελέτης στην ολόσωμη ΟΠ ή ΟΜ για τη ριλπιβιρίνη σε σύγκριση με το μάρτυρα στο συνολικό πληθυσμό ή σε εκείνους τους ασθενείς που λάμβαναν βασική αγωγή που συμπεριλάμβανε το tenofovir disoproxil.

Οστικές διαταραχές, όπως οστεομαλακία, οι οποίες μπορούν να εκδηλωθούν ως επίμονο ή επιδεινούμενο οστικό άλγος και να συμβάλουν, όχι συχνά, σε κατάγματα, ενδεχομένως να συνδέονται με επαγόμενη από το tenofovir disoproxil κεντρική νεφρική σωληναριοπάθεια (βλ. παράγραφο 4.8).

Μειώσεις της ΟΠ έχουν παρατηρηθεί με το tenofovir disoproxil σε τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές διάρκειας έως και 144 εβδομάδων σε ασθενείς με λοίμωξη από τον ιό HIV ή τον ιό HBV. Αυτές οι μειώσεις της ΟΠ γενικά βελτιώθηκαν μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Σε άλλες μελέτες (προοπτικές και συγχρονικές), οι πιο έντονες μειώσεις στην ΟΠ παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με tenofovir disoproxil ως μέρος ενός θεραπευτικού σχήματος που περιείχε ενισχυμένο αναστολέα πρωτεάσης (PI). Γενικά, λαμβανομένων υπόψη των οστικών διαταραχών που συνδέονται με το tenofovir disoproxil και των περιορισμένων μακροπρόθεσμων δεδομένων για την επίδραση του tenofovir disoproxil στην υγεία των οστών και στον κίνδυνο καταγμάτων, θα πρέπει να εξετάζονται εναλλακτικά θεραπευτικά σχήματα για ασθενείς με οστεοπόρωση ή με ιστορικό καταγμάτων των οστών.

Επί υπόνοιας ή ανίχνευσης οστικών διαταραχών πρέπει να διενεργείται η κατάλληλη εξέταση.

Ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό HIV και τον ιό της ηπατίτιδας Β ή C

Ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β ή C οι οποίοι λαμβάνουν αντιρετροϊκή αγωγή έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών και δυνητικά θανατηφόρων ηπατικών ανεπιθύμητων ενεργειών.

Οι γιατροί πρέπει να ανατρέχουν στις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες των αγωγών κατά του HIV για τη βέλτιστη διαχείριση της HIV λοίμωξης σε ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον HBV.

Σε περίπτωση συγχρόνησης αντιικής αγωγής για ηπατίτιδα Β ή C, παρακαλώ, ανατρέξτε επίσης στις σχετικές με τα φαρμακευτικά αυτά προϊόντα Περιλήψεις Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Eviplera όσον αφορά την αντιμετώπιση της χρόνιας HBV λοίμωξης δεν έχουν αποδειχθεί. Η emtricitabine και το tenofovir μεμονωμένα και σε συνδυασμό έχουν επιδείξει δράση κατά του ιού HBV σε φαρμακοδυναμικές μελέτες (βλ. παράγραφο 5.1).

Η διακοπή της αγωγής με Eviplera σε ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό HIV και τον ιό της ηπατίτιδας Β μπορεί να συσχετισθεί με σοβαρές, οξείες εξάρσεις ηπατίτιδας. Ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό HIV και τον ιό της ηπατίτιδας Β που διακόπτουν το Eviplera, πρέπει να παρακολουθούνται στενά με κλινικό και εργαστηριακό επακόλουθο έλεγχο για τουλάχιστον αρκετούς μήνες μετά τη διακοπή της αγωγής. Εάν χρειάζεται, μπορεί να δικαιολογείται η συνέχιση της θεραπείας για ηπατίτιδα Β. Σε ασθενείς με προχωρημένη ηπατική νόσο ή κίρρωση, η διακοπή της θεραπείας δεν συνιστάται, εφόσον η έξαρση της ηπατίτιδας μετά τη θεραπεία μπορεί να οδηγήσει σε έλλειψη ηπατικής αντιρρόπησης.

Ηπατική νόσος

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Eviplera σε ασθενείς με σημαντικές υποκείμενες ηπατικές διαταραχές δεν έχουν αποδειχθεί. Η φαρμακοκινητική της emtricitabine δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Η emtricitabine δεν μεταβολίζεται σημαντικά από τα ηπατικά ένζυμα, έτσι η επίδραση της ηπατικής δυσλειτουργίας θα πρέπει να είναι περιορισμένη. Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης για την υδροχλωρική ριλπιβιρίνη σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (CPT Βαθμολογία A ή B). Η υδροχλωρική ριλπιβιρίνη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (CPT Βαθμολογία C). Η φαρμακοκινητική του tenofovir έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία και δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης tenofovir disoproxil fumarate στους ασθενείς αυτούς.

Δεν είναι πιθανό να απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης για το Eviplera σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2). Το Eviplera πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (CPT Βαθμολογία B) και δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (CPT Βαθμολογία C).

Κατά τη διάρκεια συνδυασμένης αντιρετροϊκής αγωγής (CART), ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική δυσλειτουργία συμπεριλαμβανομένης της χρόνιας ενεργού ηπατίτιδας έχουν αυξημένη συχνότητα εμφάνισης διαταραχών της ηπατικής λειτουργίας και πρέπει να παρακολουθούνται σύμφωνα με την καθιερωμένη πρακτική. Σε περίπτωση επιδείνωσης της ηπατικής νόσου στην κατηγορία αυτή των ασθενών, πρέπει να εξετάζεται η διακοπή ή η οριστική παύση της αγωγής.

Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις

Περιπτώσεις σοβαρών δερματικών αντιδράσεων με συστηματικά συμπτώματα έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια της εμπειρίας μετά την κυκλοφορία με το Eviplera, συμπεριλαμβανομένων, μεταξύ άλλων, εξανθημάτων συνοδευόμενων από πυρετό, φυσαλίδες, επιπεφυκίτιδα, αγγειοοίδημα, αυξημένες τιμές στις δοκιμασίες της ηπατικής λειτουργίας ή/και ηωσινοφιλία. Αυτά τα συμπτώματα επιλύθηκαν αφού διακόπηκε το Eviplera. Μόλις παρατηρηθούν σοβαρές δερματικές ή/και βλεννογονικές αντιδράσεις, το Eviplera πρέπει να διακοπεί και να ξεκινήσει η κατάλληλη αγωγή.

Σωματικό βάρος και μεταβολικές παράμετροι

Κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας ενδέχεται να παρουσιαστεί αύξηση του σωματικού βάρους καθώς και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Οι αλλαγές αυτές μπορεί, εν μέρει, να συνδέονται με τον έλεγχο της νόσου και τον τρόπο ζωής. Αναφορικά με τα λιπίδια, σε ορισμένες περιπτώσεις υπάρχουν ενδείξεις για επίδραση της θεραπείας, ενώ όσον αφορά την αύξηση του σωματικού βάρους δεν υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις που να τη συσχετίζουν με οποιαδήποτε συγκεκριμένη θεραπεία. Η παρακολούθηση των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα πρέπει να βασίζεται στις καθιερωμένες κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας του HIV. Οι διαταραχές των λιπιδίων θα πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως ενδείκνυται κλινικά.

Μιτοχονδριακή δυσλειτουργία μετά από έκθεση *in utero*

Νουκλεοσ(τ)ιδικά ανάλογα ενδέχεται να επηρεάσουν τη μιτοχονδριακή λειτουργία σε ποικίλο βαθμό, το οποίο είναι εντονότερο με τη σταβουδίνη, διδανασίνη και ζιδοβουδίνη. Έχει αναφερθεί μιτοχονδριακή δυσλειτουργία σε HIV αρνητικά βρέφη τα οποία είχαν εκτεθεί *in utero* ή/και μετά τη γέννηση σε νουκλεοσ(τ)ιδικά ανάλογα: οι αναφορές αυτές αφορούσαν κυρίως τη θεραπεία με θεραπευτικά σχήματα που περιείχαν ζιδοβουδίνη. Οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες αναφέρθηκαν, είναι αιματολογικές διαταραχές (αναιμία, ουδετεροπενία) και μεταβολικές διαταραχές (υψηλό επίπεδο γαλακτικού οξέος στο αίμα, υψηλό επίπεδο λιπάσης στο αίμα). Οι ενέργειες αυτές συχνά ήταν παροδικές. Έχουν αναφερθεί σπάνια νευρολογικές διαταραχές όψιμης έναρξης (υπερτονία, σπασμοί, μη φυσιολογική συμπεριφορά). Δεν είναι γνωστό επί του παρόντος, εάν τέτοιες νευρολογικές διαταραχές είναι παροδικές ή μόνιμες. Τα ευρήματα αυτά θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για οποιοδήποτε παιδί που εκτέθηκε *in utero* σε νουκλεοσ(τ)ιδικά ανάλογα, το οποίο παρουσιάζει σοβαρά κλινικά ευρήματα αγνώστου αιτιολογίας, ιδίως νευρολογικά ευρήματα.

Τα ευρήματα αυτά δεν επηρεάζουν τις παρούσες εθνικές συστάσεις για τη χρήση αντιρετροϊκής θεραπείας σε έγκυες γυναίκες, προκειμένου να προληφθεί η κάθετη μετάδοση του ιού HIV.

Σύνδρομο Επανεργοποίησης του Ανοσοποιητικού Συστήματος

Σε HIV οροθετικούς ασθενείς με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια ενδέχεται να εμφανιστεί, κατά την έναρξη της CART, μία φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή υπολειμματικά ευκαιριακά παθογόνα και να προκληθούν σοβαρές κλινικές καταστάσεις ή επιδείνωση των συμπτωμάτων. Τέτοιες αντιδράσεις έχουν τυπικά παρουσιαστεί εντός των πρώτων εβδομάδων ή μηνών από την έναρξη της CART. Σχετικά παραδείγματα είναι η αμφιβληστροειδίτιδα από κυτταρομεγαλοϊό, γενικευμένες ή/και εστιακές λοιμώξεις από μυκοβακτηρίδια και πνευμονία οφειλόμενη σε *Pneumocystis jirovecii*. Θα πρέπει να εκτιμώνται οποιαδήποτε φλεγμονώδη συμπτώματα και να ορίζεται θεραπεία, όταν απαιτείται.

Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος του Graves και η αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί ότι συμβαίνουν κατά τη ρύθμιση της επανεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την έναρξη είναι περισσότερο μεταβλητός και αυτά τα γεγονότα μπορεί να συμβούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας.

Οστεονέκρωση

Αναφέρθηκαν περιπτώσεις οστεονέκρωσης κυρίως σε ασθενείς με προχωρημένη λοίμωξη HIV ή/και μακράς διάρκειας έκθεση σε CART αν και η αιτιολογία θεωρείται πολυπαραγοντική (συμπεριλαμβάνονται η χρήση κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση αλκοόλ, η σοβαρή ανοσοκαταστολή, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος). Οι ασθενείς θα πρέπει να ζητούν ιατρική συμβουλή εάν παρουσιάζουν ενοχλήσεις και άλγος στις αρθρώσεις, δυσκαμψία άρθρωσης ή δυσκολία στην κίνηση.

Ηλικιωμένοι

Το Eviplera δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς ηλικίας πάνω από 65 ετών. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς είναι πιο πιθανό να έχουν μειωμένη νεφρική λειτουργία, ως εκ τούτου απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία ηλικιωμένων ασθενών με το Eviplera (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Κύηση

Χαμηλότερες εκθέσεις της ριλπιβιρίνης παρατηρήθηκαν όταν η ριλπιβιρίνη 25 mg μία φορά ημερησίως ελήφθη κατά τη διάρκεια της κύησης. Στις μελέτες Φάσης III (C209 και C215), η χαμηλότερη έκθεση της ριλπιβιρίνης, παρόμοια με εκείνη που παρατηρήθηκε κατά τη διάρκεια της κύησης, συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο ιολογικής αποτυχίας, συνεπώς θα πρέπει να παρακολουθείται στενά το υικό φορτίο (βλ. παραγράφους 4.6, 5.1 και 5.2). Εναλλακτικά, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο της αλλαγής σε άλλη αντιρετροϊκή αγωγή.

Έκδοχα

Το Eviplera περιέχει μονοϋδρική λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά νοσήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολική ανεπάρκεια λακτάσης ή δυσασπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης, δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Το Eviplera περιέχει μια χρωστική που ονομάζεται sunset yellow aluminium lake (E110), η οποία μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Εφόσον το Eviplera περιέχει emtricitabine, υδροχλωρική ριλπιβιρίνη και tenofovir disoproxil, οποιεσδήποτε αλληλεπιδράσεις έχουν αναγνωριστεί μεμονωμένα με αυτές τις δραστικές ουσίες

ενδέχεται να εμφανιστούν και με το Eviplera. Μελέτες αλληλεπιδράσεων με αυτές τις δραστικές ουσίες έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Η ριλπιβιρίνη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP3A. Φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν ή αναστέλλουν το CYP3A μπορούν επομένως να επηρεάσουν την κάθαρση της ριλπιβιρίνης (βλ. παράγραφο 5.2).

Αντενδείξεις συγχορήγησης

Η συγχορήγηση του Eviplera και των φαρμακευτικών προϊόντων που επάγουν το CYP3A έχει παρατηρηθεί ότι μειώνει τις συγκεντρώσεις ριλπιβιρίνης στο πλάσμα, γεγονός που θα μπορούσε δυνητικά να οδηγήσει σε απώλεια της θεραπευτικής δράσης του Eviplera (βλ. παράγραφο 4.3).

Η συγχορήγηση του Eviplera με αναστολείς της αντλίας πρωτονίων έχει παρατηρηθεί ότι μειώνει τις συγκεντρώσεις ριλπιβιρίνης στο πλάσμα (λόγω αύξησης του γαστρικού pH), γεγονός που θα μπορούσε δυνητικά να οδηγήσει σε απώλεια της θεραπευτικής δράσης του Eviplera (βλ. παράγραφο 4.3).

Μη συνιστώμενη συγχορήγηση

Το Eviplera δεν πρέπει να συγχορηγείται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν emtricitabine, tenofovir disoproxil ή tenofovir alafenamide. Το Eviplera δεν πρέπει να συγχορηγείται με υδροχλωρική ριλπιβιρίνη εκτός εάν χρειάζεται για αναπροσαρμογή της δόσης με τη ριφαμπουτίνη (βλ. παράγραφο 4.2).

Λόγω ομοιοτήτων με την emtricitabine, το Eviplera δεν πρέπει να συγχορηγείται με άλλα ανάλογα της κυτιδίνης, όπως η λαμβουδίνη (βλ. παράγραφο 4.4). Το Eviplera δεν πρέπει να συγχορηγείται με το adefovir dipivoxil.

Διδανοσίνη

Η συγχορήγηση του Eviplera με διδανοσίνη δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4 και Πίνακα 1).

Φαρμακευτικά προϊόντα που απεκκρίνονται από τη νεφρική οδό

Εφόσον η emtricitabine και το tenofovir απεκκρίνονται κυρίως από τους νεφρούς, η συγχορήγηση του Eviplera με φαρμακευτικά προϊόντα που ελαττώνουν τη νεφρική λειτουργία ή ανταγωνίζονται για την ενεργό σωληναριακή απέκκριση (π.χ. cidofovir) μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της emtricitabine, του tenofovir ή/και των συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων στον ορό.

Η χρήση του Eviplera πρέπει να αποφεύγεται με ταυτόχρονη ή πρόσφατη χρήση νεφροτοξικού φαρμακευτικού προϊόντος. Ορισμένα παραδείγματα συμπεριλαμβάνουν, αλλά χωρίς να περιορίζονται σε αυτά, αμινογλυκοσίδες, αμφοτερικίνη B, φοσκαρνέτη, γκανσικλοβίρη, πενταμιδίνη, βανκομυκίνη, cidofovir ή ιντερλευκίνη-2 (που ονομάζεται επίσης και αλδεσλευκίνη).

Άλλοι NNRTIs

Δεν συνιστάται η συγχορήγηση του Eviplera με άλλους NNRTIs.

Συγχορήγηση όπου συνιστάται προσοχή

Αναστολείς του ενζύμου κυτοχρώματος P450

Η συγχορήγηση του Eviplera με φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν τη δραστηριότητα του ενζύμου CYP3A, έχει παρατηρηθεί ότι αυξάνει τις συγκεντρώσεις ριλπιβιρίνης στο πλάσμα.

Φαρμακευτικά προϊόντα που επιμηκύνουν το QT

Το Eviplera πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή όταν συγχορηγείται με ένα φαρμακευτικό προϊόν που έχει γνωστό κίνδυνο για Torsade de Pointes. Υπάρχουν περιορισμένες διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με τη δυνατότητα φαρμακοδυναμικής αλληλεπίδρασης μεταξύ της ριλπιβιρίνης και φαρμακευτικών προϊόντων που επιμηκύνουν το διάστημα QTc του ηλεκτροκαρδιογραφήματος. Σε μια

μελέτη σε υγιή άτομα, υπερθεραπευτικές δόσεις ριλπιβιρίνης (75 mg μία φορά ημερησίως και 300 mg μία φορά ημερησίως) καταδείχθηκε ότι επιμηκύνουν το διάστημα QTc του ΗΚΓ (βλ. παράγραφο 5.1).

Υποστρώματα της P-γλυκοπρωτεΐνης

Η ριλπιβιρίνη αναστέλλει την P-γλυκοπρωτεΐνη (P-gp) *in vitro* (η IC₅₀ είναι 9,2 μM). Σε μια κλινική μελέτη, η ριλπιβιρίνη δεν επηρέασε σημαντικά τη φαρμακοκινητική της διγοξίνης. Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλεισθεί εντελώς ότι η ριλπιβιρίνη μπορεί να αυξήσει την έκθεση σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που μεταφέρονται από την P-gp τα οποία είναι πιο ευαίσθητα στην αναστολή της εντερικής P-gp (π.χ. ετεξιλική δαβιγατράνη).

Η ριλπιβιρίνη είναι ένας *in vitro* αναστολέας του μεταφορέα MATE-2K με IC₅₀ <2,7 nM. Οι κλινικές επιπτώσεις αυτού του ευρήματος είναι επί του παρόντος άγνωστες.

Άλλες αλληλεπιδράσεις

Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ του Eviplera ή μεμονωμένων συστατικών του και συγχωρηγούμενων προϊόντων παρατίθενται στον Πίνακα 1 παρακάτω (η αύξηση υποδεικνύεται ως «↑», η μείωση ως «↓» και καμία μεταβολή ως «↔»).

Πίνακας 1: Αλληλεπιδράσεις μεταξύ του Eviplera ή μεμονωμένων συστατικών του και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμακευτικού προϊόντος. Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχωρήγηση με Eviplera
ANTI-ΛΟΙΜΩΔΗ		
Αντιρετροϊκά		
Νουκλεοσιδικοί ή νουκλεοτιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTIs/N[t]RTIs)		
Διδανοσίνη/Emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	Η συγχωρήγηση του Eviplera με διδανοσίνη δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4). Η αυξημένη συστηματική έκθεση στη διδανοσίνη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών συσχετιζόμενων με τη διδανοσίνη. Σπάνια, έχουν αναφερθεί παγκρεατίτιδα και γαλακτική οξέωση, ενίοτε μοιραία. Η συγχωρήγηση του tenofovir disoproxil με διδανοσίνη σε δόση 400 mg ημερησίως συσχετίστηκε με σημαντική μείωση του αριθμού κυττάρων CD4+, πιθανώς λόγω ενδοκυττάριας αλληλεπίδρασης εξ αιτίας της οποίας αυξήθηκε η φωσφορυλιωμένη (δηλ. η δραστική) διδανοσίνη. Μια μειωμένη δόση των 250 mg διδανοσίνης συγχωρηγούμενης με θεραπεία tenofovir disoproxil συσχετίστηκε με αναφορές υψηλού ποσοστού ιολογικής αποτυχίας με τους διάφορους συνδυασμούς που δοκιμάστηκαν για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον ιό HIV-1.
Διδανοσίνη (400 mg μία φορά ημερησίως)/ Ριλπιβιρίνη ¹	Διδανοσίνη: AUC: ↑ 12% C _{min} : Δ/Ε C _{max} : ↔ Ριλπιβιρίνη: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
Διδανοσίνη/Tenofovir disoproxil	Η συγχωρήγηση tenofovir disoproxil με διδανοσίνη οδηγεί σε 40–60% αύξηση της συστηματικής έκθεσης στη διδανοσίνη.	

