

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Eviplera 200 mg/25 mg/245 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 200 mg емтрицитабин (emtricitabine), 25 mg рилпивирин (rilpivirine) (като хидрохлорид) и 245 mg тенофовир дизопроксил (tenofovir disoproxil) (като фумарат).

Помощни вещества с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 277 mg лактоза монохидрат и 4 микрограма сънсет жълто алуминиев лак (E110).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Розово-лилава филмирана таблетка с форма на капсула с размери 19 mm x 8,5 mm, с вдлъбнато релефно означение „GSI“ от едната страна и гладка от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Eviplera е показан за лечение на възрастни, инфектирани с човешкия вирус на имунната недостатъчност тип 1 (HIV-1) без известни мутации, свързани с резистентност към класа на нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза (ННИОТ), тенофовир, емтрицитабин и с вирусно натоварване $\leq 100\,000$ HIV-1 РНК копия/ml (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.1).

Употребата на Eviplera трябва да се базира на генотипно изследване за резистентност и/или анамнестични данни за резистентност (вж. точки 4.4 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Eviplera трябва да се назначи от лекар с опит в лечението на HIV инфекции.

Дозировка

Възрастни

Препоръчителната доза Eviplera е една таблетка, приета перорално веднъж дневно. Eviplera трябва да се приема с храна (вж. точка 5.2).

Ако се налага прекратяване на терапията с една от съставките на Eviplera или промяна на дозите, емтрицитабин, рилпивирин хидрохлорид и тенофовир дизопроксил се предлагат като отделни лекарствени продукти. Моля, направете справка с Кратката характеристика на тези лекарствени продукти.

Ако пациент пропусне една доза Eviplera в рамките на 12 часа от обичайното време за приемането ѝ, той трябва да приеме Eviplera с храна възможно най-скоро и да продължи по

обичайната схема на прилагане. Ако пациент пропусне една доза Eviplera за повече от 12 часа, той не трябва да приема пропуснатата доза, а да продължи по обичайната схема на прилагане.

Ако пациент повърне в рамките на 4 часа след приема на Eviplera, трябва да се приеме друга таблетка Eviplera с храна. Ако пациент повърне след повече от 4 часа след приема на Eviplera, той не трябва да приема още една доза Eviplera до следващата редовно планирана доза.

Адаптиране на дозата

Когато Eviplera се прилага едновременно с рифабутин се препоръчва заедно с Eviplera да се приема допълнително една таблетка от 25 mg рилпивирин дневно през целия курс на едновременното приложение на рифабутин (вж. точка 4.5).

Специални популации

Старческа възраст

Eviplera не е проучван при пациенти над 65-годишна възраст. Eviplera трябва да се прилага внимателно при пациенти в старческа възраст (вж. точки 4.4 и 5.2).

Бъбречно увреждане

Лечението с Eviplera е довело до ранно, леко повишаване на средните нива на серумния креатинин, което остава стабилно във времето и се приема, че няма клинично значение (вж. точка 4.8).

Ограничените данни от клиничните проучвания са в подкрепа на еднократния дневен прием на Eviplera при пациенти с леко бъбречно увреждане (креатининов клирънс (CrCl) 50–80 ml/min). Дългосрочните данни за безопасност на съставките на Eviplera емтрицитабин и тенофовир дизопроксил, обаче, не са оценени при пациенти с леко бъбречно увреждане. Затова при пациенти с леко бъбречно увреждане Eviplera трябва да се прилага, само ако потенциалните ползи от лечението надвишават потенциалните рискове (вж. точки 4.4 и 5.2).

Eviplera не се препоръчва при пациенти с умерено или тежко бъбречно увреждане (CrCl < 50 ml/min). При пациенти с умерено или тежко бъбречно увреждане се налага адаптиране на дозовия интервал за емтрицитабин и тенофовир дизопроксил, което не може да се постигне с комбинираната таблетка (вж. точки 4.4 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Има ограничена информация относно употребата на Eviplera при пациенти с леко или умерено чернодробно увреждане (Child-Pugh-Turcotte (CPT) скор A или B). Не се налага адаптиране на дозата на Eviplera при пациенти с леко или умерено чернодробно увреждане. Eviplera трябва да се използва внимателно при пациенти с умерено чернодробно увреждане. Eviplera не е проучван при пациенти с тежко чернодробно увреждане (CPT скор C). Затова Eviplera не се препоръчва при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.4 и 5.2).

Ако лечението с Eviplera бъде прекратено при пациенти, коинфектирани с HIV и вируса на хепатит В (HBV), тези пациенти трябва да бъдат следени внимателно за доказателство за обостряне на хепатита (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Eviplera при деца на възраст под 18 години не са установени. Наличните понастоящем данни са описани в точка 5.2, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

Бременност

Наблюдавани са по-ниски експозиции на рилпивирин (една от съставките на Eviplera) по време на бременност, затова вирусното натоварване трябва да се проследява внимателно. Може да се обмисли преминаване към друга антиретровирусна схема на лечение (вж. точка 4.4, 4.6, 5.1 и 5.2).

Начин на приложение

Eviplera трябва да се приема перорално, веднъж дневно с храна (вж. точка 5.2). Препоръчва се таблетките Eviplera да се поглъщат цели с вода. Филмираните таблетки не трябва да се дъвчат, натрошават или разделят, тъй като това може да повлияе на абсорбцията на Eviplera.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Eviplera не трябва да се прилага едновременно със следните лекарствени продукти, тъй като е възможно да настъпят значителни спадове на плазмените концентрации на рилпивирин (поради индукция на ензима цитохром P450 [CYP]3A или повишаване на рН в стомаха), което може да доведе до загуба на терапевтичния ефект на Eviplera:

- антиконвулсантите карбамазепин, окскарбазепин, фенобарбитал, фенитоин
- антимикобактериалните средства рифампицин, рифапентин
- инхибитори на протонната помпа като омепразол, езомепразол, лансопризол, пантопризол, рабепразол
- системния глюкокортикоид дексаметазон, освен като лечение с еднократно прилагане
- жълт кантарион (*Hypericum perforatum*)

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Вирусологичен неуспех и развитие на резистентност

Eviplera не е проучван при пациенти с предишен вирусологичен неуспех при друга антиретровирусна терапия. Няма достатъчно данни, които да подкрепят употребата му при пациенти с неуспешна предходна терапия с нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (ННИОТ). Употребата на Eviplera трябва да се базира на изследване за резистентност и/или анамнестични данни за резистентност (вж. точка 5.1).