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμακευτικού προϊόντος. Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Eviplera
Αναστολείς πρωτεασών (PI) – ενισχυμένοι (με συγχορήγηση χαμηλής δόσης ritonavir)		
Atazanavir/Ritonavir/Emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	Η συγχορήγηση του Eviplera με ενισχυμένους με ritonavir PIs προκαλεί αύξηση στις συγκεντρώσεις της ριλιβιρίνης στο πλάσμα (αναστολή των ενζύμων CYP3A). Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.
Atazanavir/Ritonavir/Ριλιβιρίνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Atazanavir (300 mg μία φορά ημερησίως)/ Ritonavir (100 mg μία φορά ημερησίως)/ Tenofovir disoproxil (245 mg μία φορά ημερησίως)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% C _{max} : ↓ 28% C _{min} : ↓ 26% Tenofovir: AUC: ↑ 37% C _{max} : ↑ 34% C _{min} : ↑ 29%	
Darunavir/Ritonavir/Emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Darunavir (800 mg μία φορά ημερησίως)/ Ritonavir (100 mg μία φορά ημερησίως)/ Ριλιβιρίνη ¹	Darunavir: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 11% C _{max} : ↔ Ριλιβιρίνη: AUC: ↑ 130% C _{min} : ↑ 178% C _{max} : ↑ 79%	
Darunavir (300 mg μία φορά ημερησίως)/ Ritonavir (100 mg μία φορά ημερησίως)/ Tenofovir disoproxil (245 mg μία φορά ημερησίως)	Darunavir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	
Lopinavir/Ritonavir/Emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Lopinavir (400 mg δύο φορές ημερησίως)/ Ritonavir (100 mg δύο φορές ημερησίως)/ Ριλιβιρίνη ¹ (μαλακό καψάκιο)	Lopinavir: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 11% C _{max} : ↔ Ριλιβιρίνη: AUC: ↑ 52% C _{min} : ↑ 74% C _{max} : ↑ 29%	
Lopinavir (400 mg δύο φορές ημερησίως)/ Ritonavir (100 mg δύο φορές ημερησίως)/ Tenofovir disoproxil (245 mg μία φορά ημερησίως)	Lopinavir/Ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51%	

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμακευτικού προϊόντος. Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχροήγηση με Eviplera
Ανταγωνιστές CCR5		
Maraviroc/Emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	Δεν αναμένονται κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις από φάρμακο σε φάρμακο.
Maraviroc/Ριλιπιδίνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Maraviroc (300 mg δύο φορές ημερησίως)/ Tenofovir disoproxil (245 mg μία φορά ημερησίως)	AUC: ↔ C _{max} : ↔ Δεν μετρήθηκαν οι συγκεντρώσεις του tenofovir, δεν αναμένεται καμία επίδραση	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.
Αναστολείς μεταφοράς της αλυσίδας της ιντεγκράσης		
Raltegravir/Emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί	Δεν αναμένονται κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις από φάρμακο σε φάρμακο. Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.
Raltegravir/Ριλιπιδίνη	Raltegravir: AUC: ↑ 9% C _{min} : ↑ 27% C _{max} : ↑ 10% Ριλιπιδίνη: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
Raltegravir (400 mg δύο φορές ημερησίως)/ Tenofovir disoproxil	Raltegravir: AUC: ↑ 49% C _{12h} : ↑ 3% C _{max} : ↑ 64% (ο μηχανισμός αλληλεπίδρασης είναι άγνωστος) Tenofovir: AUC: ↓ 10% C _{12h} : ↓ 13% C _{max} : ↓ 23%	

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμακευτικού προϊόντος. Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Eviplera
Άλλοι αντιικοί παράγοντες		
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg μία φορά ημερησίως)/ Emtricitabine/Rilpivirine/ Tenofovir disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg μία φορά ημερησίως)	Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007⁴: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rilpivirine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91%	Δεν συνιστάται αναπροσαρμογή της δόσης. Η αυξημένη έκθεση στο tenofovir θα μπορούσε να ενισχύσει τις σχετιζόμενες με το tenofovir disoproxil ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών διαταραχών. Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται στενά (βλ. παράγραφο 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg μία φορά ημερησίως)/ Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg μία φορά ημερησίως)/	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007⁴: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rilpivirine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↑ 44% C_{min}: ↑ 84%	Δεν συνιστάται αναπροσαρμογή της δόσης. Η αυξημένη έκθεση στο tenofovir θα μπορούσε να ενισχύσει τις σχετιζόμενες με το tenofovir disoproxil ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών διαταραχών. Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται στενά (βλ. παράγραφο 4.4).

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμακευτικού προϊόντος. Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Eviplera
Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voxilaprevir (400 mg/100 mg/ 100 mg + 100 mg μία φορά ημερησίως) ⁵ / Rilpivirine/Emtricitabine (25 mg/200 mg μία φορά ημερησίως) ⁶	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί με το Eviplera. <i>Αναμένεται:</i> Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007⁴: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Voxilaprevir AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rilpivirine: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ C_{max}: ↑ C_{min}: ↑	Δεν συνιστάται αναπροσαρμογή της δόσης. Η αυξημένη έκθεση στο tenofovir θα μπορούσε να ενισχύσει τις σχετιζόμενες με το tenofovir disoproxil ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών διαταραχών. Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται στενά (βλ. παράγραφο 4.4).

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμακευτικού προϊόντος. Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Eviplera
Sofosbuvir/Emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.
Sofosbuvir (400 mg μία φορά ημερησίως)/ Rilpivirine (25 mg μία φορά ημερησίως)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 21% GS-331007 ⁴ : AUC: ↔ C _{max} : ↔ Rilpivirine: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	
Sofosbuvir/Tenofovir disoproxil	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Ριμπαβιρίνη/Tenofovir disoproxil	Ριμπαβιρίνη: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : Δ/Ε	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.
Αντιικοί παράγοντες για την αντιμετώπιση του ιού του έρπητα		
Φαμισκλοβίρη/Emtricitabine	Φαμισκλοβίρη: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : Δ/Ε Emtricitabine: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : Δ/Ε	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.
Αντιμυκητιασικά		
Κετοконаζόλη/Emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	Η συγχορήγηση του Eviplera με αντιμυκητιασικούς παράγοντες αζόλης μπορεί να προκαλέσει αύξηση στις συγκεντρώσεις της ριλπιβιρίνης στο πλάσμα (αναστολή των ενζύμων CYP3A). Σε δόση 25 mg ριλπιβιρίνης, δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.
Κετοконаζόλη (400 mg μία φορά ημερησίως)/ Ριλπιβιρίνη ¹	Κετοконаζόλη: AUC: ↓ 24% C _{min} : ↓ 66% C _{max} : ↔	
Φλουконаζόλη ² Ιτρακοναζόλη ² Ποσακοναζόλη ² Βορικοναζόλη ²	Ριλπιβιρίνη: AUC: ↑ 49% C _{min} : ↑ 76% C _{max} : ↑ 30%	
Κετοконаζόλη/Tenofovir disoproxil	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμακευτικού προϊόντος. Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Eviplera
Αντιμυκοβακτηριακά		
Ριφαμπουτίνη/Emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	Η συγχορήγηση είναι πιθανό να προκαλέσει σημαντικές μειώσεις στις συγκεντρώσεις της ριλπιβιρίνης στο πλάσμα (επαγωγή των ενζύμων CYP3A). Όταν το Eviplera συγχορηγείται με ριφαμπουτίνη, συνιστάται να λαμβάνεται ένα πρόσθετο δισκίο ριλπιβιρίνης των 25 mg την ημέρα ταυτόχρονα με το Eviplera, για τη διάρκεια της συγχορήγησης ριφαμπουτίνης.
Ριφαμπουτίνη (300 mg μία φορά ημερησίως)/ Ριλπιβιρίνη ³	Ριφαμπουτίνη: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ 25-O-δεσακετυλ-ριφαμπουτίνη: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
Ριφαμπουτίνη (300 mg μία φορά ημερησίως)/ Ριλπιβιρίνη (25 mg μία φορά ημερησίως)	Ριλπιβιρίνη: AUC: ↓ 42% C _{min} : ↓ 48% C _{max} : ↓ 31%	
Ριφαμπουτίνη (300 mg μία φορά ημερησίως)/ Ριλπιβιρίνη (50 mg μία φορά ημερησίως)	Ριλπιβιρίνη: AUC: ↑ 16%* C _{min} : ↔* C _{max} : ↑ 43%* *σε σύγκριση με 25 mg μία φορά ημερησίως ριλπιβιρίνη μόνο	
Ριφαμπουτίνη/Tenofovir disoproxil	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	Το Eviplera δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με τη ριφαμπικίνη, καθώς η συγχορήγηση είναι πιθανό να προκαλέσει σημαντικές μειώσεις στις συγκεντρώσεις της ριλπιβιρίνης στο πλάσμα (επαγωγή των ενζύμων CYP3A). Αυτό μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα απώλεια της θεραπευτικής δράσης του Eviplera (βλ. παράγραφο 4.3).
Ριφαμπικίνη/Emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Ριφαμπικίνη (600 mg μία φορά ημερησίως)/ Ριλπιβιρίνη ¹	Ριφαμπικίνη: AUC: ↔ C _{min} : Δ/Ε C _{max} : ↔ 25-δεσακετυλ-ριφαμπικίνη: AUC: ↓ 9% C _{min} : Δ/Ε C _{max} : ↔ Ριλπιβιρίνη: AUC: ↓ 80% C _{min} : ↓ 89% C _{max} : ↓ 69%	
Ριφαμπικίνη (600 mg μία φορά ημερησίως)/ Tenofovir disoproxil (245 mg μία φορά ημερησίως)	Ριφαμπικίνη: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔	

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμακευτικού προϊόντος. Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Eviplera
ΡΙΦΑΠΕΝΤΙΝΗ ²	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί με οποιαδήποτε συστατικά του Eviplera.	Το Eviplera δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με τη ριφαπεντίνη, καθώς η συγχορήγηση είναι πιθανό να προκαλέσει σημαντικές μειώσεις στις συγκεντρώσεις της ριλιπιδίνης στο πλάσμα (επαγωγή των ενζύμων CYP3A). Αυτό μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα απώλεια της θεραπευτικής δράσης του Eviplera (βλ. παράγραφο 4.3).
Μακρολιδικά αντιβιοτικά		
Κλαριθρομυκίνη Ερυθρομυκίνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί με οποιαδήποτε συστατικά του Eviplera.	Ο συνδυασμός του Eviplera με αυτά τα μακρολιδικά αντιβιοτικά μπορεί να προκαλέσει αύξηση στις συγκεντρώσεις της ριλιπιδίνης στο πλάσμα (αναστολή των ενζύμων CYP3A). Όπου είναι δυνατόν, θα πρέπει να εξετάζεται η χρήση εναλλακτικών ουσιών, όπως η αζιθρομυκίνη.
ΑΝΤΙΕΠΙΛΗΠΤΙΚΑ		
Καρβαμαζεπίνη Οξκαρβαζεπίνη Φαινοβαρβιτάλη Φαινυτοΐνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί με οποιαδήποτε συστατικά του Eviplera.	Το Eviplera δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με αυτά τα αντιεπιληπτικά, καθώς η συγχορήγηση μπορεί να προκαλέσει σημαντικές μειώσεις στις συγκεντρώσεις της ριλιπιδίνης στο πλάσμα (επαγωγή των ενζύμων CYP3A). Αυτό μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα απώλεια της θεραπευτικής δράσης του Eviplera (βλ. παράγραφο 4.3).
ΓΛΥΚΟΚΟΡΤΙΚΟΕΙΔΗ		
Δεξαμεθαζόνη (συστηματική, με εξαίρεση τη χρήση εφάπαξ δόσης)	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί με οποιαδήποτε συστατικά του Eviplera.	Το Eviplera δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με συστηματική δεξαμεθαζόνη (με την εξαίρεση εφάπαξ δόσης), καθώς η συγχορήγηση μπορεί να προκαλέσει σημαντικές δοσοεξαρτώμενες μειώσεις στις συγκεντρώσεις της ριλιπιδίνης στο πλάσμα (επαγωγή των ενζύμων CYP3A). Αυτό μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα απώλεια της θεραπευτικής δράσης του Eviplera (βλ. παράγραφο 4.3). Πρέπει να εξετάζεται η χρήση εναλλακτικών ουσιών, ειδικά για μακροχρόνια χρήση.

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμακευτικού προϊόντος. Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Eviplera
ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ ΑΝΤΛΙΑΣ ΠΡΩΤΟΝΙΩΝ		
Ομεπραζόλη/Emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	Το Eviplera δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με αναστολείς της αντλίας πρωτονίων, καθώς η συγχορήγηση είναι πιθανό να προκαλέσει σημαντικές μειώσεις στις συγκεντρώσεις της ριλιβιρίνης στο πλάσμα (μειωμένη απορρόφηση, αύξηση του γαστρικού pH). Αυτό μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα απώλεια της θεραπευτικής δράσης του Eviplera (βλ. παράγραφο 4.3).
Ομεπραζόλη (20 mg μία φορά ημερησίως)/ Ριλιβιρίνη ¹	Ομεπραζόλη: AUC: ↓ 14% C _{min} : Δ/Ε C _{max} : ↓ 14%	
Λανσοπραζόλη ² Ραμπεπραζόλη ² Παντοπραζόλη ² Εσομεπραζόλη ²	Ριλιβιρίνη: AUC: ↓ 40% C _{min} : ↓ 33% C _{max} : ↓ 40%	
Ομεπραζόλη/Tenofovir disoproxil	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΤΩΝ H₂ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ		
Φαμοτιδίνη/Emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	Ο συνδυασμός του Eviplera με ανταγωνιστές των H ₂ υποδοχέων πρέπει να χρησιμοποιείται με ιδιαίτερη προσοχή, καθώς η συγχορήγηση μπορεί να προκαλέσει σημαντικές μειώσεις στις συγκεντρώσεις της ριλιβιρίνης στο πλάσμα (μειωμένη απορρόφηση, αύξηση του γαστρικού pH). Πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο ανταγωνιστές των H ₂ υποδοχέων που μπορούν να δοσολογηθούν μία φορά ημερησίως. Πρέπει να χρησιμοποιείται ένα αυστηρό δοσολογικό πρόγραμμα με πρόσληψη των ανταγωνιστών των H ₂ υποδοχέων τουλάχιστον 12 ώρες πριν ή τουλάχιστον 4 ώρες μετά το Eviplera.
Φαμοτιδίνη (40 mg εφάπαξ δόση λαμβανόμενη 12 ώρες πριν τη ριλιβιρίνη)/ Ριλιβιρίνη ¹	Ριλιβιρίνη: AUC: ↓ 9% C _{min} : Δ/Ε C _{max} : ↔	
Σιμετιδίνη ² Νιζατιδίνη ² Ρανιτιδίνη ²		
Φαμοτιδίνη (40 mg εφάπαξ δόση λαμβανόμενη 2 ώρες πριν τη ριλιβιρίνη)/ Ριλιβιρίνη ¹	Ριλιβιρίνη: AUC: ↓ 76% C _{min} : Δ/Ε C _{max} : ↓ 85%	
Φαμοτιδίνη (40 mg εφάπαξ δόση λαμβανόμενη 4 ώρες μετά τη ριλιβιρίνη)/ Ριλιβιρίνη ¹	Ριλιβιρίνη: AUC: ↑ 13% C _{min} : Δ/Ε C _{max} : ↑ 21%	
Φαμοτιδίνη/Tenofovir disoproxil	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
ΑΝΤΙΟΞΙΝΑ		
Αντιόξινα (π.χ. υδροξείδιο του αργιλίου ή του μαγνησίου, ανθρακικό ασβέστιο)	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί με οποιαδήποτε συστατικά του Eviplera.	Ο συνδυασμός του Eviplera με αντιόξινα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή, καθώς η συγχορήγηση μπορεί να προκαλέσει σημαντικές μειώσεις στις συγκεντρώσεις της ριλιβιρίνης στο πλάσμα (μειωμένη απορρόφηση, αύξηση του γαστρικού pH). Τα αντιόξινα πρέπει να χρησιμοποιούνται τουλάχιστον 2 ώρες πριν ή τουλάχιστον 4 ώρες μετά το Eviplera.

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμακευτικού προϊόντος. Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Eviplera
ΝΑΡΚΩΤΙΚΑ ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΑ		
Μεθαδόνη/Emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης κατά την έναρξη της συγχορήγησης μεθαδόνης με το Eviplera. Ωστόσο, συνιστάται κλινική παρακολούθηση, καθώς η θεραπεία συντήρησης με μεθαδόνη μπορεί να χρειάζεται αναπροσαρμογή σε ορισμένους ασθενείς.
Μεθαδόνη (60–100 mg μία φορά ημερησίως, εξατομικευμένη δόση)/ Ριλιπιδίνη	R(-) μεθαδόνη: AUC: ↓ 16% C _{min} : ↓ 22% C _{max} : ↓ 14% Ριλιπιδίνη: AUC: ↔* C _{min} : ↔* C _{max} : ↔* *με βάση ιστορικούς μάρτυρες	
Μεθαδόνη/Tenofovir disoproxil	Μεθαδόνη: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΑ		
Παρακεταμόλη/Emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.
Παρακεταμόλη (500 mg εφάπαξ δόση)/ Ριλιπιδίνη ¹	Παρακεταμόλη: AUC: ↔ C _{min} : Δ/Ε C _{max} : ↔ Ριλιπιδίνη: AUC: ↔ C _{min} : ↑ 26% C _{max} : ↔	
Παρακεταμόλη/Tenofovir disoproxil	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμακευτικού προϊόντος. Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Eviplera
ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΧΟΡΗΓΟΥΜΕΝΑ ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΠΤΙΚΑ		
Αιθινυλοιστραδιόλη/Νορεθινδρόνη/ Emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.
Αιθινυλοιστραδιόλη (0,035 mg μία φορά ημερησίως)/Ριλιβιρίνη	Αιθινυλοιστραδιόλη: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↑ 17%	
Νορεθινδρόνη (1 mg μία φορά ημερησίως)/ Ριλιβιρίνη	Νορεθινδρόνη: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Ριλιβιρίνη: AUC: ↔* C _{min} : ↔* C _{max} : ↔* *με βάση ιστορικούς μάρτυρες	
Αιθινυλοιστραδιόλη/Νορεθινδρόνη/ Tenofovir disoproxil	Αιθινυλοιστραδιόλη: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.
Νοργεσιμάτη/Αιθινυλοιστραδιόλη/ Tenofovir disoproxil	Νοργεσιμάτη: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : Δ/E Αιθινυλοιστραδιόλη: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	
ΑΝΤΙΑΡΡΥΘΜΙΚΑ		
Διγοξίνη/Emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.
Διγοξίνη/Ριλιβιρίνη	Διγοξίνη: AUC: ↔ C _{min} : Δ/E C _{max} : ↔	
Διγοξίνη/Tenofovir disoproxil	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ		
Ετεξιλική δαβιγατράνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί με οποιαδήποτε συστατικά του Eviplera.	Ο κίνδυνος για αυξήσεις στις συγκεντρώσεις δαβιγατράνης στο πλάσμα δεν μπορεί να αποκλειστεί (αναστολή της εντερικής P-gp). Ο συνδυασμός Eviplera και ετεξιλικής δαβιγατράνης πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή.

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμακευτικού προϊόντος. Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Eviplera
ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΤΙΚΑ		
Tacrolimus/Tenofovir disoproxil/Emtricitabine	Tacrolimus: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : Δ/E Emtricitabine: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : Δ/E Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : Δ/E	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.
ΑΝΤΙΔΙΑΒΗΤΙΚΑ		
Μετφορμίνη/Emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.
Μετφορμίνη (850 mg εφάπαξ δόση)/ Ριλιβιρίνη	Μετφορμίνη: AUC: ↔ C _{min} : Δ/E C _{max} : ↔	
Μετφορμίνη/Tenofovir disoproxil	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΒΟΤΑΝΩΝ		
St. John's wort (<i>Hypericum perforatum</i>)	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί με οποιαδήποτε συστατικά του Eviplera.	Το Eviplera δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με προϊόντα που περιέχουν St. John's wort, καθώς η συγχορήγηση μπορεί να προκαλέσει σημαντικές μειώσεις στις συγκεντρώσεις της ριλιβιρίνης στο πλάσμα. Αυτό μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα απώλεια της θεραπευτικής δράσης του Eviplera (βλ. παράγραφο 4.3).
ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ HMG CO-A ΑΝΑΓΩΓΑΣΗΣ		
Ατορβαστατίνη/Emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.
Ατορβαστατίνη (40 mg μία φορά ημερησίως)/ Ριλιβιρίνη ¹	Ατορβαστατίνη: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 15% C _{max} : ↑ 35% Ριλιβιρίνη: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↓ 9%	
Ατορβαστατίνη/Tenofovir disoproxil	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμακευτικού προϊόντος. Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Eviplera
ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ ΦΩΣΦΟΔΙΕΣΤΕΡΑΣΗΣ ΤΥΠΟΥ 5 (PDE-5)		
Σιλδεναφίλη/Emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.
Σιλδεναφίλη (50 mg εφάπαξ δόση)/ Ριλπιβιρίνη ¹	Σιλδεναφίλη: AUC: ↔ C _{min} : Δ/Ε C _{max} : ↔ Ριλπιβιρίνη: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
Βαρδεναφίλη ² Τανταλαφίλη ²		
Σιλδεναφίλη/Tenofovir disoproxil	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	

Δ/Ε = δεν εφαρμόζεται

- 1 Αυτή η μελέτη αλληλεπιδράσεων πραγματοποιήθηκε με μια δόση υψηλότερη από τη συνιστώμενη δόση για την υδροχλωρική ριλπιβιρίνη αξιολογώντας τη μέγιστη επίδραση στο συγχορηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν. Η σύσταση σχετικώς με τη λήψη των δόσεων εφαρμόζεται στη συνιστώμενη δόση ριλπιβιρίνης 25 mg μία φορά ημερησίως.
- 2 Αυτά είναι φαρμακευτικά προϊόντα της ίδιας κατηγορίας στα οποία μπορούν να προβλεφθούν παρόμοιες αλληλεπιδράσεις.
- 3 Αυτή η μελέτη αλληλεπιδράσεων πραγματοποιήθηκε με μια δόση υψηλότερη από τη συνιστώμενη δόση για την υδροχλωρική ριλπιβιρίνη αξιολογώντας τη μέγιστη επίδραση στο συγχορηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν.
- 4 Ο κύριος κυκλοφορών μεταβολίτης του sofosbuvir.
- 5 Η μελέτη πραγματοποιήθηκε με επιπλέον voxilaprevir 100 mg για να επιτευχθούν εκθέσεις voxilaprevir που αναμένονται σε ασθενείς με λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας C (HCV).
- 6 Η μελέτη πραγματοποιήθηκε με δισκίο συνδυασμού σταθερής δόσης emtricitabine/rilpivirine/tenofovir alafenamide.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία / αντισύλληψη σε άντρες και γυναίκες

Η χρήση του Eviplera πρέπει να συνοδεύεται από τη χρήση αποτελεσματικής αντισύλληψης.

Κύηση

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επαρκείς και καλά ελεγχόμενες μελέτες του Eviplera ή των συστατικών του σε έγκυες γυναίκες. Ένας μέτριος όγκος δεδομένων από έγκυες γυναίκες (ανάμεσα σε 300-1.000 περιπτώσεις έκβασης κύησης) δεν υποδεικνύει παραμορφωτική ή εμβρυική/νεογνική τοξικότητα της ριλπιβιρίνης (βλ. παραγράφους 4.4, 5.1 και 5.2). Κατά τη διάρκεια της κύησης παρατηρήθηκαν χαμηλότερες εκθέσεις της ριλπιβιρίνης, συνεπώς θα πρέπει να παρακολουθείται στενά το ικό φορτίο. Ένας μεγάλος αριθμός δεδομένων σε έγκυες γυναίκες (περιπτώσεις έκβασης κύησης περισσότερες από 1.000) καταδεικνύουν τη μη ύπαρξη συγγενών διαμαρτιών ή τοξικότητας στο έμβρυο/νεογνό σχετιζόμενης με την emtricitabine και το tenofovir disoproxil.

Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3) από τα συστατικά του Eviplera.

Η χρήση του Eviplera μπορεί να εξεταστεί κατά τη διάρκεια της κύησης, εάν είναι απαραίτητο.

Θηλασμός

Η emtricitabine και το tenofovir disoproxil απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Δεν είναι γνωστό εάν η ριλπιβιρίνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Η ριλπιβιρίνη απεκκρίνεται στο γάλα των αρουραίων.

Υπάρχουν ανεπαρκείς πληροφορίες σχετικά με την επίδραση του Eviplera στα νεογνίδια/βρέφη.

Εξαιτίας της πιθανότητας εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών σε βρέφη που θηλάζουν, οι γυναίκες θα πρέπει να λαμβάνουν την οδηγία να μην θηλάζουν εάν λαμβάνουν το Eviplera.

Προκειμένου να αποφευχθεί η μετάδοση του ιού HIV στο βρέφος, συνιστάται οι γυναίκες που ζουν με τον ιό HIV να μην θηλάζουν τα βρέφη τους.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για ανθρώπους σχετικά με τις επιπτώσεις του Eviplera στη γονιμότητα. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν επικίνδυνες επιπτώσεις της emtricitabine, της υδροχλωρικής ριλιβιρίνης ή του tenofovir disoproxil στη γονιμότητα.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Eviplera δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Εν τούτοις, οι ασθενείς πρέπει να πληροφορούνται ότι κατά τη διάρκεια αγωγής με τα συστατικά του Eviplera, αναφέρθηκαν κόπωση, ζάλη και υπνηλία (βλ. παράγραφο 4.8). Αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά την αξιολόγηση της ικανότητας του ασθενούς να οδηγεί και να χειρίζεται μηχανήματα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Ο συνδυασμός emtricitabine, ριλιβιρίνης και tenofovir disoproxil έχει μελετηθεί ως τα συστατικά προϊόντα σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς (μελέτες Φάσης III C209 και C215). Η αγωγή ενός δισκίου (STR, *single-tablet regimen*), Eviplera, έχει μελετηθεί σε ιολογικά κατεσταλμένους ασθενείς οι οποίοι άλλαξαν από μια αγωγή που περιείχε PI ενισχυμένο με ritonavir (μελέτη Φάσης III GS-US-264-0106) ή από εφαιβιρένζη/emtricitabine/tenofovir disoproxil (μελέτη Φάσης IIb GS-US-264-0111). Σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς, οι πλέον συχνά αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες που θεωρήθηκαν σχετιζόμενες ή πιθανώς σχετιζόμενες με την υδροχλωρική ριλιβιρίνη και την emtricitabine/tenofovir disoproxil ήταν ναυτία (9%), ζάλη (8%), μη φυσιολογικά όνειρα (8%), κεφαλαλγία (6%), διάρροια (5%) και αϋπνία (5%) (συγκεντρωτικά δεδομένα από τις κλινικές μελέτες Φάσης III C209 και C215, βλ. παράγραφο 5.1). Σε ιολογικά κατεσταλμένους ασθενείς που άλλαξαν σε Eviplera, οι πλέον συχνά αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες που θεωρήθηκαν σχετιζόμενες ή πιθανώς σχετιζόμενες με το Eviplera ήταν κόπωση (3%), διάρροια (3%), ναυτία (2%) και αϋπνία (2%) (δεδομένα 48 εβδομάδων από τη μελέτη Φάσης III GS-US-264-0106). Το προφίλ ασφάλειας της emtricitabine και του tenofovir disoproxil στις συγκεκριμένες μελέτες ήταν σύμφωνο με την προηγούμενη εμπειρία με αυτούς τους παράγοντες, όταν ο καθένας χορηγήθηκε μαζί με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν tenofovir disoproxil, έχουν αναφερθεί σπάνια συμβάντα νεφρικής δυσλειτουργίας, νεφρική έκπτωση και όχι συχνά συμβάντα κεντρικής σωληναριοπάθειας (συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Fanconi) που μερικές φορές οδηγούν σε οστικές διαταραχές (που συμβάλλουν όχι συχνά σε κατάγματα). Συνιστάται στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας για ασθενείς που λαμβάνουν Eviplera (βλ. παράγραφο 4.4).

Η διακοπή της αγωγής με Eviplera σε ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό HIV και τον ιό της ηπατίτιδας Β μπορεί να συσχετισθεί με σοβαρές, οξείες εξάρσεις ηπατίτιδας (βλ. παράγραφο 4.4).

Συνοπτική περίληψη ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες θεωρήθηκαν τουλάχιστον πιθανώς συσχετιζόμενες με τα συστατικά του Eviplera από κλινικές μελέτες και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία, καταγράφονται στον Πίνακα 2, πιο κάτω, ανά κατηγορία οργανικού συστήματος του σώματος και συχνότητα εμφάνισης. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες

παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Οι συχνότητες προσδιορίζονται ως πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$) ή σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$).

Πίνακας 2: Συνοπτική περίληψη των ανεπιθύμητων ενεργειών του Eniqlera βάσει των κλινικών μελετών και της εμπειρίας μετά την κυκλοφορία με το Eniqlera και τα μεμονωμένα συστατικά του

Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
<i>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</i>	
Συχνές:	συδερεοπενία ¹ , μειωμένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων ² , μειωμένα επίπεδα αιμοσφαιρίνης ² , μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων ²
Όχι συχνές:	αναιμία ^{1, 4}
<i>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</i>	
Συχνές:	αλλεργική αντίδραση ¹
Όχι συχνές:	σύνδρομο επανενεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος
<i>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</i>	
Πολύ συχνές:	αυξημένα επίπεδα ολικής χοληστερόλης (νηστείας) ² , αυξημένα επίπεδα LDL χοληστερόλης (νηστείας) ² , υποφωσφαταιμία ^{3, 5}
Συχνές:	υπερτριγλυκεριδαμία ^{1, 2} , υπεργλυκαιμία ¹ , μειωμένη όρεξη ²
Όχι συχνές:	υποκαλιαιμία ^{3, 5}
Σπάνιες:	γαλακτική οξέωση ³
<i>Ψυχιατρικές διαταραχές</i>	
Πολύ συχνές:	αϋπνία ^{1, 2}
Συχνές:	κατάθλιψη ² , καταθλιπτική διάθεση ² , διαταραχές του ύπνου ² , μη φυσιολογικά όνειρα ^{1, 2}
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</i>	
Πολύ συχνές:	κεφαλαλγία ^{1, 2, 3} , ζάλη ^{1, 2, 3}
Συχνές:	υπνηλία ²
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού</i>	
Πολύ συχνές:	αυξημένα επίπεδα παγκρεατικής αμυλάσης ² , έμετος ^{1, 2, 3} , διάρροια ^{1, 3} , ναυτία ^{1, 2, 3}
Συχνές:	αυξημένα επίπεδα αμυλάσης συμπεριλαμβανομένης της παγκρεατικής αμυλάσης ¹ , αυξημένα επίπεδα λιπάσης ^{1, 2} , κοιλιακό άλγος ^{1, 2, 3} , κοιλιακή δυσφορία ² , κοιλιακή διάταση ³ , δυσπεψία ¹ , μετεωρισμός ³ , ξηροστομία ²
Όχι συχνές:	παγκρεατίτιδα ³
<i>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</i>	
Πολύ συχνές:	αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών (AST ή/και ALT) ^{1, 2, 3}
Συχνές:	αυξημένα επίπεδα χολερυθρίνης ^{1, 2}
Σπάνιες:	ηπατίτιδα ³ , ηπατική στεάτωση ³
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</i>	
Πολύ συχνές:	εξάνθημα ^{1, 2, 3}
Συχνές:	κυστικό-φουσάλλιδωτο εξάνθημα ¹ , φλυκταινώδες εξάνθημα ¹ , ουρτικάρια ¹ , αποχρωματισμός του δέρματος (υπερμελάγχρωση) ^{1, 4} , κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα ¹ , κνησμός ¹
Όχι συχνές:	αγγειοοίδημα ^{1, 3, 6} , σοβαρές δερματικές αντιδράσεις με συστηματικά συμπτώματα ⁷
<i>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</i>	
Πολύ συχνές:	αυξημένα επίπεδα κινάσης της κρεατινίνης ¹
Συχνές:	μειωμένη οστική πυκνότητα ³
Όχι συχνές:	ραβδομυόλυση ^{3, 5} , μυϊκή αδυναμία ^{3, 5}
Σπάνιες:	οστεομαλακία (που εκδηλώνεται ως οστικό άλγος και συμβάλλει όχι συχνά σε κατάγματα) ^{3, 5, 8} , μυοπάθεια ^{3, 5}
<i>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</i>	
Όχι συχνές:	κεντρική νεφρική σωληναριοπάθεια, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Fanconi ³ , αυξημένη κρεατινίνη ³ , πρωτεϊνουρία ³
Σπάνιες:	νεφρική ανεπάρκεια (οξεία και χρόνια) ³ , οξεία σωληναριακή νέκρωση ³ , νεφρίτις (συμπεριλαμβανομένης διάμεσης νεφρίτιδας) ^{3, 8} , νεφρογενής άποιος διαβήτης ³

Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</i>	
Πολύ συχνές:	καταβολή ^{1,3}
Συχνές:	πόνος ¹ , κόπωση ²

- 1 Ανεπιθύμητη ενέργεια που αναγνωρίστηκε για την emtricitabine.
- 2 Ανεπιθύμητη ενέργεια που αναγνωρίστηκε για την υδροχλωρική ριλπιβιρίνη.
- 3 Ανεπιθύμητη ενέργεια που αναγνωρίστηκε για το tenofovir disoproxil.
- 4 Συχνή ήταν η αναιμία και πολύ συχνός ο αποχρωματισμός του δέρματος (υπερμελάγχρωση), όταν η emtricitabine χορηγήθηκε σε παιδιατρικούς ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.8, *Παιδιατρικός πληθυσμός*).
- 5 Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια μπορεί να εμφανιστεί ως συνέπεια της κεντρικής νεφρικής σωληναριοπάθειας. Δεν θεωρείται αιτιώδης συσχετιζόμενη με το tenofovir disoproxil στην περίπτωση απουσίας αυτής της συνθήκης.
- 6 Αυτή ήταν μια σπάνια ανεπιθύμητη ενέργεια για το tenofovir disoproxil. Αναγνωρίστηκε ως ανεπιθύμητη ενέργεια για την emtricitabine μέσω της παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία αλλά δεν παρατηρήθηκε σε τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, σε κλινικές μελέτες για την emtricitabine σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς HIV. Η κατηγορία συχνότητας «όχι συχνές» εκτιμήθηκε από έναν στατιστικό υπολογισμό με βάση τον συνολικό αριθμό των ασθενών που είχαν εκτεθεί στην emtricitabine σε αυτές τις κλινικές μελέτες (n = 1.563).
- 7 Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια αναγνωρίστηκε μέσω της παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία για το Eviplera (συνδυασμός σταθερής δόσης) αλλά δεν παρατηρήθηκε σε τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες κλινικές μελέτες για το Eviplera. Η κατηγορία συχνότητας εκτιμήθηκε από έναν στατιστικό υπολογισμό με βάση τον συνολικό αριθμό των ασθενών που είχαν εκτεθεί στο Eviplera ή όλα τα συστατικά του σε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες (n = 1.261). Βλ. Παράγραφο 4.8, *Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών*.
- 8 Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια αναγνωρίστηκε μέσω της παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία για το tenofovir disoproxil αλλά δεν παρατηρήθηκε σε τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες κλινικές μελέτες ή στο διευρυμένο πρόγραμμα πρόσβασης στο tenofovir disoproxil. Η κατηγορία συχνότητας εκτιμήθηκε από έναν στατιστικό υπολογισμό με βάση τον συνολικό αριθμό των ασθενών που είχαν εκτεθεί στο tenofovir disoproxil σε τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες και το διευρυμένο πρόγραμμα πρόσβασης (n = 7.319).

Εργαστηριακές ανωμαλίες

Λιπίδια

Κατά τις 96 εβδομάδες στις συγκεντρωτικές μελέτες Φάσης III C209 και C215 πρωτοθεραπευόμενων ασθενών, στο σκέλος ριλπιβιρίνης η μέση μεταβολή από την έναρξη της μελέτης στην ολική χοληστερόλη (νηστείας) ήταν 5 mg/dl, στη χοληστερόλη υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (HDL) (νηστείας) 4 mg/dl, στη χοληστερόλη χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (LDL) (νηστείας) 1 mg/dl και στα τριγλυκερίδια (νηστείας) -7 mg/dl. Κατά τις 48 εβδομάδες στη μελέτη Φάσης III GS-US-264-0106 ιολογικά κατεσταλμένων ασθενών που άλλαξαν σε Eviplera από μια αγωγή που περιείχε PI ενισχυμένο με ritonavir, η μέση μεταβολή από την έναρξη της μελέτης στην ολική χοληστερόλη (νηστείας) ήταν -24 mg/dl, στην HDL χοληστερόλη (νηστείας) -2 mg/dl, στην LDL χοληστερόλη (νηστείας) -16 mg/dl και στα τριγλυκερίδια (νηστείας) -64 mg/dl.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Νεφρική δυσλειτουργία

Καθώς το Eviplera μπορεί να προκαλέσει νεφρική βλάβη, συνιστάται η στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8 *Περίληψη του προφίλ ασφάλειας*). Η κεντρική νεφρική σωληναριοπάθεια γενικά επιλύθηκε ή βελτιώθηκε μετά από τη διακοπή του tenofovir disoproxil. Ωστόσο, σε ορισμένους ασθενείς, οι μειώσεις στην CrCl δεν επιλύθηκαν εντελώς παρά τη διακοπή του tenofovir disoproxil. Ασθενείς με κίνδυνο νεφρικής δυσλειτουργίας (όπως ασθενείς με νεφρικούς παράγοντες κινδύνου κατά την έναρξη, προχωρημένη λοίμωξη HIV, ή ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα νεφροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα) έχουν αυξημένο κίνδυνο να παρουσιάσουν ελλιπή ανάκτηση της νεφρικής λειτουργίας παρά τη διακοπή του tenofovir disoproxil (βλ. παράγραφο 4.4).

Γαλακτική οξέωση

Έχουν αναφερθεί περιστατικά γαλακτικής οξέωσης με το tenofovir disoproxil ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά. Οι ασθενείς με παράγοντες προδιάθεσης, όπως ασθενείς με μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο ή ασθενείς υπό θεραπεία με συγχορηγούμενα φάρμακα που είναι γνωστό ότι προκαλούν γαλακτική οξέωση, διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρής γαλακτικής οξέωσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με tenofovir disoproxil, συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων εκβάσεων.

Μεταβολικές παράμετροι

Το σωματικό βάρος και τα επίπεδα των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα ενδέχεται να αυξηθούν κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.4).

Σύνδρομο Επανεργοποίησης του Ανοσοποιητικού Συστήματος

Σε HIV οροθετικούς ασθενείς με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια ενδέχεται να εμφανιστεί, κατά την έναρξη της CART, μία φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή υπολειμματικά ευκαιριακά παθογόνα. Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος του Graves και η αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την έναρξη είναι περισσότερο μεταβλητός και αυτά τα γεγονότα μπορεί να συμβούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Οστεονέκρωση

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οστεονέκρωσης κυρίως σε ασθενείς με γνωστούς γενικά παράγοντες κινδύνου, προχωρημένη λοίμωξη HIV ή μακράς διάρκειας έκθεση σε CART. Η συχνότητα αυτών είναι άγνωστη (βλ. παράγραφο 4.4).

Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις

Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις με συστηματικά συμπτώματα έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια της εμπειρίας μετά την κυκλοφορία με το Eviplera, συμπεριλαμβανομένων εξανθημάτων συνοδευόμενων από πυρετό, φυσαλίδες, επιπεφυκίτιδα, αγγειοοίδημα, αυξημένες τιμές στις δοκιμασίες της ηπατικής λειτουργίας ή/και ηωσινοφιλία (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα ασφάλειας για παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών. Το Eviplera δεν συνιστάται σε αυτό τον πληθυσμό (βλ. παράγραφο 4.2).

Όταν η emtricitabine (ένα από τα συστατικά του Eviplera) χορηγήθηκε σε παιδιατρικούς ασθενείς, οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν συχνότερα, επιπλέον των ανεπιθύμητων ενεργειών που διαπιστώθηκαν σε ενήλικες: ήταν συχνή η αναιμία (9,5%) και πολύ συχνός (31,8%) ο αποχρωματισμός του δέρματος (υπερμελάγχρωση) σε παιδιατρικούς ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.8, Συνοπτική περίληψη των ανεπιθύμητων ενεργειών).

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Το Eviplera δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς ηλικίας πάνω από 65 ετών. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς είναι πιο πιθανό να έχουν μειωμένη νεφρική λειτουργία, ως εκ τούτου απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία ηλικιωμένων ασθενών με το Eviplera (βλ. παράγραφο 4.4).

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Εφόσον το tenofovir disoproxil μπορεί να προκαλέσει νεφρική τοξικότητα, συνιστάται στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας σε οποιονδήποτε ασθενή με νεφρική δυσλειτουργία λαμβάνει θεραπεία με Eviplera (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.2).

Ασθενείς με συνυπάρχουσα HIV/HBV ή HCV λοίμωξη

Το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών της emtricitabine, της υδροχλωρικής ριλπιβιρίνης και του tenofovir disoproxil σε ασθενείς με συνυπάρχουσα HIV/HBV ή HIV/HCV λοίμωξη ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε σε ασθενείς που είχαν μολυνθεί από τον ιό HIV χωρίς συνυπάρχουσα λοίμωξη. Εν τούτοις, όπως θα αναμενόταν για αυτόν τον πληθυσμό των ασθενών, οι αυξήσεις των AST και ALT παρατηρούνταν συχνότερα από ότι στο γενικό πληθυσμό με HIV λοίμωξη.

Εξάρσεις ηπατίτιδας μετά τη διακοπή της θεραπείας

Σε ασθενείς με λοίμωξη από τον ιό HIV με συνυπάρχουσα λοίμωξη HBV, παρουσιάστηκε κλινική και εργαστηριακή απόδειξη της ηπατίτιδας, μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ενδέχεται να παρουσιαστεί αυξημένος κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών σχετιζόμενων με το Eviplera και τα μεμονωμένα συστατικά του.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται για ενδείξεις τοξικότητας (βλ. παράγραφο 4.8) και πρέπει να εφαρμοστεί η συνήθης υποστηρικτική αγωγή, όπως απαιτείται, συμπεριλαμβανομένης της παρατήρησης της κλινικής κατάστασης του ασθενούς και της παρακολούθησης των σημάτων ζωτικών παραμέτρων και του ΗΚΓ (διάστημα QT).

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για υπερδοσολογία με το Eviplera. Ποσοστό έως 30% της δόσης της emtricitabine και περίπου 10% της δόσης του tenofovir μπορεί να απομακρυνθεί με αιμοδιύλιση. Δεν είναι γνωστό εάν η emtricitabine ή το tenofovir μπορούν να απομακρυνθούν με περιτοναϊκή κάθαρση. Δεδομένου ότι η ριλπιβιρίνη συνδέεται με πρωτεΐνες σε υψηλό βαθμό, η αιμοδιύλιση δεν είναι πιθανό να έχει ως αποτέλεσμα σημαντική απομάκρυνση της δραστικής ουσίας. Περαιτέρω διαχείριση πρέπει να γίνεται όπως υποδεικνύεται κλινικά ή όπως συνιστάται από το εθνικό κέντρο δηλητηριάσεων, όπου υπάρχει.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντικό για συστηματική χρήση, αντικά για τη θεραπεία των HIV λοιμώξεων, συνδυασμοί. Κωδικός ATC: J05AR08.

Μηχανισμός δράσης και φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η emtricitabine είναι νουκλεοσιδικό ανάλογο της κυτιδίνης. Το tenofovir disoproxil μετατρέπεται *in vivo* σε tenofovir, ένα ανάλογο μονοφωσφορικού νουκλεοσιδίου (νουκλεοτίδιο) της μονοφωσφορικής αδενοσίνης. Τόσο η emtricitabine όσο και το tenofovir εμφανίζουν εξειδικευμένη δράση έναντι των HIV-1, HIV-2 και HBV.

Η ριλπιβιρίνη είναι μια διαρυλ-πυριμιδίνη NNRTI του HIV-1. Η δραστηριότητα της ριλπιβιρίνης μεσολαβείται από τη μη ανταγωνιστική αναστολή της ανάστροφης μεταγραφάσης (RT) του HIV-1.