В сборния анализ на ефикасността от двете фаза III клинични проучвания (C209 [ECHO] и C215 [THRIVE]) в продължение на 96 седмици, пациентите, лекувани с емтрицитабин/тенофовир дизопроксил + рилпивирин с изходно вирусно натоварване > 100 000 HIV-1 РНК копия/ml имат по-голям риск от вирусологичен неуспех (17,6 % при рилпивирин срещу 7,6 % при ефавиренц) в сравнение с пациентите с изходно вирусно натоварване ≤ 100 000 HIV-1 РНК копия/ml (5,9 % при рилпивирин срещу 2,4 % при ефавиренц). Честотата на вирусологичен неуспех при пациентите, лекувани с емтрицитабин/тенофовир дизопроксил + рилпивирин, през седмица 48 и седмица 96 е бил съответно 9,5 % и 11,5 % и 4,2 % и 5,1 % в рамото с емтрицитабин/тенофовир дизопроксил + ефавиренц. Разликата в честотата на нов вирусологичен неуспех между анализите от седмица 48 до седмица 96 между рамената с рилпивирин и ефавиренц не е била статистически значима. Пациенти с изходно вирусно натоварване > 100 000 HIV-1 РНК копия/ml, които са имали вирусологичен неуспех, са показали по-висока честота на свързана с лечението резистентност към класа на ННИОТ. Повече пациенти, които са имали вирусологичен неуспех при рилпивирин, в сравнение с тези, които са имали вирусологичен неуспех при ефавиренц, са развили свързана с ламивудин/емтрицитабин резистентност (вж. точка 5.1).

Сърдечно-съдова система

В супратерапевтични дози (75 mg и 300 mg веднъж дневно) рилпивирин се свързва с удължаване на QTc интервала в електрокардиограмата (ЕКГ) (вж. точки 4.5 и 5.1). В препоръчителната доза от 25 mg веднъж дневно рилпивирин не е свързан с клинично значим ефект върху QTc. Eviplera трябва да се използва с повишено внимание при едновременно приложение с лекарствени продукти с известен риск за Torsade de Pointes.

Едновременно приложение с други лекарствени продукти

Eviplera не трябва да се прилага едновременно с други лекарствени продукти, съдържащи емтрицитабин, тенофовир дизопроксил, тенофовир алафенамид или други цитидинови аналози като ламивудин (вж. точка 4.5). Eviplera не трябва да се прилага едновременно с рилпивирин хидрохлорид, освен ако не е необходимо за адаптиране на дозата при едновременно приложение с рифабутин (вж. точки 4.2 и 4.5). Eviplera не трябва да се прилага едновременно с адефовир дипивоксил (вж. точка 4.5).

Едновременно приложение на Eviplera и диданозин не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Бъбречно увреждане

Eviplera не се препоръчва при пациенти с умерено или тежко бъбречно увреждане (CrCl < 50 ml/min). При пациенти с умерено или тежко бъбречно увреждане се налага адаптиране на дозовия интервал за емтрицитабин и тенофовир дизопроксил, което не може да се постигне с комбинираната таблетка (вж. точки 4.2 и 5.2). Трябва да се избягва прилагането на Eviplera едновременно с или скоро след прием на нефротоксичен лекарствен продукт (вж. точка 4.5). Ако едновременната употреба на Eviplera и нефротоксични вещества е неизбежно, бъбречната функция трябва да се следи ежеседмично (вж. точки 4.5 и 4.8).

Има съобщения за случаи на остра бъбречна недостатъчност след започване на лечение с висока доза или няколко нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) при пациенти, лекувани с тенофовир дизопроксил и с рискови фактори за бъбречна дисфункция. Ако Eviplera се прилага едновременно с НСПВС, бъбречната функция съответно трябва да бъде следена.

Има съобщения за бъбречна недостатъчност, бъбречно увреждане, повишено ниво на креатинина, хипофосфатемия и проксимална тубулопатия (вкл. синдром на Fanconi) при прилагане на тенофовир дизопроксил в клиничната практика (вж. точка 4.8).

Препоръчва се изчисляване на CrCl при всички пациенти преди започване на терапията с Eviplera и също така следене на бъбречната функция (CrCl и серумни фосфати) след две до четири седмици на лечение, след три месеца на лечение, а след това на всеки три до шест месеца при пациенти без рискови фактори по отношение на бъбреците. При пациенти с риск от бъбречно увреждане се изисква по-често следене на бъбречната функция.

Ако серумните фосфати са < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) или CrCl е намален до < 50 ml/min при пациенти, получаващи Eviplera, бъбречната функция трябва да се оцени отново в рамките на една седмица, включвайки изследвания на кръвната захар, кръвния калий и концентрацията на глюкозата в урината (вж. точка 4.8, проксимална тубулопатия). Тъй като Eviplera представлява комбиниран продукт и не е възможна промяна на дозовия интервал на отделните съставки, лечението с Eviplera трябва да се прекъсне при пациенти с потвърдено намаляване на CrCl до < 50 ml/min или намалени нива на серумните фосфати до < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). Прекъсване на лечението с Eviplera трябва да се обсъди и в случай на прогресивно влошаване на бъбречната функция, когато не е установена друга причина. Когато е показано спиране на терапията с една от съставките на Eviplera или когато е необходима промяна на дозата, има налични отделни лекарствени продукти с емтрицитабин, рилпивирин хидрохлорид и тенофовир дизопроксил.

Ефекти върху костите

Едно подпроучване с двойно-енергийна рентгенова абсорбциометрия (DXA – *dual energy X ray absorptiometry*) на двете фаза III проучвания (C209 и C215) изследва ефекта на рилпивирин в сравнение с контролна група в общата популация и отделно според основната схема на лечение за промени в костната минерална плътност (КМП) в цялото тяло и на минералното съдържание на костите (МСК) през седмица 48 и седмица 96. Подпроучванията с DXA

показват, че малкото, но статистически значимо понижаване на КМП в цялото тяло и МСК в сравнение с изходните стойности са били сходни за рилпивирин и контролната група през седмица 48 и седмица 96. Не е установена разлика в промяната на КМП в цялото тяло или МСК в сравнение с изходните стойности за рилпивирин в сравнение с контролната група в общата популация или при тези пациенти, лекувани с основна схема, включваща тенофовир дизопроксил.

Костните аномалии, като остеомаляция, която може да се прояви като персистираща или влошаваща се болка в костите, и която нечесто способства за получаването на фрактури, може да се свърже с индуцирана от тенофовир дизопроксил тубулопатия на проксималните бъбречни каналчета (вж. точка 4.8).

Тенофовир дизопроксил също може да предизвика намаляване на КМП. При 144-седмично контролирано клинично проучване, сравняващо тенофовир дизопроксил със ставудин в комбинация с ламивудин и ефавиренц при нелекувани досега с антиретровирусна терапия пациенти, е наблюдавано леко понижение на КМП на бедрената кост и гръбначния стълб и в двете групи. Понижението на КМП на гръбначния стълб и промените в костните биомаркери за 144 седмици в сравнение с изходните стойности са били значително по-големи в групата с тенофовир дизопроксил. В същата група понижението на КМП на бедрената кост е било значително по-голямо до 96 седмици. Въпреки това след 144 седмици не е имало повишен риск за фрактури или доказателства за клинично значими костни аномалии в това проучване.