Η emtricitabine και το tenofovir φωσφορυλιώνονται από κυτταρικά ένζυμα και σχηματίζουν τριφωσφορική emtricitabine και διφωσφορικό tenofovir, αντίστοιχα. Μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι τόσο η emtricitabine όσο και το tenofovir μπορούν να φωσφορυλιωθούν πλήρως όταν βρίσκονται ταυτόχρονα σε συνδυασμό μέσα στο κύτταρο. Η τριφωσφορική emtricitabine και το διφωσφορικό tenofovir αναστέλλουν ανταγωνιστικά την ανάστροφη μεταγραφάση (RT) του HIV-1, με αποτέλεσμα τον τερματισμό της αλυσού του DNA.

Η τριφωσφορική emtricitabine και το διφωσφορικό tenofovir είναι ασθενείς αναστολείς των DNA πολυμερασών των θηλαστικών και δεν υπήρξε ένδειξη για τοξικότητα στα μιτοχόνδρια είτε *in vitro* είτε *in vivo*. Η ριλπιβιρίνη δεν αναστέλλει τις ανθρώπινες κυτταρικές DNA πολυμεράσες α, β και τη μιτοχονδριακή DNA πολυμεράση γ.

Αντιική δραστηριότητα *in vitro*

Ο τριπλός συνδυασμός emtricitabine, ριλπιβιρίνη και tenofovir κατέδειξε συνεργική αντιική δράση σε κυτταρική καλλιέργεια.

Η αντιική δράση της emtricitabine κατά εργαστηριακών και κλινικών απομονωμάτων του HIV-1 αξιολογήθηκε σε λεμφοβλαστοειδείς κυτταρικές σειρές, στην MAGI-CCR5 κυτταρική σειρά και σε μονοκύτταρα του περιφερικού αίματος. Οι τιμές 50% αποτελεσματικής συγκέντρωσης (EC_{50}) για την emtricitabine ήταν στο εύρος από 0,0013 έως 0,64 μM .

Η emtricitabine κατέδειξε αντιική δράση σε κυτταρική καλλιέργεια κατά των HIV-1 υποτύπων A, B, C, D, E, F και G (τιμές EC_{50} στο εύρος από 0,007 έως 0,075 μM) και κατέδειξε ειδική για το στέλεχος δράση κατά του HIV-2 (τιμές EC_{50} στο εύρος από 0,007 έως 1,5 μM).

Σε μελέτες συνδυασμού της emtricitabine με NRTIs (abacavir, διδανοσίνη, λαμβουδίνη, σταβουδίνη, tenofovir και ζιδοβουδίνη), NNRTIs (δελαβιδίνη, εφাবιρένζη, νεβιραπίνη και ριλπιβιρίνη) και PIs (αμπρεναβίρη, νελφίναβιρη, ριτοναβίρη και σακίναβίρη), παρατηρήθηκαν αθροιστικά έως συνεργικά αποτελέσματα.

Η ριλπιβιρίνη κατέδειξε δράση κατά εργαστηριακών στελεχών μη μεταλλαγμένου HIV-1 σε μια οξείως μολυσμένη T-κυτταρική σειρά με διάμεση τιμή EC_{50} για HIV-1/PIB 0,73 nM (0,27 ng/ml). Αν και η ριλπιβιρίνη κατέδειξε περιορισμένη *in vitro* δράση κατά του HIV-2 με τιμές EC_{50} στο εύρος από 2.510 έως 10.830 nM (920 έως 3.970 ng/ml), η θεραπεία της λοίμωξης από τον HIV-2 με υδροχλωρική ριλπιβιρίνη δεν συνιστάται απουσία κλινικών δεδομένων.

Η ριλπιβιρίνη κατέδειξε επίσης αντιική δράση κατά μιας ευρείας σειράς κύριων απομονωμάτων του HIV-1 ομάδας M (υποτύπος A, B, C, D, F, G, H) με τιμές EC_{50} στο εύρος από 0,07 έως 1,01 nM (0,03 έως 0,37 ng/ml) και κύριων απομονωμάτων ομάδας O με τιμές EC_{50} στο εύρος από 2,88 έως 8,45 nM (1,06 έως 3,10 ng/ml).

Η αντιική δράση του tenofovir κατά εργαστηριακών και κλινικών απομονωμάτων του HIV-1 αξιολογήθηκε σε λεμφοβλαστοειδείς κυτταρικές σειρές, πρωτογενή μονοκύτταρα/μακροφάγα κύτταρα και λεμφοκύτταρα του περιφερικού αίματος. Οι τιμές EC_{50} για το tenofovir ήταν στο εύρος από 0,04 έως 8,5 μM .

Το tenofovir κατέδειξε αντιική δράση σε κυτταρική καλλιέργεια κατά των HIV-1 υποτύπων A, B, C, D, E, F, G και O (τιμές EC_{50} στο εύρος από 0,5 έως 2,2 μM) και ειδική για το στέλεχος δράση κατά του HIV-2 (τιμές EC_{50} στο εύρος από 1,6 έως 5,5 μM).

Σε μελέτες συνδυασμού του tenofovir με NRTIs (abacavir, διδανοσίνη, emtricitabine, λαμβουδίνη, σταβουδίνη και ζιδοβουδίνη), NNRTIs (δελαβιδίνη, εφাবιρένζη, νεβιραπίνη και ριλπιβιρίνη) και PIs (αμπρεναβίρη, ινδιναβίρη, νελφίναβιρη, ριτοναβίρη και σακίναβιρη), παρατηρήθηκαν αθροιστικά έως συνεργικά αποτελέσματα.

Αντοχή

Λαμβάνοντας υπόψη όλα τα διαθέσιμα *in vitro* δεδομένα και τα δεδομένα που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που δεν είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία, οι ακόλουθες σχετιζόμενες με την αντοχή μεταλλάξεις στην RT του HIV-1, όταν είναι παρούσες κατά την έναρξη της μελέτης, μπορεί να επηρεάσουν τη δράση του Eviplera: K65R, K70E, K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138Q, E138R, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, M184I, M184V, Y188L, H221Y, F227C, M230I, M230L και ο συνδυασμός L100I και K103N.

Μια αρνητική επίδραση από τις μεταλλάξεις NNRTI διαφορετική από εκείνες που παρατίθενται παραπάνω (π.χ. μεταλλάξεις K103N ή L100I ως μεμονωμένες μεταλλάξεις) δεν μπορεί να αποκλεισθεί, δεδομένου ότι αυτό δεν μελετήθηκε *in vivo* σε επαρκή αριθμό ασθενών.

Όπως και με άλλα αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα, δοκιμασία ελέγχου αντοχής ή/και δεδομένα αντοχής ιστορικού θα πρέπει να καθοδηγούν τη χρήση του Eviplera (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε κυτταρική καλλιέργεια

Παρατηρήθηκε αντοχή στην emtricitabine ή στο tenofovir *in vitro* και σε ορισμένους ασθενείς προσβεβλημένους από τον ιό HIV-1 λόγω της ανάπτυξης της M184V ή M184I υποκατάστασης στην RT (reverse transcriptase, RT= ανάστροφη μεταγραφάση) με την emtricitabine ή της K65R υποκατάστασης στην RT με το tenofovir. Επιπλέον, μια K70E υποκατάσταση στην RT του HIV-1 έχει επιλεγεί από το tenofovir και προκαλεί μειωμένη ευαισθησία χαμηλού επιπέδου στο abacavir, στην emtricitabine, στο tenofovir και στη λαμβουδίνη. Δεν εντοπίστηκαν άλλες οδοί για την ανάπτυξη αντοχής στην emtricitabine ή στο tenofovir. Ιοί ανθεκτικοί στην emtricitabine που έφεραν τη μετάλλαξη M184V/I, εμφάνισαν διασταυρούμενη αντοχή στη λαμβουδίνη, αλλά διατήρησαν την ευαισθησία τους στη διδανοσίνη, τη σταβουδίνη, το tenofovir, τη ζαλσιταβίνη και τη ζιδοβουδίνη. Η μετάλλαξη K65R μπορεί να επιλεγεί και με το abacavir ή τη διδανοσίνη και προκαλεί μειωμένη ευαισθησία σε αυτούς τους παράγοντες ως και στη λαμβουδίνη, την emtricitabine και στο tenofovir. Το tenofovir disoproxil πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με εμπειρία προηγούμενης αντιρετροϊκής θεραπείας με στελέχη του HIV-1 που περιλαμβάνουν την K65R μετάλλαξη. Στελέχη του HIV-1 με μεταλλάξεις K65R, M184V και K65R+M184V παραμένουν πλήρως ευαίσθητα στη ριλπιβιρίνη.

Στελέχη ανθεκτικά στη ριλπιβιρίνη επιλέχθηκαν σε κυτταρική καλλιέργεια ξεκινώντας από μη μεταλλαγμένο HIV-1 διαφορετικών προελεύσεων και υποτύπων, καθώς και NNRTI-ανθεκτικό HIV-1. Οι συχνότερα παρατηρούμενες σχετικές με την αντοχή μεταλλάξεις που εμφανίστηκαν συμπεριλάμβαναν τις L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C και M230I.

Σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη

Για τις αναλύσεις αντοχής, χρησιμοποιήθηκε ένας ευρύτερος ορισμός της ιολογικής αποτυχίας από ό,τι στην κύρια ανάλυση αποτελεσματικότητας. Στη σωρευτική συγκεντρωτική ανάλυση αντοχής κατά την εβδομάδα 96 για ασθενείς που έλαβαν ριλπιβιρίνη σε συνδυασμό με emtricitabine/tenofovir disoproxil, παρατηρήθηκε μεγαλύτερος κίνδυνος ιολογικής αποτυχίας για ασθενείς στο σκέλος ριλπιβιρίνης εντός των πρώτων 48 εβδομάδων αυτών των μελετών (11,5% στο σκέλος ριλπιβιρίνης και 4,2% στο σκέλος efavirenz) ενώ χαμηλά ποσοστά ιολογικής αποτυχίας, παρόμοια μεταξύ των σκελών θεραπείας, παρατηρήθηκαν από την ανάλυση της εβδομάδας 48 έως την εβδομάδα 96 (15 ασθενείς ή 2,7% στο σκέλος ριλπιβιρίνης και 14 ασθενείς ή 2,6% στο σκέλος efavirenz). Από αυτές τις ιολογικές αποτυχίες 5/15 (ριλπιβιρίνη) και 5/14 (efavirenz) ήταν σε ασθενείς με ιικό φορτίο κατά την έναρξη της μελέτης ≤ 100.000 αντίγραφα/ml.

Στη συγκεντρωτική ανάλυση αντοχής της εβδομάδας 96 για ασθενείς που έλαβαν emtricitabine/tenofovir disoproxil + υδροχλωρική ριλπιβιρίνη στις κλινικές μελέτες Φάσης III C209 και C215, υπήρξαν 78 ιολογικές αποτυχίες ασθενών, με διαθέσιμες πληροφορίες γονοτυπικής αντοχής για 71 από αυτούς τους ασθενείς. Σε αυτήν την ανάλυση, οι σχετιζόμενες με την αντοχή στον NNRTI μεταλλάξεις οι οποίες αναπτύχθηκαν συχνότερα σε αυτούς τους ασθενείς ήταν: V90I, K101E, E138K/Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y και F227C. Οι πιο συχνές μεταλλάξεις ήταν οι ίδιες στις αναλύσεις της εβδομάδας 48 και της εβδομάδας 96. Στις μελέτες, η παρουσία των μεταλλάξεων V90I και V189I κατά την έναρξη της μελέτης δεν επηρέασε την ανταπόκριση. Η E138K υποκατάσταση εμφανίστηκε πιο συχνά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ριλπιβιρίνη, συχνά σε συνδυασμό με την M184I υποκατάσταση. Το 52% των ασθενών με ιολογική αποτυχία στο σκέλος ριλπιβιρίνης ανέπτυξε ταυτόχρονες μεταλλάξεις NNRTI και NRTI. Οι μεταλλάξεις που συσχετίστηκαν με την αντοχή στον NRTI οι οποίες αναπτύχθηκαν σε 3 ή περισσότερους ασθενείς ήταν: K65R, K70E, M184V/I και K219E κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Μέχρι την εβδομάδα 96, λιγότεροι ασθενείς στο σκέλος ριλπιβιρίνης με ιικό φορτίο κατά την έναρξη της μελέτης ≤ 100.000 αντίγραφα/ml εμφάνισαν σχετιζόμενες με την αντοχή υποκαταστάσεις ή/και φαινοτυπική αντοχή στη ριλπιβιρίνη (7/288) από ό,τι ασθενείς με ιικό φορτίο κατά την έναρξη της μελέτης >100.000 αντίγραφα/ml (30/262). Μεταξύ εκείνων των ασθενών που ανέπτυξαν αντοχή στη ριλπιβιρίνη, 4/7 ασθενείς με ιικό φορτίο κατά την έναρξη της μελέτης ≤ 100.000 αντίγραφα/ml και 28/30 ασθενείς με ιικό φορτίο κατά την έναρξη της μελέτης >100.000 αντίγραφα/ml είχαν διασταυρούμενη αντοχή σε άλλους NNRTIs.

Σε ιολογικά κατεσταλμένους ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη

Μελέτη GS-US-264-0106

Από τους 469 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Eviplera [317 ασθενείς που άλλαξαν σε Eviplera κατά την έναρξη της μελέτης (σκέλος Eviplera) και 152 ασθενείς που άλλαξαν κατά την εβδομάδα 24 (σκέλος καθυστερημένης αλλαγής)], ένα σύνολο 7 ασθενών αναλύθηκαν για ανάπτυξη αντοχής και όλοι είχαν γονοτυπικά και φαινοτυπικά δεδομένα διαθέσιμα. Μέχρι την εβδομάδα 24, δύο ασθενείς οι οποίοι άλλαξαν σε Eviplera κατά την έναρξη της μελέτης (2 από 317 ασθενείς, 0,6%) και ένας ασθενής ο οποίος διατήρησε τη βασισμένη σε PI ενισχυμένο με ritonavir αγωγή του [σκέλος παραμονής στην αγωγή έναρξης της μελέτης (SBR, *Stayed on Baseline Regimen*)] (1 από 159 ασθενείς, 0,6%) ανέπτυξαν γονοτυπική ή/και φαινοτυπική αντοχή στα φάρμακα της μελέτης. Μετά από την εβδομάδα 24, ο HIV-1 από 2 επιπλέον ασθενείς στο σκέλος Eviplera ανέπτυξε αντοχή κατά την εβδομάδα 48 (σύνολο 4 από 469 ασθενείς, 0,9%). Οι υπόλοιποι 3 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Eviplera δεν είχαν ανάπτυξη αντοχής.

Οι πιο συχνές μεταλλάξεις ανάπτυξης αντοχής σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Eviplera ήταν οι M184V/I και E138K στην RT. Όλοι οι ασθενείς παρέμειναν ευαίσθητοι στο tenofovir. Από τους 24 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Eviplera οι οποίοι είχαν τη σχετιζόμενη με NNRTI K103N υποκατάσταση προϋπάρχουσα κατά την έναρξη της μελέτης στον HIV-1 τους, 17 από 18 ασθενείς στο σκέλος Eviplera και 5 από 6 ασθενείς στο σκέλος SBR διατήρησαν την ιολογική καταστολή μετά την αλλαγή σε Eviplera μέχρι 48 εβδομάδες και 24 εβδομάδες θεραπείας, αντίστοιχα. Ένας ασθενής με προϋπάρχουσα K103N κατά την έναρξη της μελέτης είχε ιολογική αποτυχία με πρόσθετη ανάπτυξη αντοχής κατά την εβδομάδα 48.

Μελέτη GS-US-264-0111

Μέχρι την εβδομάδα 48, δεν παρατηρήθηκε ανάπτυξη αντοχής στους 2 ασθενείς που απέτυχαν ιολογικά μεταξύ των ασθενών οι οποίοι άλλαξαν σε Eviplera από εφραβιρένζη/emtricitabine/tenofovir disoproxil (0 από 49 ασθενείς).

Διασταυρούμενη αντοχή

Δεν καταδείχθηκε σημαντική διασταυρούμενη αντοχή μεταξύ ανθεκτικών στη ριλπιβιρίνη παραλλαγών του HIV-1 και της emtricitabine ή του tenofovir, ή μεταξύ ανθεκτικών στην emtricitabine ή στο tenofovir παραλλαγών και της ριλπιβιρίνης.

Σε κυτταρική καλλιέργεια

Emtricitabine

Ανθεκτικοί στην emtricitabine ιοί με την υποκατάσταση M184V/I εμφάνισαν διασταυρούμενη αντοχή στη λαμβουδίνη, αλλά διατήρησαν την ευαισθησία στη διδανοσίνη, στη σταβουδίνη, στο tenofovir και στη ζιδοβουδίνη.

Ιοί που περιλαμβάνουν υποκαταστάσεις οι οποίες επιφέρουν μειωμένη ευαισθησία στη σταβουδίνη και τη ζιδοβουδίνη – μεταλλάξεις που σχετίζονται με ανάλογα θυμιδίνης – TAMs (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, K219Q/E) ή τη διδανοσίνη (L74V) παρέμειναν ευαίσθητοι στην emtricitabine. HIV-1 που περιέχει την υποκατάσταση K103N ή άλλες υποκαταστάσεις που σχετίζονται με την αντοχή στη ριλπιβιρίνη και άλλους NNRTIs ήταν ευαίσθητος στην emtricitabine.

Υδροχλωρική ριλπιβιρίνη

Σε μια σειρά 67 ανασυνδυασμένων εργαστηριακών στελεχών του HIV-1 με μία σχετιζόμενη με την αντοχή μετάλλαξη στις θέσεις RT που σχετίζονται με την αντοχή στους NNRTI, συμπεριλαμβανομένων των συχνότερα απαντώμενων K103N και Y181C, η ριλπιβιρίνη κατέδειξε αντιική δράση κατά 64 (96%) από αυτά τα στελέχη. Οι μεμονωμένες σχετιζόμενες με την αντοχή μεταλλάξεις που συσχετίζονται με απώλεια της ευαισθησίας στη ριλπιβιρίνη ήταν: K101P και Y181V/I. Η K103N υποκατάσταση από μόνη της δεν οδήγησε σε μειωμένη ευαισθησία στη ριλπιβιρίνη, αλλά ο συνδυασμός των K103N και L100I οδήγησε σε 7-πλάσια μειωμένη ευαισθησία στη ριλπιβιρίνη. Σε μια άλλη μελέτη, η Y188L υποκατάσταση είχε ως αποτέλεσμα 9-πλάσια μειωμένη

ευαισθησία στη ριλιβιρίνη για κλινικά απομονώματα και 6-πλάσια για στελέχη με τοποκατευθυνόμενες μεταλλάξεις.

Tenofovir disoproxil

Η υποκατάσταση K65R και επίσης η K70E έχουν ως αποτέλεσμα μειωμένη ευαισθησία στο abacavir, στη διδανασίνη, στη λαμβουδίνη, στην emtricitabine και στο tenofovir, αλλά διατηρούν την ευαισθησία στη ζιδοβουδίνη.

Ασθενείς με HIV-1 που εμφανίζουν 3 ή περισσότερες TAMs και περιλαμβάνουν την M41L ή L210W υποκατάσταση της RT, επέδειξαν μειωμένη ανταπόκριση στην αγωγή με tenofovir disoproxil.

Η ιολογική ανταπόκριση στο tenofovir disoproxil δεν μειώθηκε σε ασθενείς με HIV-1 με έκφραση της σχετιζόμενης με την αντοχή στο abacavir/emtricitabine/λαμβουδίνη M184V υποκατάστασης.

Ο HIV-1 που περιέχει υποκαταστάσεις με αντοχή στους NNRTIs, όπως την K103N, την Y181C ή τη σχετιζόμενη με τη ριλιβιρίνη υποκατάσταση, ήταν ευαίσθητος στο tenofovir.

Σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς

Οι εκβάσεις αντοχής, συμπεριλαμβανομένης της διασταυρούμενης αντοχής σε άλλους NNRTIs, σε ασθενείς που λάμβαναν υδροχλωρική ριλιβιρίνη σε συνδυασμό με emtricitabine/tenofovir disoproxil στις μελέτες Φάσης III (συγκεντρωτικά δεδομένα C209 και C215) και εμφάνισαν ιολογική αποτυχία, παρουσιάζονται στον Πίνακα 3 παρακάτω.

Πίνακας 3: Εκβάσεις φαινοτυπικής αντοχής και διασταυρούμενης αντοχής από τις μελέτες C209 και C215 (συγκεντρωτικά δεδομένα) για ασθενείς που λάμβαναν υδροχλωρική ριλιβιρίνη σε συνδυασμό με emtricitabine/tenofovir disoproxil κατά την εβδομάδα 96 (με βάση την ανάλυση αντοχής)

	Σε ασθενείς με φαινοτυπικά δεδομένα (n = 66)	Σε ασθενείς με ιικό φορτίο κατά την έναρξη της μελέτης ≤100.000 αντίγραφα/ml (n = 22)	Σε ασθενείς με ιικό φορτίο κατά την έναρξη της μελέτης >100.000 αντίγραφα/ml (n = 44)
Αντοχή στη ριλιβιρίνη ¹	31/66	4/22	27/44
Διασταυρούμενη αντοχή ² στην			
ετραβιρίνη	28/31	3/4	25/27
εφαβιρένζη	27/31	3/4	24/27
νεβιραπίνη	13/31	1/4	12/27
Αντοχή στην emtricitabine/λαμβουδίνη (M184I/V)	40/66	9/22	31/44
Αντοχή στο tenofovir (K65R)	2/66	0/22	2/44

1 Φαινοτυπική αντοχή στη ριλιβιρίνη (>3,7 φορές μεταβολή σε σύγκριση με το μάρτυρα).

2 Φαινοτυπική αντοχή (Antivirogram).

Σε ιολογικά κατεσταλμένους ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη

Στη μελέτη GS-US-264-0106, 4 από τους 469 ασθενείς οι οποίοι άλλαξαν από αγωγή βασισμένη σε ενισχυμένο αναστολέα πρωτεάσης (PI) με ritonavir σε Eviplera είχαν HIV-1 με μειωμένη ευαισθησία σε τουλάχιστον ένα συστατικό του Eviplera μέχρι την εβδομάδα 48. *De novo* αντοχή στην emtricitabine/λαμβουδίνη παρατηρήθηκε σε 4 περιπτώσεις και επίσης στη ριλιβιρίνη σε 2 περιπτώσεις, με επακόλουθη διασταυρούμενη αντοχή στο efavirenz (2/2), στη νεβιραπίνη (2/2) και στην ετραβιρίνη (1/2).

Επίδρασεις στο ηλεκτροκαρδιογράφημα

Η επίδραση της υδροχλωρικής ριλιβιρίνης στη συνιστώμενη δόση των 25 mg μία φορά ημερησίως στο διάστημα QTcF αξιολογήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο και

ενεργά (μοξιφλοξασίνη 400 mg μία φορά ημερησίως) διασταυρούμενη μελέτη σε 60 υγιείς ενήλικες, με 13 μετρήσεις σε μια περίοδο 24 ωρών σε σταθεροποιημένη κατάσταση. Η υδροχλωρική ριλπιβιρίνη, στη συνιστώμενη δόση των 25 mg μία φορά ημερησίως, δεν συσχετίζεται με κλινικά σχετιζόμενη επίδραση στο QTc.

Όταν υπερθεραπευτικές δόσεις υδροχλωρικής ριλπιβιρίνης των 75 mg μία φορά ημερησίως και 300 mg μία φορά ημερησίως μελετήθηκαν σε υγιείς ενήλικες, οι μέγιστες μέσες αντιστοιχισμένες με το χρόνο (95% άνω όριο εμπιστοσύνης) διαφορές στο διάστημα QTcF από το εικονικό φάρμακο μετά τη διόρθωση γραμμής βάσης ήταν 10,7 (15,3) και 23,3 (28,4) ms, αντίστοιχα. Η χορήγηση σε σταθεροποιημένη κατάσταση υδροχλωρικής ριλπιβιρίνης 75 mg μία φορά ημερησίως και 300 mg μία φορά ημερησίως είχε ως αποτέλεσμα μια μέση C_{max} περίπου 2,6 φορές και 6,7 φορές, αντίστοιχα, υψηλότερη από τη μέση C_{max} σταθεροποιημένης κατάστασης που παρατηρείται με τη συνιστώμενη δόση υδροχλωρικής ριλπιβιρίνης των 25 mg μία φορά ημερησίως.

Κλινική εμπειρία

Πρωτοθεραπευόμενοι ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη

Η αποτελεσματικότητα του Eviplera βασίζεται στις αναλύσεις δεδομένων 96 εβδομάδων από δύο τυχαιοποιημένες, διπλές-τυφλές, ελεγχόμενες μελέτες, C209 και C215. Εντάχθηκαν πρωτοθεραπευόμενοι με αντιρετροϊκή θεραπεία ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη ($n = 1.368$) οι οποίοι είχαν HIV-1 RNA πλάσματος ≥ 5.000 αντίγραφα/ml και επιλέχθηκαν για ευαισθησία στον N(t)RTI και για απουσία ειδικών σχετιζόμενων με την αντοχή στον NNRTI μεταλλάξεων. Οι μελέτες είναι ταυτόσημες στο σχεδιασμό με εξαίρεση την αγωγή υποβάθρου (*background regimen, BR*). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 για να λάβουν είτε υδροχλωρική ριλπιβιρίνη 25 mg ($n = 686$) μία φορά ημερησίως είτε εφাবιρένζη 600 mg ($n = 682$) μία φορά ημερησίως επιπρόσθετα σε μια BR. Στη μελέτη C209 ($n = 690$), η BR ήταν emtricitabine/tenofovir disoproxil. Στη μελέτη C215 ($n = 678$), η BR περιλάμβανε 2 επιλεγμένους από τους ερευνητές N(t)RTIs: emtricitabine/tenofovir disoproxil (60%, $n = 406$) ή λαμβιβουδίνη/ζιδοβοδίνη (30%, $n = 204$) ή abacavir συν λαμβιβουδίνη (10%, $n = 68$).

Στη συγκεντρωτική ανάλυση για τις C209 και C215 των ασθενών που έλαβαν αγωγή υποβάθρου με emtricitabine/tenofovir disoproxil, τα δημογραφικά και κατά την έναρξη της μελέτης χαρακτηριστικά ήταν ισορροπημένα μεταξύ των σκελών ριλπιβιρίνης και εφাবιρένζης. Ο Πίνακας 4 εμφανίζει τα δημογραφικά και κατά την έναρξη της μελέτης χαρακτηριστικά της νόσου. Το διάμεσο HIV-1 RNA πλάσματος ήταν 5,0 και 5,0 $\log_{10}$ αντίγραφα/ml και ο διάμεσος αριθμός CD4+ ήταν 247×10^6 κύτταρα/l και 261×10^6 κύτταρα/l για τους τυχαιοποιημένους στο σκέλος ριλπιβιρίνης και εφাবιρένζης ασθενείς, αντίστοιχα.

Πίνακας 4: Δημογραφικά και κατά την έναρξη της μελέτης χαρακτηριστικά των πρωτοθεραπευόμενων με αντιρετροϊκή αγωγή ενηλίκων ασθενών με HIV-1 λοίμωξη στις μελέτες C209 και C215 (συγκεντρωτικά δεδομένα για ασθενείς που έλαβαν υδροχλωρική ριλπιβιρίνη ή efavirenz σε συνδυασμό με emtricitabine/tenofovir disoproxil) κατά την εβδομάδα 96

	Ριλπιβιρίνη + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil $n = 550$	Efavirenz + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil $n = 546$
Δημογραφικά χαρακτηριστικά		
Διάμεση ηλικία (εύρος), έτη	36,0 (18–78)	36,0 (19–69)
Φύλο		
Άνδρας	78%	79%
Γυναίκα	22%	21%
Εθνικότητα		
Λευκός	64%	61%
Μαύρος/Αφροαμερικανός	25%	23%

	Ριλιβιρίνη + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil n = 550	Efavirenz + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil n = 546
Ασιάτης	10%	13%
Άλλο	1%	1%
Δεν επιτράπηκε να ερωτηθεί σύμφωνα με τους τοπικούς κανονισμούς	1%	1%
Χαρακτηριστικά της νόσου κατά την έναρξη της μελέτης		
Διάμεσος HIV-1 RNA log ₁₀ αντιγράφων/ml (εύρος), στο πλάσμα κατά την έναρξη της μελέτης	5,0 (2–7)	5,0 (3–7)
Διάμεσος αριθμός κυττάρων CD4+ (εύρος) κατά την έναρξη της μελέτης, x 10 ⁶ κύτταρα/l	247 (1–888)	261 (1–857)
Ποσοστό ασθενών με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον HBV/HCV	7,7%	8,1%

Μια ανάλυση υποομάδων της ιολογικής ανταπόκρισης (<50 HIV-1 RNA αντίγραφα/ml) τόσο στις 48 εβδομάδες όσο και στις 96 εβδομάδες, και ιολογικής αποτυχίας ανά ιικό φορτίο κατά την έναρξη της μελέτης (συγκεντρωτικά δεδομένα από δύο κλινικές μελέτες Φάσης III (C209 και C215), για ασθενείς που έλαβαν την αγωγή υποβάθρου emtricitabine/tenofovir disoproxil) παρουσιάζεται στον Πίνακα 5. Το ποσοστό ανταπόκρισης (επιβεβαιωμένο μη ανιχνεύσιμο ιικό φορτίο <50 HIV-1 RNA αντίγραφα/ml) κατά την εβδομάδα 96 ήταν συγκρίσιμο μεταξύ του σκέλους ριλιβιρίνης και του σκέλους efavirenz. Η επίπτωση της ιολογικής αποτυχίας ήταν υψηλότερη στο σκέλος ριλιβιρίνης από ό,τι στο σκέλος efavirenz κατά την εβδομάδα 96. Ωστόσο, οι περισσότερες ιολογικές αποτυχίες εμφανίστηκαν εντός των πρώτων 48 εβδομάδων της θεραπείας. Οι διακοπές λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν υψηλότερες στο σκέλος efavirenz κατά την εβδομάδα 96 από ό,τι στο σκέλος ριλιβιρίνης.

Πίνακας 5: Ιολογικές εκβάσεις τυχαιοποιημένης θεραπείας των μελετών C209 και C215 (συγκεντρωτικά δεδομένα για ασθενείς που έλαβαν υδροχλωρική ριλιβιρίνη ή efavirenz σε συνδυασμό με emtricitabine/tenofovir disoproxil) κατά την εβδομάδα 48 (κύρια) και κατά την εβδομάδα 96

	Ριλιβιρίνη + Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil n = 550	Efavirenz + Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil n = 546	Ριλιβιρίνη + Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil n = 550	Efavirenz + Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil n = 546
	Εβδομάδα 48		Εβδομάδα 96	
Συνολική ανταπόκριση (HIV-1 RNA <50 αντίγραφα/ml (TLOVR^a))^b	83,5% (459/550) (80,4; 86,6)	82,4% (450/546) (79,2; 85,6)	76,9% (423/550)	77,3% (422/546)
Ανά ιικό φορτίο κατά την έναρξη της μελέτης (αντίγραφα/ml)				
≤100.000	89,6% (258/288) (86,1; 93,1)	84,8% (217/256) (80,4; 89,2)	83,7% (241/288)	80,8% (206/255)
>100.000	76,7% (201/262) (71,6; 81,8)	80,3% (233/290) (75,8; 84,9)	69,5% (182/262)	74,2% (216/291)

	Ριλιβιρίνη + Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil n = 550	Efavirenz + Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil n = 546	Ριλιβιρίνη + Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil n = 550	Efavirenz + Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil n = 546
	Εβδομάδα 48		Εβδομάδα 96	
Ανά αριθμό κυττάρων CD4+ κατά την έναρξη της μελέτης (x 10 ⁶ κύτταρα/l)				
<50	51,7% (15/29) (33,5; 69,9)	79,3% (23/29) (64,6; 94,1)	48,3% (28,9; 67,6)	72,4% (55,1; 89,7)
≥50–200	80,9% (123/152) (74,7; 87,2)	80,7% (109/135) (74,1; 87,4)	71,1% (63,8; 78,3)	72,6% (65,0; 80,2)
≥200–350	86,3% (215/249) (82,1; 90,6)	82,3% (205/249) (77,6; 87,1)	80,7% (75,8; 85,7)	78,7% (73,6; 83,8)
≥350	89,1% (106/119) (83,5; 94,7)	85,0% (113/133) (78,9; 91,0)	84,0% (77,4; 90,7)	80,5% (73,6; 87,3)
Καμία ανταπόκριση				
Ιολογική αποτυχία (όλοι οι ασθενείς)	9,5% (52/550)	4,2% (23/546)	11,5% (63/550) ^γ	5,1% (28/546) ^δ
Ανά ιικό φορτίο κατά την έναρξη της μελέτης (αντίγραφα/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)
Θάνατος	0	0,2% (1/546)	0	0,7% (4/546)
Διακοπή λόγω ανεπιθύμητης ενέργειας (ΑΕ)	2,2% (12/550)	7,1% (39/546)	3,6% (20/550)	8,1% (44/546)
Διακοπή για αιτία διαφορετική από ΑΕ ^ε	4,9% (27/550)	6,0% (33/546)	8% (44/550)	8,8% (48/546)

n = συνολικός αριθμός ασθενών ανά σκέλος θεραπείας.

α ITT TLOVR = *Intention to treat time to loss of virologic response* (Με πρόθεση θεραπείας - Χρόνος μέχρι την απώλεια της ιολογικής ανταπόκρισης)

β Η διαφορά του ποσοστού ανταπόκρισης είναι 1% (95% διάστημα εμπιστοσύνης -3% έως 6%) χρησιμοποιώντας κανονική προσέγγιση.

γ Υπήρξαν 17 νέες ιολογικές αποτυχίες μεταξύ της κύριας ανάλυσης της εβδομάδας 48 και της εβδομάδας 96 (6 ασθενείς με ιικό φορτίο κατά την έναρξη της μελέτης ≤100.000 αντίγραφα/ml και 11 ασθενείς με ιικό φορτίο κατά την έναρξη της μελέτης >100.000 αντίγραφα/ml). Υπήρξαν επίσης επαναταξινομήσεις στην κύρια ανάλυση της εβδομάδας 48 με τη συχνότερη να είναι επαναταξινόμηση από ιολογική αποτυχία σε διακοπή για αιτία διαφορετική από ΑΕ.

δ Υπήρξαν 10 νέες ιολογικές αποτυχίες μεταξύ της κύριας ανάλυσης της εβδομάδας 48 και της εβδομάδας 96 (3 ασθενείς με ιικό φορτίο κατά την έναρξη της μελέτης ≤100.000 αντίγραφα/ml και 7 ασθενείς με ιικό φορτίο κατά την έναρξη της μελέτης >100.000 αντίγραφα/ml). Υπήρξαν επίσης επαναταξινομήσεις στην κύρια ανάλυση της εβδομάδας 48 με τη συχνότερη να είναι επαναταξινόμηση από ιολογική αποτυχία σε διακοπή για αιτία διαφορετική από ΑΕ.

ε π.χ. χάθηκε στην παρακολούθηση, μη συμμόρφωση, απέσυρε τη συγκατάθεση.

Emtricitabine/tenofovir disoproxil + υδροχλωρική ριλιβιρίνη καταδείχθηκε ότι είναι μη κατώτερο στην επίτευξη HIV-1 RNA <50 αντιγράφων/ml σε σύγκριση με emtricitabine/tenofovir disoproxil + efavirenz.

Κατά την εβδομάδα 96 οι μέσες μεταβολές στον αριθμό κυττάρων CD4+ από την έναρξη της μελέτης ήταν +226 x 10⁶ κύτταρα/l και +222 x 10⁶ κύτταρα/l για τα σκέλη θεραπείας ριλιβιρίνης και efavirenz, αντίστοιχα, των ασθενών που έλαβαν την αγωγή υποβάθρου emtricitabine/tenofovir disoproxil.

Δεν υπήρξαν νέα μοτίβα διασταυρούμενης ανοχής κατά την εβδομάδα 96 σε σύγκριση με την εβδομάδα 48. Η έκβαση ανοχής για ασθενείς με ιολογική αποτυχία και φαινοτυπική ανοχή, όπως προσδιορίζονται από το πρωτόκολλο, κατά την εβδομάδα 96 παρουσιάζεται στον Πίνακα 6:

Πίνακας 6: Εκβάσεις φαινοτυπικής αντοχής από τις μελέτες C209 και C215 (συγκεντρωτικά δεδομένα για ασθενείς που έλαβαν υδροχλωρική ριλπιβιρίνη ή efavirenz σε συνδυασμό με emtricitabine/tenofovir disoproxil) κατά την εβδομάδα 96 (με βάση την ανάλυση αντοχής)

	Ριλπιβιρίνη + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil n = 550	Efavirenz + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil n = 546
Αντοχή στην emtricitabine/λαμιβουδίνη	7,3% (40/550)	0,9% (5/546)
Αντοχή στη ριλπιβιρίνη	5,6% (31/550)	0
Αντοχή στο efavirenz	5,1% (28/550)	2,2% (12/546)

Σε εκείνους τους ασθενείς που απέτυχαν με τη θεραπεία με Eviplera και οι οποίοι ανέπτυξαν αντοχή στο Eviplera, παρατηρήθηκε γενικά διασταυρούμενη αντοχή σε άλλους εγκεκριμένους NNRTIs (ετραβιρίνη, efavirenz, νεβιραπίνη).

Ιολογικά κατεσταλμένοι ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη

Μελέτη GS-US-264-0106

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της αλλαγής από έναν PI ενισχυμένο με ritonavir σε συνδυασμό με δύο NRTIs σε STR Eviplera αξιολογήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη, ανοικτής επισήμανσης μελέτη σε ιολογικά κατεσταλμένους ενήλικες με HIV-1 λοίμωξη. Οι ασθενείς έπρεπε να είναι είτε στην πρώτη είτε στη δεύτερη αντιρετροϊκή αγωγή τους χωρίς ιστορικό ιολογικής αποτυχίας, να μην έχουν παρουσία ή ιστορικό αντοχής σε οποιοδήποτε από τα τρία συστατικά του Eviplera και έπρεπε να είναι σταθερά κατεσταλμένοι (HIV-1 RNA <50 αντίγραφα/ml) για τουλάχιστον 6 μήνες πριν από τη διαλογή. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 είτε σε αλλαγή σε Eviplera κατά την έναρξη της μελέτης (σκέλος Eviplera, n = 317) είτε σε παραμονή στην αντιρετροϊκή αγωγή έναρξης της μελέτης για 24 εβδομάδες (σκέλος SBR, n = 159) πριν την αλλαγή σε Eviplera για επιπλέον 24 εβδομάδες (σκέλος καθυστερημένης αλλαγής, n = 152). Οι ασθενείς είχαν μέση ηλικία 42 έτη (εύρος 19–73), 88% ήταν άνδρες, 77% ήταν Λευκοί, 17% ήταν Μαύροι και 17% ήταν Ισπανόφωνοι/Λατίνοι. Ο μέσος αριθμός κυττάρων CD4 κατά την έναρξη της μελέτης ήταν 584×10^6 κύτταρα/l (εύρος 42–1.484). Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε μέσω της χρήσης tenofovir disoproxil ή/και lopinavir/ritonavir στην αγωγή έναρξης της μελέτης.

Οι εκβάσεις της θεραπείας μέχρι τις 24 εβδομάδες παρουσιάζονται στον Πίνακα 7.

Πίνακας 7: Εκβάσεις τυχαιοποιημένης θεραπείας στη μελέτη GS-US-264-0106 κατά την εβδομάδα 24^a

	Σκέλος Eviplera n = 317	Σκέλος παραμονής στην αγωγή έναρξης της μελέτης (SBR) n = 159
Ιολογική επιτυχία μετά από 24 εβδομάδες θεραπείας^b HIV-1 RNA <50 αντίγραφα/ml	94% (297/317)	90% (143/159)
Ιολογική αποτυχία^γ	1% (3/317)	5% (8/159)
Χωρίς ιολογικά δεδομένα στο παράθυρο της εβδομάδας 24		
Διακοπή του φαρμάκου της μελέτης λόγω ΑΕ ή θανάτου ^δ	2% (6/317)	0%
Διακοπή του φαρμάκου της μελέτης λόγω διαφορετικής αιτίας και τελευταίο διαθέσιμο HIV-1 RNA <50 αντίγραφα/ml ^ε	3% (11/317)	3% (5/159)
Ελλιπή δεδομένα κατά τη διάρκεια του παραθύρου αλλά συνεχίζουν το φάρμακο της μελέτης	0%	2% (3/159)

	Σκέλος Eviplera n = 317	Σκέλος παραμονής στην αγωγή έναρξης της μελέτης (SBR) n = 159
Διάμεση αύξηση CD4+ από την έναρξη της μελέτης (x 10 ⁶ κύτταρα/l)	+10	+22

- α Το παράθυρο της εβδομάδας 24 είναι μεταξύ της ημέρας 127 και 210 (συμπεριλαμβανομένης).
β Σύντομη ανάλυση.
γ Περιλαμβάνει ασθενείς που είχαν HIV-1 RNA ≥ 50 αντίγραφα/ml στο παράθυρο της εβδομάδας 24, ασθενείς οι οποίοι διέκοψαν πρόωγα λόγω έλλειψης ή απώλειας αποτελεσματικότητας, ασθενείς που διέκοψαν για λόγους διαφορετικούς από ανεπιθύμητη ενέργεια (ΑΕ) ή θάνατο και κατά το χρόνο της διακοπής είχαν ιική τιμή ≥ 50 αντίγραφα/ml.
δ Περιλαμβάνει ασθενείς που διέκοψαν λόγω ΑΕ ή θανάτου σε οποιοδήποτε χρονικό σημείο από την ημέρα 1 μέχρι το παράθυρο της εβδομάδας 24 με αποτέλεσμα την απουσία ιολογικών δεδομένων σχετικά με τη θεραπεία κατά τη διάρκεια του καθορισμένου παραθύρου.
ε Περιλαμβάνει ασθενείς που διέκοψαν για λόγους διαφορετικούς από ΑΕ, θάνατο ή έλλειψη ή απώλεια αποτελεσματικότητας, π.χ. απέσυραν τη συγκατάθεση, χάθηκαν στην παρακολούθηση κτλ.

Η αλλαγή σε Eviplera ήταν μη κατώτερη στη διατήρηση HIV-1 RNA <50 αντιγράφων/ml σε σύγκριση με ασθενείς οι οποίοι παρέμειναν σε έναν PI ενισχυμένο με ritonavir σε συνδυασμό με δύο NRTIs [διαφορά θεραπείας (95% CI): + 3,8% (-1,6% έως 9,1%)].

Μεταξύ των ασθενών στο σκέλος SBR οι οποίοι διατήρησαν την αγωγή έναρξης της μελέτης για 24 εβδομάδες και στη συνέχεια άλλαξαν σε Eviplera, 92% (140/152) των ασθενών είχαν HIV-1 RNA <50 αντίγραφα/ml μετά από 24 εβδομάδες Eviplera, σύμφωνα με τα αποτελέσματα της εβδομάδας 24 για ασθενείς που άλλαξαν σε Eviplera κατά την έναρξη της μελέτης.