В други проучвания (проспективни и кръстосани), най-изразените намаления на КМП са наблюдавани при пациенти, лекувани с тенофовир дизопроксил, като част от схема, съдържаща усилен протеазен инхибитор (ПИ). Като цяло, с оглед на костните аномалии, свързани с тенофовир дизопроксил и ограниченията на дългосрочните данни за ефекта на тенофовир дизопроксил върху костното здраве и риска от фрактури, алтернативна схема на лечение, трябва да се обмисли при пациенти с остеопороза, които са изложени на висок риск от фрактури.

При съмнение или установяване на костни аномалии, трябва да се извършат подходящи консултации.

Пациенти с HIV, коинфектирани с вируса на хепатит В или С

Пациентите с хронична инфекция с хепатит В или С, лекувани с антиретровирусна терапия, имат повишен риск за развитие на тежки и потенциално фатални нежелани чернодробни реакции.

Лекарите трябва да следят съвременните ръководства за оптимално лечение на инфекции с HIV при пациенти, коинфектирани с HBV.

Ако едновременно се прилага антивирусна терапия за хепатит В или С, моля направете справка със съответните Кратки характеристики на тези лекарствени продукти.

Безопасността и ефикасността на Eviplera за лечение на хронична HBV инфекция не са установени. Във фармакодинамични проучвания емтрицитабин и тенофовир показват активност срещу HBV както по отделно, така и в комбинация (вж. точка 5.1).

Прекратяването на терапията с Eviplera при пациенти, коинфектирани с HIV и HBV, може да е свързано с тежко обостряне на хепатита. При пациенти, коинфектирани с HIV и HBV, при които се прекрати лечението с Eviplera, трябва да се следят внимателно клиничните и лабораторни показатели в продължение на поне няколко месеца след спиране на лечението. Ако е подходящо, терапията на хепатит В може да се поднови. При пациенти с напреднало чернодробно заболяване или цироза прекратяването на лечението не се препоръчва, тъй като обострянето на хепатита след прекратяване на лечението може да доведе до чернодробна декомпенсация.

Чернодробно заболяване

Безопасността и ефикасността на Eviplera при пациенти с налични значими чернодробни нарушения не са установени. Фармакокинетиката на емтрицитабин при пациенти с чернодробно увреждане не е проучена. Емтрицитабин не се метаболизира значително от чернодробните ензими, следователно влиянието на чернодробното увреждане би трябвало да е ограничено. Не се налага адаптиране на дозата за рилпивирин хидрохлорид при пациенти с леко или умерено чернодробно увреждане (СРТ скор А или В). Рилпивирин хидрохлорид не е проучен при пациенти с тежко чернодробно увреждане (СРТ скор С). Фармакокинетиката на тенофовир е проучена при пациенти с чернодробно увреждане и при тях не се налага адаптиране на дозата.

Малко вероятно е да се наложи адаптиране на дозата на Eviplera при пациенти с леко или умерено чернодробно увреждане (вж. точки 4.2 и 5.2). Eviplera трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с умерено чернодробно увреждане (СРТ скор В) и не се препоръчва при пациенти с тежко чернодробно увреждане (СРТ скор С).

Пациенти с вече съществуваща чернодробна дисфункция, вкл. активен хроничен хепатит, имат повишена честота на нарушения на чернодробната функция по време на прилагане на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ) и състоянието им трябва да се следи в съответствие със стандартната практика. Ако при такива пациенти се наблюдава влошаване на чернодробното заболяване, трябва да се обмисли прекъсване или прекратяване на лечението.

Тежки кожни реакции

Има съобщения за случаи на тежки кожни реакции със системни прояви по време на постмаркетинговия опит с Eviplera, включващи, но без да се ограничават до обриви, придружени с фебрилитет, образуване на мехури, конюнктивит, ангиоедем, повишени чернодробни функционални показатели, и/или еозинофилия. Тези симптоми са отзвучали след преустановяване приема на Eviplera. Ако се появят тежки кожни и/или лигавични реакции, приемът на Eviplera трябва да се преустанови и да се започне подходящо лечение.

Тегло и метаболитни параметри

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Такива промени до известна степен могат да бъдат свързани с контрола на заболяването и начина на живот. Относно липидите, в някои случаи има доказателства за ефект на лечението, докато относно увеличаването на теглото, няма твърди доказателства, които да свързват това с някакво конкретно лечение. За проследяване на липидите и глюкозата в кръвта се прави справка с установените насоки за лечение на HIV. Липидните нарушения трябва да се лекуват по клинично подходящ начин.

Митохондриална дисфункция след експозиция *in utero*

Нуклеоз(т)идните аналози могат да повлияят митохондриалната функция в различна степен, което е най-добре изразено при ставудин, диданозин и зидовудин. Има съобщения за митохондриална дисфункция при HIV отрицателни кърмачета, които *in utero* и/или след раждането са били изложени на нуклеозидни аналози; в повечето случаи те са се отнасяли за лечение със схеми, съдържащи зидовудин. Основните нежелани реакции, за които се съобщава, са хематологични нарушения (анемия, неутропения) и метаболитни нарушения (хиперлактатемия, хиперлипаземия). Тези събития често са били преходни. Има редки съобщения за неврологични нарушения с късна проява (хипертония, конвулсии, промени в поведението). Понастоящем не е известно дали подобни неврологични нарушения са преходни или постоянни. Тези находки трябва да се имат предвид при всяко дете, което *in utero* е било изложено на нуклеоз(т)идни аналози и при което са налице тежки клинични находки с неизвестна етиология, особено неврологични находки. Тези находки не променят актуалните

за момента национални препоръки за прилагане на антиретровирусна терапия при бременни жени с цел предпазване от вертикално предаване на HIV.

Синдром на имунна реактивация

При инфектирани с HIV пациенти с тежка имунна недостатъчност при започване на КАРТ може да се развие възпалителна реакция от асимптоматични или резидуални опортюнистични патогени и да причини тежки клинични състояния или влошаване на симптомите. Обикновено подобни реакции се наблюдават през първите седмици или месеци от започване на КАРТ. Подходящи примери включват цитомегаловирусен ретинит, генерализирани и/или фокални микобактериални инфекции, пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii*. Всички възпалителни симптоми трябва да се оценят и да се приложи лечение, ако е необходимо.

В условията на имунно реактивиране се съобщава също за развитие на автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимунен хепатит); обаче времето до настъпването им, което се съобщава, е по-променливо и тези събития може да се случат много месеци след започване на лечението.

Остеонекроза

Въпреки че етиологията се приема за многофакторна (включваща приложение на кортикостероиди, консумация на алкохол, тежка имуносупресия, по-висок индекс на телесна маса), случаи на остеонекроза се съобщават особено при пациенти с напреднало HIV заболяване и/или с продължителна експозиция на КАРТ. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят консултация с лекар, ако получат болки в ставите, скованост на ставите или затруднение в движенията.