Κατά την εβδομάδα 48, 89% (283/317) των ασθενών οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν για αλλαγή σε Eviplera κατά την έναρξη της μελέτης (σκέλος Eviplera) είχαν HIV-1 RNA <50 αντίγραφα/ml, 3% (8/317) θεωρήθηκαν ως ιολογικές αποτυχίες (HIV RNA ≥ 50 αντίγραφα/ml) και 8% (26/317) δεν είχαν διαθέσιμα δεδομένα στο παράθυρο της εβδομάδας 48. Από τους 26 ασθενείς χωρίς διαθέσιμα δεδομένα στο παράθυρο της εβδομάδας 48, 7 ασθενείς διέκοψαν λόγω ανεπιθύμητης ενέργειας (ΑΕ) ή θανάτου, 16 ασθενείς διέκοψαν για άλλη αιτία και 3 ασθενείς δεν είχαν δεδομένα αλλά παρέμεναν στο φάρμακο της μελέτης. Η διάμεση μεταβολή στον αριθμό κυττάρων CD4 κατά την εβδομάδα 48 ήταν +17 x 10⁶ κύτταρα/l, στην ανάλυση των ασθενών που ολοκλήρωσαν τη θεραπεία.

Υπήρξαν 7/317 ασθενείς (2%) στο σκέλος Eviplera και 6/152 ασθενείς (4%) στο σκέλος καθυστερημένης αλλαγής οι οποίοι διέκοψαν μόνιμα το φάρμακο της μελέτης λόγω ανεπιθύμητης ενέργειας κατά τη διάρκεια της θεραπείας (TEAE, *treatment-emergent adverse event*). Κανένας ασθενής δεν διέκοψε από τη μελέτη λόγω TEAE στο σκέλος SBR.

Μελέτη GS-US-264-0111

Η αποτελεσματικότητα, η ασφάλεια και η φαρμακοκινητική της αλλαγής από STR εφাবιρένζης/emtricitabine/tenofovir disoproxil σε STR Eviplera αξιολογήθηκαν σε μια μελέτη ανοικτής επισήμανσης σε ιολογικά κατεσταλμένους ενήλικες με HIV-1 λοίμωξη. Οι ασθενείς έπρεπε να έχουν προηγουμένως λάβει μόνο εφাবιρένζης/emtricitabine/tenofovir disoproxil ως την πρώτη αντιρετροϊκή αγωγή τους για τουλάχιστον τρεις μήνες και επιθυμούσαν να αλλάξουν αγωγές λόγω δυσανεξίας στο efavirenz. Οι ασθενείς έπρεπε να είναι σταθερά κατεσταλμένοι για τουλάχιστον 8 εβδομάδες πριν από την ένταξη στη μελέτη, να μην έχουν παρουσία ή ιστορικό αντοχής σε οποιοδήποτε από τα τρία συστατικά του Eviplera και να έχουν HIV-1 RNA <50 αντίγραφα/ml κατά τη διαλογή. Οι ασθενείς άλλαξαν από εφাবιρένζης/emtricitabine/tenofovir disoproxil σε Eviplera χωρίς περίοδο έκπλυσης του φαρμάκου. Μεταξύ των 49 ασθενών οι οποίοι έλαβαν τουλάχιστον μία δόση Eviplera, 100% των ασθενών παρέμεναν κατεσταλμένοι (HIV-1 RNA <50 αντίγραφα/ml) κατά την εβδομάδα 12 και κατά την εβδομάδα 24. Κατά την εβδομάδα 48, 94% (46/49) των ασθενών παρέμεναν κατεσταλμένοι και 4% (2/49) θεωρήθηκαν ως ιολογικές αποτυχίες (HIV-1 RNA ≥ 50 αντίγραφα/ml). Ένας ασθενής (2%) δεν είχε διαθέσιμα δεδομένα στο παράθυρο της εβδομάδας 48 και το φάρμακο της μελέτης διακόπηκε λόγω παραβίασης του πρωτοκόλλου (δηλ. αιτία διαφορετική από ΑΕ ή θάνατο) και το τελευταίο διαθέσιμο HIV-1 RNA ήταν <50 αντίγραφα/ml.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Eviplera σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία του HIV-1 (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Κύηση

Η ριλπιβιρίνη (η οποία ελήφθη ως Eviplera σε 16 από 19 ασθενείς και ως μία άλλη αγωγή υποβάθρου σε 3 από 19 ασθενείς) αξιολογήθηκε στη μελέτη TMC114HIV3015 σε έγκυες γυναίκες κατά τη διάρκεια του 2^{ου} και του 3^{ου} τριμήνου, και μετά τον τοκετό. Τα φαρμακοκινητικά δεδομένα καταδεικνύουν ότι η συνολική έκθεση (AUC) στη ριλπιβιρίνη ως μέρος αντιρετροϊκής αγωγής ήταν περίπου 30% χαμηλότερη κατά τη διάρκεια της κύησης σε σύγκριση με το διάστημα μετά τον τοκετό (6–12 εβδομάδες). Η ιολογική ανταπόκριση διατηρήθηκε γενικά κατά τη διάρκεια της μελέτης: από τις 12 ασθενείς που ολοκλήρωσαν τη μελέτη, οι 10 ασθενείς ήταν κατεσταλμένες στο τέλος της μελέτης. Στις άλλες 2 ασθενείς παρατηρήθηκε μία αύξηση στο ιικό φορτίο μόνο μετά τον τοκετό, για τουλάχιστον 1 ασθενή λόγω υποψίας μειωμένης συμμόρφωσης. Δεν υπήρξε μεταφορά από μητέρα σε παιδί σε κανένα από τα 10 βρέφη που γεννήθηκαν από μητέρες που ολοκλήρωσαν τη μελέτη και για τις οποίες ήταν διαθέσιμη η κατάσταση του HIV. Η ριλπιβιρίνη ήταν καλά ανεκτή κατά τη διάρκεια της κύησης και μετά τον τοκετό. Δεν υπήρξαν νέα ευρήματα ασφάλειας σε σύγκριση με το γνωστό προφίλ ασφάλειας της ριλπιβιρίνης σε ενήλικες με λοίμωξη από τον ιό HIV-1 (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.2).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η βιοϊσοδυναμία ενός επικαλυμμένου με λεπτό υμένιο δισκίου Eviplera με ένα σκληρό καψάκιο emtricitabine 200 mg, ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο ριλπιβιρίνης (ως υδροχλωρική) 25 mg και ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο tenofovir disoproxil 245 mg απεδείχθη μετά από χορήγηση μονήρους δόσης σε υγιή άτομα μετά από γεύμα. Μετά την από του στόματος χορήγηση του Eviplera με την τροφή, η emtricitabine απορροφάται ταχέως και εκτεταμένα με τις μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα να εμφανίζονται εντός 2,5 ωρών μετά τη δόση. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις tenofovir παρατηρούνται στο πλάσμα εντός 2 ωρών και οι μέγιστες συγκεντρώσεις ριλπιβιρίνης στο πλάσμα επιτυγχάνονται γενικά εντός 4–5 ωρών. Μετά την από του στόματος χορήγηση του tenofovir disoproxil σε ασθενείς με HIV λοίμωξη, το tenofovir disoproxil απορροφάται ταχέως και μετατρέπεται σε tenofovir. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της emtricitabine από τα σκληρά καψάκια 200 mg εκτιμήθηκε ότι είναι 93%. Η από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα του tenofovir από τα δισκία tenofovir disoproxil σε ασθενείς σε κατάσταση νηστείας ήταν περίπου 25%. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της ριλπιβιρίνης είναι άγνωστη. Η χορήγηση του Eviplera σε υγιή ενήλικα άτομα είτε με ένα ελαφρύ γεύμα (390 kcal) είτε με ένα κανονικό γεύμα (540 kcal) οδήγησε σε αυξημένες εκθέσεις στην ριλπιβιρίνη και στο tenofovir σε σχέση με την κατάσταση νηστείας. Η C_{max} και η AUC της ριλπιβιρίνης αυξήθηκαν κατά 34% και 9% (ελαφρύ γεύμα) και κατά 26% και 16% (κανονικό γεύμα), αντίστοιχα. Η C_{max} και η AUC για το tenofovir αυξήθηκαν κατά 12% και 28% (ελαφρύ γεύμα) και κατά 32% και 38% (κανονικό γεύμα), αντίστοιχα. Οι εκθέσεις στην emtricitabine δεν επηρεάστηκαν από την τροφή. Το Eviplera πρέπει να χορηγείται μαζί με την τροφή προκειμένου να διασφαλιστεί η βέλτιστη απορρόφηση (βλ. παράγραφο 4.2).

Κατανομή

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση ο όγκος κατανομής των μεμονωμένων συστατικών emtricitabine και tenofovir σε σταθεροποιημένη κατάσταση υπολογίστηκε περίπου στα 1.400 ml/kg και 800 ml/kg, αντίστοιχα. Μετά την από του στόματος χορήγηση των μεμονωμένων συστατικών emtricitabine και tenofovir disoproxil, το tenofovir κατανέμεται σε όλο το σώμα. Η *in vitro* σύνδεση της emtricitabine με τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος ήταν <4% και ανεξάρτητη της συγκέντρωσης άνω του εύρους 0,02–200 µg/ml. Η *in vitro* σύνδεση της ριλπιβιρίνης με τις ανθρώπινες πρωτεΐνες του

πλάσματος είναι περίπου 99,7%, κυρίως με τη λευκωματίνη. Η *in vitro* σύνδεση του tenofovir με τις πρωτεΐνες του πλάσματος ή του ορού ήταν <0,7% και 7,2%, αντιστοίχως, σε εύρος συγκεντρώσεων του tenofovir από 0,01 έως 25 µg/ml.

Βιομετασχηματισμός

Ο μεταβολισμός της emtricitabine είναι περιορισμένος. Η βιομετατροπή της emtricitabine περιλαμβάνει την οξειδωση του δακτυλίου των θειολών και το σχηματισμό των 3'-sulfoxide διαστερεομερών (περίπου το 9% της δόσης) και τη σύζευξη με γλυκουρονικό οξύ για να σχηματίσει το 2'-O-γλυκουρονίδιο (περίπου το 4% της δόσης). *In vitro* πειράματα υποδεικνύουν ότι η υδροχλωρική ριλπιβιρίνη κυρίως υπόκειται σε οξειδωτικό μεταβολισμό που μεσολαβείται από το σύστημα του CYP3A. Σε μελέτες *in vitro* διαπιστώθηκε ότι ούτε το tenofovir disoproxil ούτε το tenofovir αποτελούν υπόστρωμα των ενζύμων CYP450. Ούτε η emtricitabine ούτε το tenofovir ανέστειλε *in vitro* το μεταβολισμό φαρμάκων που επιτελείται από όλες τις μείζονες ισομορφές του ανθρώπινου CYP450, οι οποίες συμμετέχουν στη βιομετατροπή των φαρμάκων. Επίσης, η emtricitabine δεν αναστέλλει την ουριδινό-5'-διφωσφογλυκουρονυλική τρανσφεράση, το ένζυμο που είναι υπεύθυνο για τη γλυκουρονιδίωση.

Αποβολή

Η emtricitabine απεκκρίνεται πρωταρχικά μέσω των νεφρών με πλήρη ανάκτηση της δόσης από τα ούρα (περίπου το 86%) και στα κόπρανα (περίπου το 14%). Το 13% της δόσης της emtricitabine ανακτήθηκε στα ούρα με τη μορφή τριών μεταβολιτών. Ο μέσος όρος της συστηματικής κάθαρσης της emtricitabine ήταν 307 ml/min. Μετά την από του στόματος χορήγηση, ο χρόνος ημίσειας ζωής για την απομάκρυνση της emtricitabine ήταν περίπου 10 ώρες.

Η ημίσεια ζωή τελικής απέκκρισης της ριλπιβιρίνης είναι περίπου 45 ώρες. Μετά την από του στόματος χορήγηση εφάπαξ δόσης [¹⁴C]-ριλπιβιρίνης, κατά μέσο όρο 85% και 6,1% της ραδιενέργειας ήταν δυνατό να ανακτηθεί στα κόπρανα και στα ούρα, αντίστοιχα. Στα κόπρανα, η αμετάβλητη ριλπιβιρίνη αποτελούσε κατά μέσο όρο το 25% της χορηγηθείσας δόσης. Μόνο ιχνοποσότητες αμετάβλητης ριλπιβιρίνης (<1% της δόσης) ανιχνεύθηκαν στα ούρα.

Το tenofovir απεκκρίνεται κυρίως μέσω των νεφρών μέσω διήθησης και ενός ενεργού συστήματος σωληναριακής μεταφοράς (ανθρώπινος οργανικός ανιονικός μεταφορέας 1 [hOAT1]) με περίπου 70–80% της δόσης να απεκκρίνεται αμετάβλητη στα ούρα μετά από ενδοφλέβια χορήγηση. Ο μέσος όρος της φαινόμενης κάθαρσης του tenofovir ήταν περίπου 307 ml/min. Η νεφρική κάθαρση έχει υπολογισθεί περίπου στα 210 ml/min, που είναι πέραν του ρυθμού πειραματικής διήθησης. Αυτό υποδεικνύει ότι η ενεργός σωληναριακή απέκκριση συνιστά σημαντικό μέρος της απέκκρισης του tenofovir. Μετά την από του στόματος χορήγηση, ο χρόνος ημίσειας ζωής για την απομάκρυνση του tenofovir ήταν περίπου 12 έως 18 ώρες.

Φαρμακοκινητική σε ειδικούς πληθυσμούς

Ηλικιωμένοι

Μια πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση σε ασθενείς με HIV λοίμωξη κατέδειξε ότι η φαρμακοκινητική της ριλπιβιρίνης δεν διαφέρει εντός του ηλικιακού εύρους (18 έως 78 έτη) που αξιολογήθηκε, με μόνο 2 ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω.

Φύλο

Η φαρμακοκινητική της emtricitabine και του tenofovir είναι παρόμοια σε άνδρες και σε γυναίκες ασθενείς. Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σχετικές διαφορές στη φαρμακοκινητική της ριλπιβιρίνης μεταξύ ανδρών και γυναικών.

Εθνικότητα

Δεν έχουν εντοπισθεί κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική όσον αφορά την εθνικότητα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Γενικά η φαρμακοκινητική της emtricitabine σε βρέφη, παιδιά και εφήβους (ηλικίας από 4 μηνών έως 18 ετών) είναι παρόμοια με αυτή των ενηλίκων. Η φαρμακοκινητική της ριλπιβιρίνης και του tenofovir disoproxil σε παιδιά και σε εφήβους είναι υπό διερεύνηση. Δεν μπορούν να γίνουν δοσολογικές συστάσεις για παιδιατρικούς ασθενείς λόγω ανεπαρκών δεδομένων (βλ. παράγραφο 4.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Περιορισμένα δεδομένα από κλινικές μελέτες υποστηρίζουν την μία φορά ημερησίως δοσολογία του Eviplera σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (CrCl 50–80 ml/min). Ωστόσο, τα μακροχρόνια δεδομένα ασφάλειας για τα συστατικά emtricitabine και tenofovir disoproxil του Eviplera δεν έχουν αξιολογηθεί σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία. Ως εκ τούτου, σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία το Eviplera πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο εάν τα ενδεχόμενα οφέλη από την θεραπεία θεωρείται ότι υπερέρχουν των ενδεχόμενων κινδύνων (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Το Eviplera δεν συνιστάται για ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CrCl <50 ml/min). Ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία απαιτούν αναπροσαρμογή του δοσολογικού μεσοδιαστήματος της emtricitabine και του tenofovir disoproxil, η οποία δεν μπορεί να επιτευχθεί με το δισκίο συνδυασμού (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι προσδιορίστηκαν κυρίως μετά τη χορήγηση μίας δόσης emtricitabine 200 mg ή tenofovir disoproxil 245 mg σε ασθενείς χωρίς HIV λοίμωξη και με διάφορο βαθμό νεφρικής δυσλειτουργίας. Ο βαθμός της νεφρικής δυσλειτουργίας προσδιορίστηκε κατά την έναρξη της μελέτης σύμφωνα με την CrCl (φυσιολογική νεφρική λειτουργία όταν CrCl >80 ml/min, ήπια με CrCl = 50–79 ml/min, μέτρια με CrCl = 30–49 ml/min και σοβαρή με CrCl = 10–29 ml/min).

Η μέση έκθεση στην emtricitabine (% CV) αυξήθηκε από 12 (25%) μg•h/ml σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία σε 20 (6%) μg•h/ml, 25 (23%) μg•h/ml και 34 (6%) μg•h/ml, σε ασθενείς με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία αντίστοιχα.

Η μέση έκθεση σε tenofovir (% CV) αυξήθηκε από 2.185 (12%) ng•h/ml σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία σε 3.064 (30%) ng•h/ml, 6.009 (42%) ng•h/ml και 15.985 (45%) ng•h/ml, σε ασθενείς με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία αντίστοιχα.

Σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (NNTΣ) που χρειάζονται αιμοδιύλωση, μεταξύ των συνεδριών η έκθεση στο φάρμακο αυξήθηκε σημαντικά εντός 72 ωρών φτάνοντας τα 53 μg•h/ml (19%) emtricitabine και εντός 48 ωρών φτάνοντας τα 42.857 ng•h/ml (29%) tenofovir.

Μία μικρή κλινική μελέτη διενεργήθηκε για την εκτίμηση της ασφάλειας, της αντιικής δραστηριότητας και της φαρμακοκινητικής του tenofovir disoproxil σε συνδυασμό με την emtricitabine σε ασθενείς με HIV λοίμωξη με νεφρική δυσλειτουργία. Μία υποομάδα ασθενών με CrCl μεταξύ 50 και 60 ml/min κατά την έναρξη της μελέτης, οι οποίοι ελάμβαναν δόση μία φορά ημερησίως, είχαν 2 έως 4 φορές μεγαλύτερη έκθεση στο tenofovir και επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας.

Η φαρμακοκινητική της ριλπιβιρίνης δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Η νεφρική απέκκριση της ριλπιβιρίνης είναι αμελητέα. Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή NNTΣ, οι συγκεντρώσεις πλάσματος μπορεί να είναι αυξημένες λόγω μεταβολής της απορρόφησης του φαρμάκου, της κατανομής ή/και του μεταβολισμού δευτερογενείς στη νεφρική δυσλειτουργία. Δεδομένου ότι η ριλπιβιρίνη συνδέεται με τις πρωτεΐνες πλάσματος σε μεγάλο βαθμό, δεν είναι πιθανό ότι θα απομακρυνθεί σημαντικά με αιμοδιύλωση ή περιτοναϊκή κάθαρση (βλ. παράγραφο 4.9).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν προτείνεται αναπροσαρμογή της δόσης του Eviplera αλλά συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Το Eviplera δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (CPT Βαθμολογία C). Συνεπώς, το Eviplera δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Η φαρμακοκινητική της emtricitabine δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ποικίλλοντες βαθμούς ηπατικής ανεπάρκειας.

Η υδροχλωρική ριλπιβιρίνη μεταβολίζεται και απεκκρίνεται κυρίως από το ήπαρ. Σε μια μελέτη που σύγκρινε 8 ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (CPT Βαθμολογία A) με 8 ταιριαστούς μάρτυρες και 8 ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (CPT Βαθμολογία B) με 8 ταιριαστούς μάρτυρες, η έκθεση πολλαπλών δόσεων της ριλπιβιρίνης ήταν 47% υψηλότερη σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία και 5% υψηλότερη σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Η ριλπιβιρίνη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (CPT Βαθμολογία C) (βλ. παράγραφο 4.2). Εντούτοις, δεν μπορεί να αποκλεισθεί ότι η έκθεση σε φαρμακολογικά ενεργή, αδέσμευτη ριλπιβιρίνη είναι σημαντικά αυξημένη στη μέτρια δυσλειτουργία.

Σε άτομα χωρίς HIV λοίμωξη με ποικίλου βαθμού ηπατική δυσλειτουργία, χορηγήθηκε άπαξ δόση 245 mg tenofovir disoproxil σύμφωνα με την κατάταξη CPT. Η φαρμακοκινητική του tenofovir δεν μεταβλήθηκε σημαντικά σε άτομα με ηπατική δυσλειτουργία, υποδεικνύοντας ότι στα άτομα αυτά δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης. Οι μέσες τιμές (% CV) C_{max} και $AUC_{0-\infty}$ του tenofovir ήταν 223 (34,8%) ng/ml και 2.050 (50,8%) ng•h/ml αντίστοιχα, σε φυσιολογικά άτομα σε σύγκριση με τις τιμές 289 (46,0%) ng/ml και 2.310 (43,5%) ng•h/ml σε άτομα με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία και 305 (24,8%) ng/ml και 2.740 (44,0%) ng•h/ml σε άτομα με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας B ή/και ηπατίτιδας C

Γενικά, η φαρμακοκινητική της emtricitabine σε ασθενείς με HBV λοίμωξη ήταν παρόμοια με αυτή σε υγιή άτομα και σε ασθενείς με HIV λοίμωξη.

Η πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση υπέδειξε ότι η συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας B ή/και C δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση στη ριλπιβιρίνη.

Αλλαγή από αγωγή με βάση την εφαιβιρένζη

Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας από τη μελέτη GS-US-264-0111 (βλ. παράγραφο 5.1) υποδεικνύουν ότι η σύντομη περίοδος χαμηλότερης έκθεσης στη ριλπιβιρίνη δεν επηρεάζει την αντικτική αποτελεσματικότητα του Eviplera. Λόγω της μείωσης στα επίπεδα της εφαιβιρένζης στο πλάσμα, η επαγωγική δράση μειώθηκε και οι συγκεντρώσεις της ριλπιβιρίνης άρχισαν να κανονικοποιούνται. Κατά τη διάρκεια της χρονικής περιόδου της μείωσης των επιπέδων εφαιβιρένζης στο πλάσμα και της αύξησης των επιπέδων ριλπιβιρίνης στο πλάσμα μετά την αλλαγή, κανένας από τους ασθενείς δεν είχε επίπεδα εφαιβιρένζης ή ριλπιβιρίνης κάτω από τα αντίστοιχα επίπεδα IC_{90} επίπεδα ταυτόχρονα. Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης μετά την αλλαγή από μια αγωγή που περιέχει εφαιβιρένζη.

Κύηση και διάστημα μετά τον τοκετό

Μετά τη λήψη ριλπιβιρίνης 25 mg μία φορά ημερησίως ως μέρος μίας αντιρετροϊκής αγωγής, η συνολική έκθεση στη ριλπιβιρίνη ήταν χαμηλότερη κατά τη διάρκεια της κύησης (παρόμοια για το 2^ο και το 3^ο τρίμηνο) σε σύγκριση με το διάστημα μετά τον τοκετό. Η μείωση στην έκθεση στο αδέσμευτο ελεύθερο κλάσμα της ριλπιβιρίνης (δηλ., το ενεργό) κατά τη διάρκεια της κύησης σε σύγκριση με το διάστημα μετά τον τοκετό ήταν λιγότερο εκσεσημασμένη σε σχέση με τη συνολική έκθεση της ριλπιβιρίνης.

Σε γυναίκες που έλαβαν ριλπιβιρίνη 25 mg μία φορά ημερησίως κατά τη διάρκεια του 2^{ου} τριμήνου της κύησης, οι μέσες ενδο-ατομικές τιμές για τις συνολικές τιμές των C_{max} , AUC_{24h} και C_{min} της ριλπιβιρίνης ήταν 21%, 29% και 35% χαμηλότερες, αντίστοιχα, σε σύγκριση με το διάστημα μετά τον τοκετό. Κατά τη διάρκεια του 3^{ου} τριμήνου της κύησης, οι τιμές των C_{max} , AUC_{24h} και C_{min} ήταν 20%, 31% και 42% χαμηλότερες, αντίστοιχα, σε σύγκριση με το διάστημα μετά τον τοκετό.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα σχετικά με την emtricitabine δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας

επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης και τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και ανάπτυξη.

Τα μη κλινικά δεδομένα σχετικά με την υδροχλωρική ριλπιβιρίνη δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, διάθεσης του φαρμάκου, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης και τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και ανάπτυξη. Ηπατική τοξικότητα σχετιζόμενη με την επαγωγή ηπατικών ενζύμων παρατηρήθηκε σε τρωκτικά. Σε σκύλους παρατηρήθηκαν επιδράσεις παρόμοιες με χολόσταση.

Μελέτες καρκινογόνου δράσης με τη ριλπιβιρίνη σε ποντικούς και αρουραίους αποκάλυψαν ογκογόνο δυναμικό ειδικό για τα συγκεκριμένα είδη, αλλά θεωρούνται ότι δεν είναι σημαντικές για τον άνθρωπο.

Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν ότι η ριλπιβιρίνη διαπερνά τον πλακούντα σε περιορισμένο βαθμό. Δεν είναι γνωστό εάν συμβαίνει μεταφορά της ριλπιβιρίνης μέσω του πλακούντα στις έγκυες γυναίκες. Δεν παρατηρήθηκε τερατογόνος δράση με τη ριλπιβιρίνη σε αρουραίους και κουνέλια.

Τα μη κλινικά δεδομένα σχετικά με το tenofovir disoproxil δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης και τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και ανάπτυξη. Τα ευρήματα που παρατηρήθηκαν στις μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε αρουραίους, σε σκύλους και σε πιθήκους σε επίπεδα έκθεσης μεγαλύτερα από ή ίσα με τα κλινικά επίπεδα έκθεσης και με ενδεχόμενη σχέση με την κλινική χρήση, συμπεριλάμβαναν νεφρικές και οστικές μεταβολές και μια ελάττωση στη συγκέντρωση φωσφόρου ορού. Η οστική τοξικότητα διαγνώστηκε ως οστεομαλακία (πίθηκοι) και ελάττωση της ΟΠ (αρουραίοι και σκύλοι).

Μελέτες γονοτοξικότητας και τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων διάρκειας ενός μηνός ή λιγότερο με το συνδυασμό emtricitabine και tenofovir disoproxil δεν έδειξαν επιδείνωση των τοξικολογικών επιδράσεων, σε σύγκριση με μελέτες με τα ξεχωριστά συστατικά.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Καρμελλόζη νατρίουχος διασταυρούμενη
Μονοϋδρική λακτόζη
Στεατικό μαγνήσιο
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Πολυσορβικό 20
Ποβιδόνη
Προζελατινοποιημένο άμυλο αραβοσίτου

Επικάλυψη με υμένιο

Υπρομελλόζη
Indigo carmine aluminium lake
Μονοϋδρική λακτόζη
Πολυαιθυλενογλυκόλη
Ερυθρό οξείδιο του σιδήρου
Sunset yellow aluminium lake (E110)
Διοξείδιο του τιτανίου
Τριακετίνη

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία, για να προστατεύεται από την υγρασία. Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιάλη από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE), με ειδικό πάμα ασφαλείας για παιδιά φτιαγμένο από πολυπροπυλένιο, που περιέχει 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, με αποξηραντική γέλη πυριτικού οξέος.

Οι παρακάτω συσκευασίες είναι διαθέσιμες: Κουτιά που περιέχουν 1 φιάλη με 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και κουτιά που περιέχουν 90 (3 φιάλες των 30) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ιρλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/737/001
EU/1/11/737/002

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 28 Νοεμβρίου 2011
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 22 Ιουλίου 2016

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Ιρλανδία

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΕΙΜΕΝΟ ΚΟΥΤΙΟΥ ΚΑΙ ΕΤΙΚΕΤΑΣ ΦΙΑΛΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Enviplera 200 mg/25 mg/245 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
emtricitabine/ριλπιβιρίνη/tenofovir disoproxil

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 200 mg emtricitabine, 25 mg ριλπιβιρίνη (ως υδροχλωρική) και 245 mg tenofovir disoproxil (ως fumarate).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει μονοϋδρική λακτόζη και sunset yellow aluminium lake (E110), βλέπε φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
90 (3 φιάλες των 30) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία, για να προστατεύεται από την υγρασία. Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/737/001 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

EU/1/11/737/002 90 (3 φιάλες των 30) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Enviplera [Εξωτερική συσκευασία μόνο]

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.
[Εξωτερική συσκευασία μόνο]

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC {αριθμός}

SN {αριθμός}

NN {αριθμός}

[εξωτερική συσκευασία μόνο]

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Eviplera 200 mg/25 mg/245 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
emtricitabine/ριλπιβιρίνη/tenofovir disoproxil

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Eviplera και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Eviplera
3. Πώς να πάρετε το Eviplera
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Eviplera
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Eviplera και ποια είναι η χρήση του

Το Eviplera περιέχει τρεις δραστικές ουσίες που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον Ιό Ανθρώπινης Ανοσοανεπάρκειας (HIV):

- Emtricitabine, ένας νουκλεοσιδικός αναστολέας της ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTI).
- Ριλπιβιρίνη, ένας μη νουκλεοσιδικός αναστολέας της ανάστροφης μεταγραφάσης (NNRTI).
- Tenofovir disoproxil, ένας νουκλεοτιδικός αναστολέας της ανάστροφης μεταγραφάσης (NtRTI).

Καθεμία από αυτές τις δραστικές ουσίες, επίσης γνωστές και ως αντιρετροϊκά φάρμακα, λειτουργεί παρεμβαίνοντας σε ένα ένζυμο (μια πρωτεΐνη που ονομάζεται «ανάστροφη μεταγραφάση») το οποίο είναι ουσιώδες για τον πολλαπλασιασμό του ιού.

Το Eviplera μειώνει την ποσότητα του HIV στο σώμα σας. Αυτό θα βελτιώσει το ανοσοποιητικό σας σύστημα και μειώνει τον κίνδυνο ανάπτυξης παθήσεων που συνδέονται με την HIV λοίμωξη.

Το Eviplera είναι αγωγή για την λοίμωξη από τον Ιό Ανθρώπινης Ανοσοανεπάρκειας (HIV) σε ενήλικες ηλικίας 18 ετών και άνω.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Eviplera

Μην πάρετε το Eviplera

- Σε περίπτωση αλλεργίας στην emtricitabine, στη ριλπιβιρίνη, στο tenofovir disoproxil ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6 αυτού του φύλλου).

→ Αν αυτό ισχύει για σας, ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας.

- **Εάν παίρνετε επί του παρόντος οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα**
 - **καρβαμαζεπίνη, οξκαρβαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη και φαινυτοΐνη** (φάρμακα για τη θεραπεία της επιληψίας και την πρόληψη των επιληπτικών κρίσεων)
 - **ριφαμπικίνη και ριφαπεντίνη** (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ορισμένων βακτηριακών λοιμώξεων, όπως φυματίωση)
 - **ομεπραζόλη, λανσοπραζόλη, ραμπεπραζόλη, παντοπραζόλη και εσομεπραζόλη** (αναστολείς της αντλίας πρωτονίων, τα οποία είναι φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την πρόληψη και θεραπεία ελκών του στομάχου, αισθήματος καύσου, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση)
 - **δεξαμεθαζόνη** (ένα κορτικοστεροειδές που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία φλεγμονής και την καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος) όταν λαμβάνεται από το στόμα ή με ένεση (με την εξαίρεση της θεραπείας με εφάπαξ δόση)
 - **προϊόντα που περιέχουν St. John's wort (*Hypericum perforatum*)** (ένα προϊόν βοτάνων που χρησιμοποιείται για την κατάθλιψη και το άγχος)

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Πρέπει να βρίσκεστε υπό τη φροντίδα του γιατρού σας για όσο χρονικό διάστημα παίρνετε το Eviplera.

- Αυτό το φάρμακο δεν θεραπεύει την HIV λοίμωξη. Ενώσω παίρνετε το Eviplera είναι ακόμα δυνατό να αναπτύξετε λοιμώξεις ή άλλες νόσους που σχετίζονται με την HIV λοίμωξη.
- **Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν είχατε νεφροπάθεια** ή αν οι εξετάσεις σας έδειξαν ότι έχετε νεφρικό πρόβλημα. Το Eviplera ενδέχεται να επηρεάσει τους νεφρούς σας. Πριν από την αγωγή και κατά τη διάρκεια αυτής, ο γιατρός σας θα σας ζητήσει ενδεχομένως ορισμένες εξετάσεις αίματος για να μετρήσει τη λειτουργία των νεφρών. Το Eviplera δεν συνιστάται εάν έχετε μέτρια έως σοβαρή νεφροπάθεια.

Το Eviplera δεν χορηγείται συνήθως, όταν ήδη λαμβάνετε φάρμακα που ενδέχεται να βλάψουν τους νεφρούς σας (βλ. *Άλλα φάρμακα και Eviplera*). Αν παρ' όλα αυτά η χορήγησή του κριθεί απαραίτητη, ο γιατρός σας θα παρακολουθεί τη νεφρική σας λειτουργία σε εβδομαδιαία βάση.

- Ενημερώστε τον γιατρό σας αν υποφέρετε από οστεοπόρωση, έχετε ιστορικό καταγμάτων των οστών ή έχετε προβλήματα με τα οστά σας.
- **Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε ιστορικό ηπατικής νόσου, συμπεριλαμβανομένης της ηπατίτιδας.** Ασθενείς με HIV και ηπατική νόσο (συμπεριλαμβανομένης της χρόνιας ηπατίτιδας B ή C), οι οποίοι λαμβάνουν θεραπεία με αντιρετροϊκά φάρμακα παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών και δυνητικά θανατηφόρων ηπατικών επιπλοκών. Εάν έχετε ηπατίτιδα B, ο γιατρός σας θα εξετάσει προσεκτικά το θεραπευτικό σχήμα που είναι καλύτερο για εσάς. Δύο από τις δραστικές ουσίες του Eviplera (το tenofovir disoproxil και η emtricitabine) παρουσιάζουν κάποια δράση κατά του ιού της ηπατίτιδας B. Εάν έχετε ιστορικό ηπατικής νόσου ή χρόνια λοίμωξη από ηπατίτιδα B, ο γιατρός σας ενδέχεται να σας κάνει εξετάσεις αίματος για να παρακολουθεί την ηπατική λειτουργία.

Εάν έχετε λοίμωξη από ηπατίτιδα B, τα ηπατικά προβλήματα ενδέχεται να επιδεινωθούν αφού σταματήσετε να παίρνετε το Eviplera. Είναι σημαντικό να μην σταματήσετε να παίρνετε το Eviplera χωρίς να μιλήσετε στον γιατρό σας: βλ. παράγραφο 3, *Μην σταματήσετε να παίρνετε το Eviplera*.

- **Ενημερώστε το γιατρό σας αμέσως και σταματήστε να παίρνετε το Eviplera εάν αναπτύξετε δερματικό εξάνθημα με τα ακόλουθα συμπτώματα: πυρετό, φουσαλίδες, ερυθρότητα στα μάτια σας και οίδημα του προσώπου, του στόματος ή του σώματός σας.** Αυτό μπορεί να γίνει σοβαρό ή δυνητικά απειλητικό για τη ζωή.

- **Ενημερώστε το γιατρό σας εάν είστε άνω των 65 ετών.** Δεν έχουν μελετηθεί αρκετοί ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών. Εάν είστε άνω των 65 ετών και σας συνταγογραφηθεί το Eviplera, ο γιατρός σας θα σας παρακολουθεί προσεκτικά.

Ενώσω παίρνετε το Eviplera

Αφού ξεκινήσετε να παίρνετε το Eviplera, να προσέχετε για:

- οποιαδήποτε σημεία φλεγμονής ή λοίμωξης
- προβλήματα στα οστά (που εκδηλώνονται ως επίμονος ή επιδεινούμενος πόνος στα οστά και καταλήγουν μερικές φορές σε κατάγματα) μπορεί να εμφανιστούν εξαιτίας της βλάβης στα κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων (βλ. παράγραφο 4, *Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες*). Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε πόνο στα οστά ή κατάγματα.

Το tenofovir disoproxil (ένα συστατικό του Eviplera) μπορεί επίσης να προκαλέσει απώλεια οστικής πυκνότητας. Γενικά, υπάρχουν αβεβαιότητες σχετικά με τις επιδράσεις του tenofovir disoproxil στη μακροπρόθεσμη υγεία των οστών και τον μελλοντικό κίνδυνο καταγμάτων σε ενήλικες ασθενείς.

➔ **Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από αυτά τα συμπτώματα, ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας.**

Παιδιά και έφηβοι

Μην δώσετε αυτό το φάρμακο σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και Eviplera

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Αυτό συμπεριλαμβάνει φάρμακα και φυτικά φάρμακα που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή.

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα:

- **Οποιαδήποτε άλλα φάρμακα που περιέχουν:**
 - emtricitabine
 - ριλιβιρίνη
 - tenofovir disoproxil
 - tenofovir alafenamide
 - οποιαδήποτε άλλα αντιικά φάρμακα που περιέχουν λαμβουδίνη ή adefovir dipivoxil

Το Eviplera μπορεί να αλληλεπιδράσει με άλλα φάρμακα. Ως αποτέλεσμα, οι ποσότητες του Eviplera ή άλλων φαρμάκων στο αίμα σας μπορεί να επηρεαστούν. Αυτό μπορεί να κάνει τα φάρμακα να σταματήσουν να λειτουργούν σωστά ή μπορεί να επιδεινώσει οποιεσδήποτε ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε ορισμένες περιπτώσεις, ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να αναπροσαρμόσει τη δόση σας ή να ελέγξει τα επίπεδα στο αίμα σας.

- **Φάρμακα που μπορεί να βλάψουν τους νεφρούς σας, όπως για παράδειγμα:**
 - αμινογλυκοσίδες (όπως στρεπτομυκίνη, νεομυκίνη και γενταμυκίνη), βανκομυκίνη (για βακτηριακές λοιμώξεις)
 - φוסκαρνέτη, γανσικλοβίρη, cidofovir (για ιογενείς λοιμώξεις)
 - αμφοτερικίνη B, πενταμιδίνη (για μυκητιασικές λοιμώξεις)
 - ιντερλευκίνη-2, που ονομάζεται επίσης και αλδεσλευκίνη (για τη θεραπεία του καρκίνου)
 - μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ, για την ανακούφιση πόνων των οστών ή μυϊκών πόνων)

- **Φάρμακα που περιέχουν διδανασίνη (κατά της HIV λοίμωξης):** Η λήψη του Eviplera μαζί με άλλα αντιικά φάρμακα που περιέχουν διδανασίνη, μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα της διδανασίνης στο αίμα σας και ενδέχεται να μειώσει τον αριθμό των CD4+ κυττάρων. Φλεγμονή του παγκρέατος και γαλακτική οξέωση (περίσσεια γαλακτικού οξέος στο αίμα), η οποία ενίοτε προκάλεσε το θάνατο, έχουν σπανίως αναφερθεί όταν συγχρησιμοποιούνται φάρμακα που περιέχουν tenofovir disoproxil και διδανασίνη. Ο γιατρός σας θα κρίνει με προσοχή, εάν θα σας χορηγήσει αγωγή με άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της HIV λοίμωξης (βλ. *Άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την HIV λοίμωξη*).
 - **Άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την HIV λοίμωξη:** Μη νουκλεοσιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NNRTIs). Το Eviplera περιέχει έναν NNRTI (ριλπιβιρίνη) και έτσι το Eviplera δεν πρέπει να συνδυάζεται με άλλα φάρμακα αυτού του τύπου. Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας ένα διαφορετικό φάρμακο εάν απαιτείται.
 - **ΡΙφαμπουτίνη,** ένα φάρμακο για τη θεραπεία ορισμένων βακτηριακών λοιμώξεων. Αυτό το φάρμακο μπορεί να μειώσει την ποσότητα της ριλπιβιρίνης (ένα συστατικό του Eviplera) στο αίμα σας. Ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να σας δώσει μια πρόσθετη δόση ριλπιβιρίνης για τη θεραπεία της HIV λοίμωξής σας (βλ. παράγραφο 3, *Πώς να πάρετε το Eviplera*).
 - **Αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων** συμπεριλαμβανομένης της φυματίωσης, που περιέχουν:
 - κλαριθρομυκίνη
 - ερυθρομυκίνη
 Αυτά τα φάρμακα μπορούν να αυξήσουν την ποσότητα της ριλπιβιρίνης (ένα συστατικό του Eviplera) στο αίμα σας. Ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να αλλάξει τη δόση του αντιβιοτικού ή να σας δώσει ένα διαφορετικό αντιβιοτικό.
 - **Φάρμακα για έλκη του στομάχου, αίσθημα καύσου ή γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση** όπως:
 - αντιόξινα (υδροξείδιο του αργιλίου/μαγνησίου ή ανθρακικό ασβέστιο)
 - H₂-ανταγωνιστές (φαμοτιδίνη, σιμετιδίνη, νιζατιδίνη ή ρανιτιδίνη)
 Αυτά τα φάρμακα μπορούν να μειώσουν την ποσότητα της ριλπιβιρίνης (ένα συστατικό του Eviplera) στο αίμα σας. Εάν παίρνετε ένα από αυτά τα φάρμακα, ο γιατρός είτε θα σας δώσει ένα διαφορετικό φάρμακο για έλκη του στομάχου, αίσθημα καύσου ή γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση είτε θα σας συστήσει πώς και πότε να παίρνετε το συγκεκριμένο φάρμακο.
 - **Εάν παίρνετε ένα αντιόξινο** (όπως φάρμακα που περιέχουν μαγνήσιο ή κάλιο), πάρτε το τουλάχιστον 2 ώρες πριν ή τουλάχιστον 4 ώρες μετά το Eviplera (βλ. παράγραφο 3, *Πώς να πάρετε το Eviplera*).
 - **Εάν παίρνετε έναν H₂-ανταγωνιστή** (που χρησιμοποιείται επίσης για τη θεραπεία νόσου που σχετίζεται με στομαχικά οξέα ή γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση), πάρτε τον τουλάχιστον 12 ώρες πριν ή τουλάχιστον 4 ώρες μετά το Eviplera. Οι H₂-ανταγωνιστές μπορούν να λαμβάνονται μόνο μία φορά ημερησίως εάν παίρνετε Eviplera. Οι H₂-ανταγωνιστές δεν πρέπει να λαμβάνονται δύο φορές ημερησίως. Συζητήστε με το γιατρό σας για μια εναλλακτική αγωγή (βλ. παράγραφο 3, *Πώς να πάρετε το Eviplera*).
 - **Μεθαδόνη,** ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της εξάρτησης από οπιοειδή, καθώς ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να αλλάξει τη δόση της μεθαδόνης.
 - **Ετεξιλική δαβιγατράνη,** ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία καρδιακών παθήσεων, καθώς ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να παρακολουθεί τα επίπεδα αυτού του φαρμάκου στο αίμα σας.
- ➔ **Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από αυτά τα φάρμακα.** Μη σταματήσετε τη θεραπεία σας χωρίς να επικοινωνήσετε με το γιατρό σας.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

- **Χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη** ενόσω παίρνετε το Eviplera.
- **Ενημερώστε το γιατρό σας αμέσως αν μείνετε έγκυος ή εάν σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος.** Έγκυες γυναίκες πρέπει να συζητούν τη χρήση του Eviplera με τον γιατρό τους. Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας τα ενδεχόμενα οφέλη καθώς και τους κινδύνους της θεραπείας με το Eviplera για σας και το παιδί σας.
- **Εάν έχετε λάβει το Eviplera κατά τη διάρκεια της κύησης σας,** ο γιατρός σας μπορεί να ζητήσει να κάνετε τακτικές εξετάσεις αίματος και άλλους διαγνωστικούς ελέγχους προκειμένου να παρακολουθεί την ανάπτυξη του παιδιού σας. Σε παιδιά των οποίων οι μητέρες έλαβαν NRTIs κατά τη διάρκεια της κύησης, το όφελος της προστασίας από τον HIV υπερείχε του κινδύνου ενδεχόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών.

Μη θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Eviplera. Αυτό απαιτείται διότι οι δραστικές ουσίες του φαρμάκου αυτού απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα.

Ο θηλασμός δεν συνιστάται σε γυναίκες που ζουν με τον ιό HIV, καθώς η λοίμωξη από τον ιό HIV μπορεί να μεταδοθεί στο βρέφος μέσω του μητρικού γάλακτος.