Старческа възраст

Eviplera не е проучван при пациенти над 65-годишна възраст. Пациентите в старческанареднала възраст е по-вероятно да имат намалена бъбречна функция, затова е необходимо повишено внимание при лечението на пациенти в старческа възраст с Eviplera (вж. точки 4.2 и 5.2).

Бременност

Наблюдавани са по-ниски експозиции на рилпивирин, при прием на рилпивирин 25 mg веднъж дневно по време на бременност. В проучванията фаза III (C209 и C215) по-ниските експозиции на рилпивирин, сходни с наблюдаваните по време на бременност, се свързват с повишен риск от вирусологичен неуспех, затова вирусното натоварване трябва да се проследява внимателно (вж. точки 4.6, 5.1 и 5.2). Може да се обмисли преминаване към друга антиретровирусна схема на лечение.

Помощни вещества

Eviplera съдържа лактоза монохидрат. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Eviplera съдържа оцветител, наречен сънсет жълто алуминиев лак (E110), който може да причини алергични реакции.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Тъй като Eviplera съдържа емтрицитабин, рилпивирин хидрохлорид и тенофовир дизопроксил, всички взаимодействия, които са идентифицирани поотделно при тези активни вещества, може

да се появят и при Eviplera. Проучвания за взаимодействия с тези активни вещества са провеждани само при възрастни.

Рилпивирин се метаболизира основно от CYP3A. Лекарствени продукти, които индуцират или инхибират CYP3A, може по този начин да влияят на клирънса на рилпивирин (вж. точка 5.2).

Противопоказано едновременно приложение

Наблюдавано е, че едновременното приложение на Eviplera и лекарствени продукти, които индуцират CYP3A, понижава плазмените концентрации на рилпивирин, което потенциално може да доведе до загуба на терапевтичния ефект на Eviplera (вж. точка 4.3).

Наблюдавано е, че едновременното приложение на Eviplera с инхибитори на протонната помпа понижава плазмените концентрации на рилпивирин (поради повишаване на стомашното рН), което потенциално може да доведе до загуба на терапевтичния ефект на Eviplera (вж. точка 4.3).

Не се препоръчва едновременна употреба

Eviplera не трябва да се прилага едновременно с други лекарствени продукти, съдържащи емтрицитабин, тенофовир дизопроксил или тенофовир алафенамид. Eviplera не трябва да се прилага едновременно с рилпивирин хидрохлорид, освен ако не е необходимо за адаптиране на дозата при едновременно приложение с рифабутин (вж. точка 4.2).

Поради сходства с емтрицитабин Eviplera не трябва да се прилага едновременно с други цитидинови аналози като ламивудин (вж. точка 4.4). Eviplera не трябва да се прилага едновременно с адефовир дипивоксил.

Диданозин

Не се препоръчва едновременното приложение на Eviplera и диданозин (вж. точка 4.4 и Таблица 1).

Лекарствени продукти с бъбречно елиминиране

Тъй като емтрицитабин и тенофовир се елиминират основно от бъбреците, едновременното приложение на Eviplera с лекарствени продукти, които намаляват бъбречната функция или се конкурират за активната тубулна секреция (напр. цидофовир), може да повишат серумните концентрации на емтрицитабин, тенофовир и/или на едновременно прилаганите лекарствени продукти.

Трябва да се избягва прилагането на Eviplera едновременно с или скоро след прием на нефротоксичен лекарствен продукт. Някои примери включват, но не се ограничават до аминокликозиди, амфотерицин В, фоскарнет, ганцикловир, пентамидин, ванкомицин, цидофовир или интерлевкин-2 (наричан още алдеслевкин).

Други ННИОТ

Не се препоръчва едновременно прилагане на Eviplera с други ННИОТ.

Едновременна употреба с повишено внимание

Инхибитори на ензима цитохром P450

Наблюдавано е, че едновременното приложение на Eviplera с лекарствени продукти, които инхибират активността на ензима CYP3A, повишава плазмените концентрации на рилпивирин.

Лекарствени продукти, удължаващи QT-интервала

Eviplera трябва да се използва с повишено внимание при едновременно приложение с лекарствен продукт с известен риск за Torsade de Pointes. Има ограничена информация за потенциала на фармакодинамично взаимодействие между рилпивирин и лекарствени продукти, които удължават QTc-интервала в електрокардиограмата. В едно проучване при здрави

индивиди е установено, че надтерапевтични дози рилпивириин (75 mg веднъж дневно и 300 mg веднъж дневно) удължават QTc-интервала в ЕКГ (вж. точка 5.1).

Субстрати на P-гликопротеина

Рилпивириин инхибира P-гликопротеина (P-gp) *in vitro* (IC₅₀ е 9,2 μM). В едно клинично проучване рилпивириин не е повлиява значимо фармакокинетиката на дигоксин. Въпреки това не може да се изключи напълно, че рилпивириин може да увеличи експозицията на други лекарствени продукти, транспортирани от P-gp, които са по-чувствителни към инхибиране на чревния P-gp (напр. дабигатран етексилат).

Рилпивириин представлява *in vitro* инхибитор на транспортера МАТЕ-2К с IC₅₀ < 2,7 nM. Към настоящия момент не са известни клиничните значения на тези открития.

Други взаимодействия

Взаимодействията между Eviplera или отделните ѝ съставка(и) и прилагани едновременно лекарствени продукти са изброени в Таблица 1 по-долу (повишаването е отбелязано с „↑“, понижаването с „↓“, липсата на промяна с „↔“).

Таблица 1: Взаимодействия между Eviplera или отделните ѝ съставка(и) и други лекарствени продукти

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} в проценти	Препоръки относно едновременното приложение с Eviplera
АНТИ-ИНФЕКЦИОЗНИ		
Антиретровирусни		
Нуклеозидни или нуклеотидни инхибитори на обратната транскриптаза (НИОТ/Н[Т]ИОТ)		
Диданозин/емтрицитабин	Не е проучвано взаимодействие.	Не се препоръчва едновременното приложение на Eviplera и диданозин (вж. точка 4.4).
Диданозин (400 mg веднъж дневно)/Рилпивирин ¹	Диданозин: AUC: ↑ 12 % C _{min} : Неприложимо C _{max} : ↔ Рилпивирин: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Повишаването на системната експозиция на диданозин може да увеличи риска от свързани с диданозин нежелани реакции. Има редки съобщения за панкреатит и лактатна ацидоза, понякога с летален изход.
Диданозин/Тенофовир дизопроксил	Едновременното приложение на тенофовир дизопроксил и диданозин води до 40–60 % повишаване на системната експозиция на диданозин.	Едновременното приложение на тенофовир дизопроксил и диданозин при доза от 400 mg дневно е свързано със значително понижаване на броя на CD4+ клетките, което вероятно се дължи на вътреклетъчно взаимодействие, повишаващо фосфорилирания (т.е. активния) диданозин. Понижена доза от 250 mg диданозин, приложена едновременно с тенофовир дизопроксил, е свързана със съобщения за висока честота на вирусологичен неуспех в рамките на няколко проучвани комбинации за лечение на HIV-1 инфекция.

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} в проценти	Препоръки относно едновременното приложение с Eviplera
Протеазни инхибитори (ПИ) – усилени (с едновременно приложение на ниска доза ритонавир)		
Атазанавир/Ритонавир/Емтрицитабин	Не е проучвано взаимодействие.	Едновременната употреба на Eviplera с усилени с ритонавир протеазни инхибитори води до повишаване на плазмените концентрации на рилпивирин (инхибиране на ензимите CYP3A). Не се налага адаптиране на дозата.
Атазанавир/Ритонавир/Рилпивирин	Не е проучвано взаимодействие.	
Атазанавир (300 mg веднъж дневно)/Ритонавир (100 mg веднъж дневно)/Тенофовир дизопроксил (245 mg веднъж дневно)	Атазанавир: AUC: ↓ 25 % C _{max} : ↓ 28 % C _{min} : ↓ 26 % Тенофовир: AUC: ↑ 37 % C _{max} : ↑ 34 % C _{min} : ↑ 29 %	
Дарунавир/Ритонавир/Емтрицитабин	Не е проучвано взаимодействие.	
Дарунавир (800 mg веднъж дневно)/Ритонавир (100 mg веднъж дневно)/Рилпивирин ¹	Дарунавир: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 11 % C _{max} : ↔ Рилпивирин: AUC: ↑ 130 % C _{min} : ↑ 178 % C _{max} : ↑ 79 %	
Дарунавир (300 mg веднъж дневно)/Ритонавир (100 mg веднъж дневно)/Тенофовир дизопроксил (245 mg веднъж дневно)	Дарунавир: AUC: ↔ C _{min} : ↔ Тенофовир: AUC: ↑ 22 % C _{min} : ↑ 37 %	
Лопинавир/Ритонавир/Емтрицитабин	Не е проучвано взаимодействие.	
Лопинавир (400 mg два пъти дневно)/Ритонавир (100 mg два пъти дневно)/Рилпивирин ¹ (мека капсула)	Лопинавир: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 11 % C _{max} : ↔ Рилпивирин: AUC: ↑ 52 % C _{min} : ↑ 74 % C _{max} : ↑ 29 %	
Лопинавир (400 mg два пъти дневно)/Ритонавир (100 mg два пъти дневно)/Тенофовир дизопроксил (245 mg веднъж дневно)	Лопинавир/Ритонавир: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Тенофовир: AUC: ↑ 32 % C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51 %	

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} в проценти	Препоръки относно едновременното приложение с Eviplera
Антагонисти на CCR5		
Маравирок/Емтрицитабин	Не е проучвано взаимодействие.	Не се очаква клинично значимо взаимодействие лекарство-лекарство.
Маравирок/Рилпивирин	Не е проучвано взаимодействие.	
Маравирок (300 mg два пъти дневно)/Тенофовир дизопроксил (245 mg веднъж дневно)	AUC: ↔ C _{max} : ↔ Не са измерени концентрации на тенофовир, не се очаква ефект	Не се налага адаптиране на дозата.
Инхибитори на верижния трансфер на интегратата		
Ралтегравир/Емтрицитабин	Не е проучвано взаимодействие.	Не се очаква клинично значимо взаимодействие лекарство-лекарство.
Ралтегравир/Рилпивирин	Ралтегравир: AUC: ↑ 9 % C _{min} : ↑ 27 % C _{max} : ↑ 10 % Рилпивирин: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
Ралтегравир (400 mg два пъти дневно)/Тенофовир дизопроксил	Ралтегравир: AUC: ↑ 49 % C _{12h} : ↑ 3 % C _{max} : ↑ 64 % (неизвестен механизъм на взаимодействие) Тенофовир: AUC: ↓ 10 % C _{12h} : ↓ 13 % C _{max} : ↓ 23 %	

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} в проценти	Препоръки относно едновременното приложение с Eviplera
Други антивирусни средства		
<p>Ледипасвир/Софосбувир (90 mg/400 mg веднъж дневно)/Емтрицитабин/Рилпивирин/Тенофовир дизопроксил (200 mg/25 mg/245 mg веднъж дневно)</p>	<p>Ледипасвир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Софосбувир: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007⁴: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Емтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Рилпивирин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Тенофовир: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91%</p>	<p>Не се препоръчва адаптиране на дозата. Повишената експозиция на тенофовир може да потенцира нежелани реакции, които са свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания. Бъбречната функция трябва да се наблюдава стриктно (вижте точка 4.4).</p>
<p>Софосбувир/Велпатасвир (400 mg/100 mg веднъж дневно)/Емтрицитабин/Рилпивирин/Тенофовир дизопроксил (200 mg/25 mg/245 mg веднъж дневно)</p>	<p>Софосбувир: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007⁴: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Велпатасвир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Емтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Рилпивирин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Тенофовир: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↑ 44% C_{min}: ↑ 84%</p>	<p>Не се препоръчва адаптиране на дозата. Повишената експозиция на тенофовир може да потенцира нежелани реакции, които са свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания. Бъбречната функция трябва да се наблюдава стриктно (вж. точка 4.4).</p>

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} в проценти	Препоръки относно едновременното приложение с Eviplera
Софосбувир/Велпатасвир/Воксилапревир (400 mg/100 mg/100 mg + 100 mg веднъж дневно) ⁵ /Рилпивирин/Емтрицитабин (25 mg/200 mg веднъж дневно) ⁶	<p>Взаимодействието с Eviplera не е проучвано.</p> <p><i>Очаквано:</i></p> <p>Софосбувир: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007⁴: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Велпатасвир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Воксилапревир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Рилпивирин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Емтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Тенофовир: AUC: ↑ C_{max}: ↑ C_{min}: ↑</p>	<p>Не се препоръчва адаптиране на дозата. Повишената експозиция на тенофовир може да потенцира нежелани реакции, които са свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания. Бъбречната функция трябва да се наблюдава стриктно (вж. точка 4.4).</p>

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} в проценти	Препоръки относно едновременното приложение с Eviplera
Софосбувир/Емтрицитабин	Взаимодействието не е проучено.	Не е необходимо адаптиране на дозата.
Софосбувир (400 mg веднъж дневно)/Рилпивирин (25 mg веднъж дневно)	Софосбувир: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 21% GS-331007 ⁴ : AUC: ↔ C _{max} : ↔ Рилпивирин: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	
Софосбувир/Тенофовир дизопроксил	Взаимодействието не е проучено.	
Рибавирин/Тенофовир дизопроксил	Рибавирин: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : Неприложимо	Не се налага адаптиране на дозата.
Антивирусни средства срещу херпес		
Фамцикловир/Емтрицитабин	Фамцикловир: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : Неприложимо Емтрицитабин: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : Неприложимо	Не се налага адаптиране на дозата.
Противогъбични средства		
Кетоконазол/Емтрицитабин	Не е проучвано взаимодействие.	Едновременната употреба на Eviplera с противогъбични азоли може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на рилпивирин (инхибиране на CYP3A ензими). При доза от 25 mg рилпивирин не се налага адаптиране на дозата.
Кетоконазол (400 mg веднъж дневно)/Рилпивирин ¹	Кетоконазол: AUC: ↓ 24 % C _{min} : ↓ 66 % C _{max} : ↔	
Флуконазол ² Итраконазол ² Позаконазол ² Вориконазол ²	Рилпивирин: AUC: ↑ 49 % C _{min} : ↑ 76 % C _{max} : ↑ 30 %	
Кетоконазол/Тенофовир дизопроксил	Не е проучвано взаимодействие.	

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} в проценти	Препоръки относно едновременното приложение с Eviplera
Антимикобактериални средства		
Рифабутин/Емтрицитабин	Не е проучвано взаимодействие.	Има вероятност едновременното им приложение да доведе до значимо понижаване на плазмените концентрации на рилпивирин (индуциране на CYP3A ензими). Когато Eviplera се прилага едновременно с рифабутин се препоръчва заедно с Eviplera да се приема допълнително една таблетка от 25 mg рилпивирин дневно през целия курс на едновременното приложение на рифабутин.
Рифабутин (300 mg веднъж дневно)/Рилпивирин ³	Рифабутин: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ 25-О-дезацетил- рифабутин: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
Рифабутин (300 mg веднъж дневно)/Рилпивирин (25 mg веднъж дневно)	Рилпивирин: AUC: ↓ 42 % C _{min} : ↓ 48 % C _{max} : ↓ 31 %	
Рифабутин (300 mg веднъж дневно)/Рилпивирин (50 mg веднъж дневно)	Рилпивирин: AUC: ↑ 16 %* C _{min} : ↔* C _{max} : ↑ 43 %* *в сравнение със самостоятелно приложение на рилпивирин 25 mg веднъж дневно	
Рифабутин/Тенофовир дизопроксил	Не е проучвано взаимодействие.	Eviplera не трябва да се използва в комбинация с рифампицин, тъй като има вероятност едновременното им приложение да доведе до значимо понижаване на плазмените концентрации на рилпивирин (индуциране на CYP3A ензими). Това може да доведе до загуба на терапевтичния ефект на Eviplera (вж. точка 4.3).
Рифампицин/Емтрицитабин	Не е проучвано взаимодействие.	
Рифампицин (600 mg веднъж дневно)/Рилпивирин ¹	Рифампицин: AUC: ↔ C _{min} : Неприложимо C _{max} : ↔ 25-дезацетил-рифампицин: AUC: ↓ 9 % C _{min} : Неприложимо C _{max} : ↔ Рилпивирин: AUC: ↓ 80 % C _{min} : ↓ 89 % C _{max} : ↓ 69 %	
Рифампицин (600 mg веднъж дневно)/Тенофовир дизопроксил (245 mg веднъж дневно)	Рифампицин: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Тенофовир: AUC: ↔ C _{max} : ↔	

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} в проценти	Препоръки относно едновременното приложение с Eviplera
Рифапентин ²	Не е проучвано взаимодействие с никоя от съставките на Eviplera.	Eviplera не трябва да се използва в комбинация с рифапентин, тъй като има вероятност едновременното им приложение да доведе до значимо понижаване на плазмените концентрации на рилпивирин (индуциране на CYP3A ензими). Това може да доведе до загуба на терапевтичния ефект на Eviplera (вж. точка 4.3).
Макролидни антибиотици		
Кларитромицин Еритромицин	Не е проучвано взаимодействие с никоя от съставките на Eviplera.	Комбинацията на Eviplera с тези макролидни антибиотици може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на рилпивирин (инхибиране на CYP3A ензими). Когато е възможно, трябва да се обмислят алтернативи като азитромицин.
АНТИКОНВУЛСАНТИ		
Карбамазепин Оскарбазепин Фенобарбитал Фенитоин	Не е проучвано взаимодействие с никоя от съставките на Eviplera.	Eviplera не трябва да се използва в комбинация с тези антиконвулсанти, тъй като едновременното им приложение може да доведе до значимо понижаване на плазмените концентрации на рилпивирин (индуциране на CYP3A ензими). Това може да доведе до загуба на терапевтичния ефект на Eviplera (вж. точка 4.3).
ГЛЮКОКОРТИКОИДИ		
Дексаметазон (системно, освен употреба като еднократна доза)	Не е проучвано взаимодействие с никоя от съставките на Eviplera.	Eviplera не трябва да се използва в комбинация със системен дексаметазон (освен като еднократна доза), тъй като едновременното им приложение може да доведе до значимо зависимо от дозата понижаване на плазмените концентрации на рилпивирин (индуциране на CYP3A ензими). Това може да доведе до загуба на терапевтичния ефект на Eviplera (вж. точка 4.3). Трябва да се обмислят алтернативи, особено при дългосрочна употреба.

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} в проценти	Препоръки относно едновременното приложение с Eviplera
ИНХИБИТОРИ НА ПРОТОННАТА ПОМПА		
Омепразол/Емтрицитабин	Не е проучвано взаимодействие.	Eviplera не трябва да се използва в комбинация с инхибитори на протонната помпа, тъй като има вероятност едновременното им приложение да доведе до значимо понижаване на плазмените концентрации на рилпивирин (намалена абсорбция, повишаване на стомашното pH). Това може да доведе до загуба на терапевтичния ефект на Eviplera (вж. точка 4.3).
Омепразол (20 mg веднъж дневно)/Рилпивирин ¹	Омепразол: AUC: ↓ 14 % C _{min} : Неприложимо C _{max} : ↓ 14 %	
Лансопразол ² Рабепразол ² Пантопразол ² Езомепразол ²	Рилпивирин: AUC: ↓ 40 % C _{min} : ↓ 33 % C _{max} : ↓ 40 %	
Омепразол/Тенофовир дизопроксил	Не е проучвано взаимодействие.	
H₂-РЕЦЕПТОРНИ АНТАГОНИСТИ		
Фамотидин/Емтрицитабин	Не е проучвано взаимодействие.	Комбинацията на Eviplera с H ₂ -рецепторен антагонист трябва да се използва с особено повишено внимание, тъй като едновременното им приложение може да доведе до значително понижаване на плазмените концентрации на рилпивирин (намалена абсорбция, повишаване на стомашното pH). Трябва да се използват само H ₂ -рецепторни антагонисти, които могат да се прилагат веднъж дневно. Трябва да се спазва стриктна схема на прилагане с прием на H ₂ -рецепторни антагонисти поне 12 часа преди или поне 4 часа след Eviplera.
Фамотидин 40 mg еднократна доза, приета 12 часа преди рилпивирин/Рилпивирин ¹	Рилпивирин: AUC: ↓ 9 % C _{min} : Неприложимо C _{max} : ↔	
Циметидин ² Низатидин ² Ранитидин ²		
Фамотидин 40 mg еднократна доза, приета 2 часа преди рилпивирин/Рилпивирин ¹	Рилпивирин: AUC: ↓ 76 % C _{min} : Неприложимо C _{max} : ↓ 85 %	
Фамотидин 40 mg еднократна доза, приета 4 часа след рилпивирин/Рилпивирин ¹	Рилпивирин: AUC: ↑ 13 % C _{min} : Неприложимо C _{max} : ↑ 21 %	
Фамотидин/Тенофовир дизопроксил	Не е проучвано взаимодействие.	
АНТИАЦИДНИ СРЕДСТВА		
Антиацидни средства (напр. алуминиев или магнезиев хидроксид, калциев карбонат)	Не е проучвано взаимодействие с никоя от съставките на Eviplera.	Комбинацията на Eviplera с антиацидни средства трябва да се използва с повишено внимание, тъй като едновременното им приложение може да доведе до значително понижаване на плазмените концентрации на рилпивирин (намалена абсорбция, повишаване на стомашното pH). Антиацидни средства трябва да се прилагат или поне 2 часа преди или поне 4 часа след Eviplera.

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} в проценти	Препоръки относно едновременното приложение с Eviplera
НАРКОТИЧНИ АНАЛГЕТИЦИ		
Метадон/Емтрицитабин	Не е проучвано взаимодействие.	Не се налага адаптиране на дозата при започване на едновременно приложение на метадон с Eviplera. Препоръчва се, обаче, клинично проследяване, тъй като поддържащата терапия с метадон може да се наложи да бъде адаптирана при някои пациенти.
Метадон 60–100 mg веднъж дневно, индивидуализирана доза/Рилпивирин	R(-) метадон: AUC: ↓ 16 % C _{min} : ↓ 22 % C _{max} : ↓ 14 % Рилпивирин: AUC: ↔* C _{min} : ↔* C _{max} : ↔* *на база исторически контроли	
Метадон/Тенофовир дизопроксил	Метадон: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Тенофовир: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
АНАЛГЕТИЦИ		
Парацетамол/Емтрицитабин	Не е проучвано взаимодействие.	Не се налага адаптиране на дозата.
Парацетамол (500 mg еднократна доза)/Рилпивирин ¹	Парацетамол: AUC: ↔ C _{min} : Неприложимо C _{max} : ↔ Рилпивирин: AUC: ↔ C _{min} : ↑ 26 % C _{max} : ↔	
Парацетамол/Тенофовир дизопроксил	Не е проучвано взаимодействие.	

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} в проценти	Препоръки относно едновременното приложение с Eviplera
ПЕРОРАЛНИ КОНТРАЦЕПТИВИ		
Етинилестрадиол/Норетиндрон/Емтрицитабин	Не е проучвано взаимодействие.	Не се налага адаптиране на дозата.
Етинилестрадиол (0,035 mg веднъж дневно)/Рилпивирин	Етинилестрадиол: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↑ 17 %	
Норетиндрон (1 mg веднъж дневно)/Рилпивирин	Норетиндрон: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Рилпивирин: AUC: ↔* C _{min} : ↔* C _{max} : ↔* *на база исторически контроли	
Етинилестрадиол/Норетиндрон/Тенофовир дизопроксил	Етинилестрадиол: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Тенофовир: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Норгестимат/Етинилестрадиол/Тенофовир дизопроксил	Норгестимат: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : Неприложимо Етинилестрадиол: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Не се налага адаптиране на дозата.
АНТИАРИТМИЧНИ СРЕДСТВА		
Дигоксин/Емтрицитабин	Не е проучвано взаимодействие.	Не се налага адаптиране на дозата.
Дигоксин/Рилпивирин	Дигоксин: AUC: ↔ C _{min} : Неприложимо C _{max} : ↔	
Дигоксин/Тенофовир дизопроксил	Не е проучвано взаимодействие.	
АНТИКОАГУЛАНТИ		
Дабигатран етексилат	Не е проучвано взаимодействие с никоя от съставките на Eviplera.	Не може да се изключи риск от увеличение на плазмените концентрации на дабигатран (инхибиране на чревния P-гр. Комбинацията на Eviplera и дабигатран етексилат трябва да се използва с повишено внимание.

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} в проценти	Препоръки относно едновременното приложение с Eviplera
ИМУНОСУПРЕСОРИ		
Такролимус/Тенофовир дизопроксил/Емтрицитабин	<p>Такролимус: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: Неприложимо</p> <p>Емтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: Неприложимо</p> <p>Тенофовир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: Неприложимо</p>	Не се налага адаптиране на дозата.
АНТИДИАБЕТНИ СРЕДСТВА		
Метформин/Емтрицитабин	Не е проучвано взаимодействие.	Не се налага адаптиране на дозата.
Метформин (850 mg еднократна доза)/Рилпивирин	<p>Метформин: AUC: ↔ C_{min}: Неприложимо C_{max}: ↔</p>	
Метформин/Тенофовир дизопроксил	Не е проучвано взаимодействие.	
РАСТИТЕЛНИ ПРОДУКТИ		
Жълт кантарион (<i>Hypericum perforatum</i>)	Не е проучвано взаимодействие с никоя от съставките на Eviplera.	Eviplera не трябва да се използва в комбинация с продукти, съдържащи жълт кантарион, тъй като едновременното им приложение може да доведе до значително понижаване на плазмените концентрации на рилпивирин. Това може да доведе до загуба на терапевтичния ефект на Eviplera (вж. точка 4.3).
ИНХИБИТОРИ НА HMG CO-A РЕДУКТАЗАТА		
Аторвастатин/Емтрицитабин	Не е проучвано взаимодействие.	Не се налага адаптиране на дозата.
Аторвастатин (40 mg веднъж дневно)/Рилпивирин ¹	<p>Аторвастатин: AUC: ↔ C_{min}: ↓ 15 % C_{max}: ↑ 35 %</p> <p>Рилпивирин: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↓ 9 %</p>	
Аторвастатин/Тенофовир дизопроксил	Не е проучвано взаимодействие.	

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} в проценти	Препоръки относно едновременното приложение с Eviplera
ИНХИБИТОРИ НА ФОСФОДИЕСТЕРАЗА ТИП 5 (PDE-5)		
Силденафил/Емтрицитабин	Не е проучвано взаимодействие.	Не се налага адаптиране на дозата.
Силденафил (50 mg еднократна доза)/Рилпивирин ¹	Силденафил: AUC: ↔ C _{min} : Неприложимо C _{max} : ↔ Рилпивирин: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
Варденафил ² Тадалафил ²		
Силденафил/Тенофовир дизопроксил	Не е проучвано взаимодействие.	

N/A = неприложимо

- 1 Това проучване за взаимодействие е проведено с доза по-висока от препоръчителната доза за рилпивирин хидрохлорид, като се оценява максималният ефект върху прилагания едновременно лекарствен продукт. Препоръките за дозировката се отнасят за препоръчителната доза рилпивирин от 25 mg веднъж дневно.
- 2 Това са лекарствени продукти в рамките на класа, за които могат да се прогнозира сходни взаимодействия.
- 3 Това проучване за взаимодействие е проведено с доза, по-висока от препоръчителната доза за рилпивирин хидрохлорид, като се оценява максималният ефект върху прилагания едновременно лекарствен продукт.
- 4 Преобладаващият циркулиращ метаболит на софосбувир.
- 5 Проведено е проучване с допълнителни 100 mg воксилапревир за постигане на експозициите на воксилапревир, които са очаквани при пациенти, инфектирани с вируса на хепатит С (HCV).
- 6 Проведено е проучване с комбинирана таблетка с фиксирана доза емтрицитабин/рилпивирин/тенофовир алафенамид.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени

Употребата на Eviplera трябва да се съпровожда от използване на ефективна контрацепция.

Бременност

Няма достатъчни и добре контролирани проучвания на Eviplera или съставките му при бременни жени. Неполям обем данни за бременни жени (за изхода от 300 до 1 000 случая на бременност) не показват малформативна или фетална/неонатална токсичност на рилпивирин (вж. точки 4.4, 5.1 и 5.2). Наблюдавани са по-ниски експозиции на рилпивирин по време на бременност, затова вирусното натоварване трябва да се проследява внимателно. Голямо количество данни за бременни жени (за изхода от над 1000 случая на бременност) не показват малформации или фетална/неонатална токсичност, свързана с емтрицитабин и тенофовир дизопроксил.

Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3) със съставките на Eviplera.

Употребата на Eviplera може да се обмисли по време на бременност, ако е необходимо.

Кърмене

Емтрицитабин и тенофовир дизопроксил се екскретират в кърмата. Не е известно дали рилпивирин се екскретира в кърмата. Рилпивирин се екскретира в млякото при плъхове.

Има недостатъчна информация за ефектите на Eviplera при новородени/кърмачета.

Поради вероятността за нежелани реакции при кърмачета жените трябва да бъдат инструктирани да не кърмят, ако получават Eviplera.

За да се избегне предаване на HIV на кърмачето, се препоръчва жени, инфектирани с HIV, да не кърмят.

Фертилитет

Липсват данни от проучвания при хора за ефекта на Eviplera върху фертилитета. Проучванията при животни не показват вредни ефекти на емтрицитабин, рилпивирин хидрохлорид или тенофовир дизопроксил върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Eviplera не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Все пак пациентите трябва да бъдат предупредени, че има съобщения за умора, замаяност и сънливост по време на лечение със съставките на Eviplera (вж. точка 4.8). Това трябва да се има предвид при оценяване способността на пациента да шофира или работи с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Комбинацията от емтрицитабин, рилпивирин и тенофовир дизопроксил е проучена като комбинация от отделните продукти при пациенти без предходно лечение (фаза III проучвания C209 и C215). Схемата на лечение с една таблетка (СЛЕТ) Eviplera е проучена при вирусологично супресирани пациенти, които са преминали от схема на лечение, съдържаща усилен с ритонавир ПИ (фаза III проучване GS-US-264-0106) или ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил (фаза Ib проучване GS-US-264-0111). При пациенти без предходно лечение, най-често съобщаваните нежелани реакции, считани за възможно или вероятно свързани с рилпивирин хидрохлорид и емтрицитабин/тенофовир дизопроксил, са били гадене (9 %), замаяност (8 %), патологични сънища (8 %), главоболие (6 %), диария (5 %) и безсъние (5 %) (сборни данни от фаза III клинични проучвания C209 и C215, вж. точка 5.1). При вирусологично супресирани пациенти, които са преминавали на лечение с Eviplera, най-често съобщаваните нежелани реакции, считани за възможно или вероятно свързани с Eviplera, са били умора (3 %), диария (3 %), гадене (2 %) и безсъние (2 %) (данни от 48-та седмица от фаза III проучването GS-US-264-0106). Профилът на безопасност на емтрицитабин и тенофовир дизопроксил при тези проучвания съответства на предишния опит с тези средства, когато всяко едно от тях е прилагано с други антиретровирусни средства.

При пациенти, получаващи тенофовир дизопроксил, има съобщения за редки случаи на бъбречно увреждане, бъбречна недостатъчност и нечести случаи на проксимална бъбречна тубулопатия (вкл. синдром на Fanconi), водещи понякога до костни аномалии (нечесто допринасящи за фрактури). Препоръчва се следене на бъбречната функция при пациенти, получаващи Eviplera (вж. точка 4.4).

Прекратяването на терапията с Eviplera при пациенти, коинфектирани с HIV и HBV, може да е свързано с тежко обостряне на хепатита (вж. точка 4.4).

Обобщение на нежеланите реакции в табличен вид

В Таблица 2 по-долу са изброени нежеланите реакции, за които се приема, че е поне възможно да са свързани с лечението със съставките на Eviplera, наблюдавани при клинични проучвания и при постмаркетинговия опит, подредени по системно-органи класове и честота. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Честотите им се определят като много

чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$) или редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$).

Таблица 2: Таблично обобщение на нежеланите реакции към Eviplera, базирано на опита от клинични проучвания и постмаркетинговия опит с Eviplera и отделните му съставки

Честота	Нежелана реакция
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i>	
Чести:	неутропения ¹ , понижен брой на белите кръвни клетки ² , понижен хемоглобин ² , понижен брой на тромбоцитите ²
Нечести:	анемия ^{1,4}
<i>Нарушения на имунната система</i>	
Чести:	алергична реакция ¹
Нечести:	синдром на имунна реактивация
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>	
Много чести:	повишен общ холестерол (на гладно) ² , повишен LDL-холестерол (на гладно) ² , хипофосфатемия ^{3,5}
Чести:	Хипертриглицеридемия ^{1,2} , хипергликемия ¹ , понижен апетит ²
Нечести:	хипокалиемия ^{3,5}
Редки:	лактатна ацидоза ³
<i>Психични нарушения</i>	
Много чести:	безсъние ^{1,2}
Чести:	депресия ² , депресивно настроение ² , нарушения на съня ² , патологични сънища ^{1,2}
<i>Нарушения на нервната система</i>	
Много чести:	главоболие ^{1,2,3} , замаяност ^{1,2,3}
Чести:	сънливост ²
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	
Много чести:	повишено ниво на панкреатичната амилаза ² , повръщане ^{1,2,3} , диария ^{1,3} , гадене ^{1,2,3}
Чести:	повишено ниво на амилазата, вкл. повишено ниво на панкреатичната амилаза ¹ , повишено ниво на серумната липаза ^{1,2} , абдоминална болка