Εάν θηλάζετε ή εάν σκέπτεστε να θηλάσετε, θα πρέπει να το **συζητήσετε με τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν.**

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Μην οδηγείτε ή χειρίζεστε μηχανήματα εάν αισθάνεστε κούραση, υπνηλία ή ζάλη αφού πάρετε το φάρμακό σας.

Το Eviplera περιέχει λακτόζη, sunset yellow aluminium lake (E110) και νάτριο

- Αν σας έχει πει ο γιατρός σας ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν λάβετε το φάρμακο αυτό.
- **Ενημερώστε το γιατρό σας εάν έχετε αλλεργία στο sunset yellow aluminium lake (E110).** Το Eviplera περιέχει sunset yellow aluminium lake, που ονομάζεται επίσης «E110», το οποίο μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις.
- Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το Eviplera

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Η συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο λαμβανόμενο καθημερινά από το στόμα. Το δισκίο πρέπει να λαμβάνεται μαζί με την τροφή. Αυτό είναι σημαντικό προκειμένου να επιτύχετε τα σωστά επίπεδα της δραστικής ουσίας στο σώμα σας. Ένα θρεπτικό ποτό από μόνο του δεν αντικαθιστά την τροφή.

Καταπίνετε το δισκίο ολόκληρο με νερό.

Μη μασάτε, σπάζετε ή χωρίζετε το δισκίο – εάν το κάνετε αυτό, θα μπορούσε να επηρεαστεί ο τρόπος με τον οποίο το φάρμακο απελευθερώνεται μέσα στο σώμα σας.

Αν ο γιατρός σας αποφασίσει να διακόψει τη λήψη ενός από τα συστατικά του Eviplera ή να αλλάξει τη δόση του Eviplera μπορεί να σας χορηγηθούν σκευάσματα emtricitabine, ριλπιβιρίνης ή/και tenofovir disoproxil μεμονωμένα ή με άλλα φάρμακα για τη θεραπεία της HIV λοίμωξης.

Εάν παίρνετε ένα αντιόξινο, όπως φάρμακα που περιέχουν μαγνήσιο ή κάλιο. Πάρτε το τουλάχιστον 2 ώρες πριν ή τουλάχιστον 4 ώρες μετά το Eviplera.

Εάν παίρνετε έναν H₂-ανταγωνιστή, όπως φαμοτιδίνη, σιμετιδίνη, νιζατιδίνη ή ρανιτιδίνη. Πάρτε τον τουλάχιστον 12 ώρες πριν ή τουλάχιστον 4 ώρες μετά το Eviplera. Οι H₂-ανταγωνιστές μπορούν να λαμβάνονται μόνο μία φορά ημερησίως εάν παίρνετε το Eviplera. Οι H₂-ανταγωνιστές δεν πρέπει να λαμβάνονται δύο φορές ημερησίως. Συζητήστε με το γιατρό σας σχετικά με μια εναλλακτική αγωγή.

Εάν παίρνετε ριφαμπουτίνη. Ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να σας δώσει μια πρόσθετη δόση ριλπιβιρίνης. Παίρνετε το δισκίο ριλπιβιρίνης ταυτόχρονα με τη λήψη του Eviplera. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Eviplera από την κανονική

Εάν πάρετε κατά λάθος μεγαλύτερη δόση Eviplera από τη συνιστώμενη, μπορεί να διατρέχετε αυξημένο κίνδυνο να παρουσιάσετε πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες με αυτό το φάρμακο (βλ. παράγραφο 4, *Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες*).

Συμβουλευτείτε αμέσως το γιατρό σας ή το πλησιέστερο τμήμα επειγόντων περιστατικών. Να κρατάτε τη φιάλη με τα δισκία μαζί σας, έτσι ώστε να μπορείτε εύκολα να περιγράψετε τι έχετε πάρει.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Eviplera

Είναι σημαντικό να μην παραλείψετε δόση Eviplera.

Εάν παραλείψετε κάποια δόση:

- **Εάν το παρατηρήσετε εντός 12 ωρών** από την ώρα που συνήθως παίρνετε το Eviplera, πρέπει να πάρετε το δισκίο όσο το δυνατό γρηγορότερα. Να παίρνετε πάντοτε το δισκίο μαζί με την τροφή. Στη συνέχεια πάρτε την επόμενη προγραμματισμένη δόση όπως συνήθως.
- **Εάν το παρατηρήσετε μετά από 12 ώρες ή περισσότερο** από την ώρα που συνήθως παίρνετε το Eviplera, τότε μην πάρετε τη δόση που παραλείψατε. Περιμένετε και πάρτε την επόμενη δόση, μαζί με την τροφή, στη συνηθισμένη της ώρα.

Αν κάνετε εμετό μέσα σε 4 ώρες από τη λήψη του Eviplera, πάρτε ένα άλλο δισκίο μαζί με την τροφή. **Αν κάνετε εμετό αφού έχουν περάσει 4 ώρες από τη λήψη του Eviplera**, δεν χρειάζεται να πάρετε άλλο δισκίο μέχρι το επόμενο τακτικά προγραμματισμένο δισκίο σας.

Μην σταματήσετε να παίρνετε το Eviplera

Μην σταματήσετε να παίρνετε το Eviplera χωρίς να ενημερώσετε το γιατρό σας. Η διακοπή του Eviplera μπορεί να επηρεάσει σοβαρά την ανταπόκρισή σας σε μελλοντική θεραπεία. Εάν το Eviplera διακοπεί για οποιονδήποτε λόγο, μιλήστε με το γιατρό σας πριν αρχίσετε να παίρνετε ξανά τα δισκία Eviplera. Ο γιατρός σας μπορεί να εξετάσει το να σας χορηγήσει τα συστατικά του Eviplera ξεχωριστά εάν έχετε προβλήματα ή χρειάζεστε αναπροσαρμογή της δόσης σας.

Όταν το απόθεμά σας του Eviplera αρχίζει να εξαντλείται, προμηθευθείτε επιπλέον φάρμακο από το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας. Αυτό είναι πολύ σημαντικό διότι η ποσότητα του ιού μπορεί να αρχίσει να αυξάνεται εάν το φάρμακο διακοπεί ακόμα και για μικρό χρονικό διάστημα. Ο ιός μπορεί τότε να γίνει δυσκολότερο να αντιμετωπιστεί.

Εάν έχετε HIV λοίμωξη και ηπατίτιδα Β, είναι πολύ σημαντικό να μη διακόψετε τη θεραπεία με το Eviplera χωρίς να ενημερώσετε το γιατρό σας. Υπήρξαν περιπτώσεις κατά τις οποίες οι εξετάσεις

αίματος ή η συμπτωματολογία έδειξαν επιδείνωση της ηπατίτιδας σε ασθενείς που διέκοψαν τη λήψη της emtricitabine ή του tenofovir disoproxil (δύο από τις τρεις δραστικές ουσίες του Eviplera). Εάν το Eviplera διακοπεί, ο γιατρός σας μπορεί να σας συστήσει να συνεχίσετε τη θεραπεία για την ηπατίτιδα Β. Ενδέχεται να χρειαστεί να κάνετε εξετάσεις αίματος για τον έλεγχο της ηπατικής σας λειτουργίας για 4 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Σε ασθενείς με προχωρημένη ηπατική νόσο ή κίρρωση, δεν συνιστάται η διακοπή της αγωγής, καθώς ενδέχεται να έχει ως αποτέλεσμα την επιδείνωση της ηπατίτιδής σας, η οποία μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή.

→ **Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας** εάν παρατηρήσετε νέα ή ασυνήθιστα συμπτώματα μετά τη διακοπή της αγωγής, ιδίως συμπτώματα που πιστεύετε ότι σχετίζονται με την ηπατίτιδα Β.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες: ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας

- **Γαλακτική οξέωση** (περίσσεια γαλακτικού οξέος στο αίμα) είναι μια σπάνια αλλά δυνητικά απειλητική για τη ζωή επίδραση ορισμένων φαρμάκων κατά του HIV. Η γαλακτική οξέωση εμφανίζεται συχνότερα στις γυναίκες – ειδικά εάν είναι υπέρβαρες, καθώς και σε άτομα με ηπατική πάθηση. Τα ακόλουθα μπορεί να αποτελούν σημεία γαλακτικής οξέωσης:
 - Βαθιά, ταχεία αναπνοή
 - Κόπωση ή υπνηλία
 - Αίσθημα αδιαθεσίας (*ναυτία*), αδιαθεσία (*έμετος*)
 - Στομαχικός πόνος

→ **Εάν νομίζετε ότι μπορεί να έχετε γαλακτική οξέωση, ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας.**

Οποιαδήποτε σημεία φλεγμονής ή λοίμωξης. Σε ορισμένους ασθενείς με προχωρημένη HIV λοίμωξη (AIDS) και ιστορικό ευκαιριακών λοιμώξεων (λοιμώξεις που εμφανίζονται σε άτομα με αδύναμο ανοσοποιητικό σύστημα), σημεία και συμπτώματα φλεγμονής από προηγούμενες λοιμώξεις μπορεί να εμφανιστούν λίγο μετά την έναρξη της θεραπείας κατά του HIV. Πιστεύεται ότι αυτά τα συμπτώματα οφείλονται σε μια βελτίωση στην ανοσολογική απάντηση του σώματος, η οποία επιτρέπει στο σώμα να καταπολεμήσει λοιμώξεις που μπορεί να ήταν παρούσες χωρίς έκδηλα συμπτώματα.

Εκτός από τις ευκαιριακές λοιμώξεις, αυτοάνοσες διαταραχές (μία κατάσταση που εμφανίζεται όταν το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται σε υγιή ιστό του σώματος) μπορεί επίσης να εμφανιστούν μετά την έναρξη λήψης φαρμάκων για τη θεραπεία της HIV λοίμωξης. Αυτοάνοσες διαταραχές μπορεί να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης ή άλλα συμπτώματα, όπως μυϊκή αδυναμία, αδυναμία που αρχίζει στα χέρια και τα πόδια και κινείται επάνω προς τον κορμό του σώματος, αίσθημα παλμών, τρόμο ή υπερκινητικότητα, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό σας αμέσως για να σας συμβουλευθεί για την απαραίτητη αγωγή.

→ **Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε συμπτώματα φλεγμονής ή λοίμωξης, ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας.**

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

(μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 σε κάθε 10 άτομα)

- Διάρροια, αδιαθεσία (έμετος), αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία)
- Δυσκολία στον ύπνο (αϋπνία)
- Ζάλη, κεφαλαλγία
- Εξάνθημα
- Αίσθημα αδυναμίας

Οι εξετάσεις μπορεί επίσης να δείξουν:

- Μειώσεις στα επίπεδα φωσφόρου στο αίμα
- Αυξημένα επίπεδα κινάσης της κρεατίνης στο αίμα που μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα μυϊκό πόνο και αδυναμία
- Αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης ή/και παγκρεατικής αμυλάσης στο αίμα
- Αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων στο αίμα

→ Εάν οποιαδήποτε από τις ανεπιθύμητες ενέργειες γίνει σοβαρή, ενημερώστε το γιατρό σας.

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

(μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 σε κάθε 10 άτομα)

- Μειωμένη όρεξη
- Κατάθλιψη και καταθλιπτική διάθεση
- Κόπωση, αίσθημα νύστας (υπνηλία)
- Υπνηλία
- Πόνος, στομαχικός πόνος ή δυσφορία, αίσθημα διάτασης, ξηροστομία
- Μη φυσιολογικά όνειρα, διαταραχές του ύπνου
- Προβλήματα στην πέψη που έχουν ως αποτέλεσμα δυσφορία μετά από τα γεύματα, αέρια του στομάχου (μετεωρισμός)
- Εξανθήματα (συμπεριλαμβανομένων ερυθρών κηλίδων ή στιγμάτων μερικές φορές με δημιουργία φουσαλίδων και εξοίδηση του δέρματος) που μπορεί να είναι αλλεργικές αντιδράσεις, κνησμός, μεταβολές στο χρώμα του δέρματος συμπεριλαμβανομένης της μελάγχρωσης του δέρματος κατά πλάκες
- Άλλες αλλεργικές αντιδράσεις, π.χ. δύσπνοια, οίδημα ή τάση για λιποθυμία
- Απώλεια οστικής πυκνότητας

Οι εξετάσεις μπορεί επίσης να δείξουν:

- Χαμηλά επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων (η μείωση των λευκών αιμοσφαιρίων σας καθιστά πιο επιρρεπείς στις λοιμώξεις)
- Χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων (ένας τύπος αιμοσφαίριου που εμπλέκεται στην πήξη του αίματος)
- Μείωση της αιμοσφαιρίνης στο αίμα σας (χαμηλά επίπεδα ερυθρών αιμοσφαιρίων)
- Αυξημένα επίπεδα λιπαρών οξέων (τριγλυκεριδίων), χολής ή σακχάρου στο αίμα
- Προβλήματα στο πάγκρεας

→ Εάν οποιαδήποτε από τις ανεπιθύμητες ενέργειες γίνει σοβαρή, ενημερώστε το γιατρό σας.

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

(μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 σε κάθε 100 άτομα)

- Αναιμία (χαμηλά επίπεδα ερυθρών αιμοσφαιρίων στο αίμα)
- Πόνος στην κοιλιά λόγω φλεγμονής του παγκρέατος
- Μυϊκή βλάβη, μυϊκός πόνος ή μυϊκή αδυναμία
- Οίδημα προσώπου, χειλέων, γλώσσας ή λαιμού
- Σημεία ή συμπτώματα φλεγμονής ή λοίμωξης
- Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις συμπεριλαμβανομένου εξανθήματος συνοδευόμενου από πυρετό, οίδημα και ηπατικά προβλήματα
- Βλάβη στα κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων

Οι εξετάσεις μπορεί επίσης να δείξουν:

- Μειώσεις στο κάλιο του αίματος
- Αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης στο αίμα
- Αλλαγές στα ούρα

→ Εάν οποιαδήποτε από τις ανεπιθύμητες ενέργειες γίνει σοβαρή, ενημερώστε το γιατρό σας.

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες

(μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 σε κάθε 1.000 άτομα)

- Γαλακτική οξέωση (βλ. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες: ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας)
- Πόνος στη μέση λόγω νεφρικών προβλημάτων, συμπεριλαμβανομένης νεφρικής ανεπάρκειας. Ο γιατρός σας μπορεί να ζητήσει εξετάσεις αίματος για να διαπιστώσει εάν οι νεφροί σας λειτουργούν κανονικά.
- Λιπώδες ήπαρ
- Κιτρίνισμα του δέρματος ή των ματιών, κνησμός ή πόνος στην κοιλιά λόγω φλεγμονής του ήπατος
- Φλεγμονή του νεφρού, συχνουρία και αίσθημα δίψας
- Μαλάκυνση οστών (που συνοδεύεται από πόνο στα οστά και καταλήγει μερικές φορές σε κατάγματα)

Εξαιτίας της βλάβης στα κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων μπορεί να παρουσιαστεί μυϊκή βλάβη, μαλάκυνση των οστών (που συνοδεύεται από πόνο στα οστά και καταλήγει μερικές φορές σε κατάγματα), μυϊκός πόνος, μυϊκή αδυναμία και μειώσεις στο κάλιο ή το φώσφορο του αίματος.

→ Εάν οποιαδήποτε από τις ανεπιθύμητες ενέργειες γίνει σοβαρή, ενημερώστε το γιατρό σας.

Άλλες ενέργειες που ενδέχεται να διαπιστωθούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας του HIV

Η συχνότητα των ακόλουθων ανεπιθύμητων ενεργειών είναι μη γνωστή (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

- **Προβλήματα με τα οστά.** Ορισμένοι ασθενείς που παίρνουν συνδυασμένα αντιρετροϊκά φάρμακα όπως το Eviplera μπορεί να αναπτύξουν μια πάθηση των οστών που ονομάζεται *οστεονέκρωση* (νέκρωση του οστίτη ιστού που προκαλείται από έλλειψη αιμάτωσης του οστού). Η μακροχρόνια λήψη φαρμάκου αυτού του τύπου, η λήψη κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση αλκοόλ, η ύπαρξη πολύ αδύναμου ανοσοποιητικού συστήματος και η παχυσαρκία μπορεί να είναι ορισμένοι από τους πολλούς παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση αυτής της πάθησης. Τα σημεία της οστεονέκρωσης είναι:
 - Δυσκαμψία της άρθρωσης
 - Ενοχλήσεις και πόνοι (ιδιαίτερα στο ισχίο, στο γόνατο και στον ώμο)
 - Δυσκολία στην κίνηση

→ Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα, ενημερώστε το γιατρό σας.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας του HIV, ενδέχεται να παρουσιαστεί αύξηση του σωματικού βάρους, καθώς και των επιπέδων λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Αυτό συνδέεται εν μέρει με την αποκατάσταση της υγείας και τον τρόπο ζωής και, στην περίπτωση των λιπιδίων στο αίμα, συνδέεται ορισμένες φορές με τα ίδια τα φάρμακα για την αντιμετώπιση του HIV. Ο γιατρός σας θα κάνει εξετάσεις για αυτές τις αλλαγές.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Eviplera

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στη φιάλη και στο κουτί μετά την {ΛΗΞΗ}. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία, για να προστατεύεται από την υγρασία. Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Eviplera

- **Οι δραστικές ουσίες είναι** η *emtricitabine*, η *ριλπιβιρίνη* και το *tenofovir disoproxil*. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Eviplera περιέχει 200 mg emtricitabine, 25 mg ριλπιβιρίνη (ως υδροχλωρική) και 245 mg tenofovir disoproxil (ως fumarate).
- **Τα άλλα συστατικά είναι:**
Πυρήνας δισκίου:
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, μονοϋδρική λακτόζη, ποβιδόνη, προζελατινοποιημένο άμυλο αραβοσίτου, πολυσορβικό 20, καρμελλόζη νατρίουχος διασταυρούμενη και στεατικό μαγνήσιο.
Επικάλυψη με υμένιο:
Υπρομελλόζη, indigo carmine aluminium lake, μονοϋδρική λακτόζη, πολυαιθυλενογλυκόλη, ερυθρό οξείδιο του σιδήρου, sunset yellow aluminium lake (E110), διοξείδιο του τιτανίου και τριακετίνη.

Εμφάνιση του Eviplera και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Eviplera είναι ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, μοβ-ροζ χρώματος και σχήμα καψακίου που φέρει στη μία του πλευρά χαραγμένη την ένδειξη «GSI» και καμία ένδειξη στην άλλη του πλευρά. Το Eviplera παρέχεται σε φιάλες των 30 δισκίων και σε συσκευασίες των 3 φιαλών, που η καθεμία περιέχει 30 δισκία. Κάθε φιάλη περιέχει αποξηραντική γέλη πυριτικού οξέος η οποία πρέπει να διατηρείται μέσα στη φιάλη για να βοηθά στην προστασία των δισκίων σας. Η αποξηραντική γέλη πυριτικού οξέος περιέχεται σε ξεχωριστό φακελλίσκο ή δοχείο και δεν πρέπει να καταπίνεται.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ιρλανδία

Παρασκευαστής

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Ιρλανδία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Lietuva

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

България

Gilead Sciences Ireland UC
Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Česká republika

Gilead Sciences s.r.o.
Tel: + 420 910 871 986

Magyarország

Gilead Sciences Ireland UC
Tel.: + 353 (0) 1 686 1888

Danmark

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Malta

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Deutschland

Gilead Sciences GmbH
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

Nederland

Gilead Sciences Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0) 20 718 36 98

Eesti

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Norge

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Ελλάδα

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

España

Gilead Sciences, S.L.
Tel: + 34 91 378 98 30

Polska

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 262 8702

France

Gilead Sciences
Tél : + 33 (0) 1 46 09 41 00

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

Hrvatska

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

România

Gilead Sciences (GSR) S.R.L.
Tel: + 40 31 631 18 00

Ireland

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: +353 (0) 214 825 999

Slovenija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ísland

Gilead Sciences Sweden AB
Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

Italia

Gilead Sciences S.r.l.
Tel: + 39 02 439201

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

Latvija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenská republika

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 232 121 210

Suomi/Finland

Gilead Sciences Sweden AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

United Kingdom (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις.

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ IV

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΟΡΩΝ ΑΔΕΙΑΣ(-ΩΝ) ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της PRAC σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για το emtricitabine/ριλπιβιρίνη/tenofovir disoproxil, τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC είναι τα εξής:

Ενόψει των διαθέσιμων δεδομένων σχετικά με τη μείωση της οστικής πυκνότητας από κλινικές δοκιμές, τη βιβλιογραφία, αυθόρμητες αναφορές και ενόψει ενός εύλογου μηχανισμού δράσης, η PRAC θεωρεί ότι μια αιτιώδης σχέση μεταξύ emtricitabine/ριλπιβιρίνης/tenofovir disoproxil και μείωσης της οστικής πυκνότητας αποτελεί τουλάχιστον μια εύλογη πιθανότητα. Η PRAC έκρινε επίσης ότι η τρέχουσα προειδοποίηση/προφύλαξη σχετικά με τις Επιδράσεις στα οστά πρέπει να ενισχυθεί περαιτέρω. Η PRAC συμπέρανε ότι οι πληροφορίες προϊόντος για τα προϊόντα που περιέχουν emtricitabine/ριλπιβιρίνη/tenofovir disoproxil πρέπει να τροποποιηθούν αναλόγως.

Αφού επανεξέτασε τη σύσταση της PRAC, η CHMP συμφωνεί με τα γενικά επιστημονικά πορίσματα της PRAC και τους λόγους διατύπωσης συστάσεων.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για το emtricitabine/ριλπιβιρίνη/tenofovir disoproxil, η CHMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) emtricitabine/ριλπιβιρίνη/tenofovir disoproxil παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CHMP εισηγείται την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας.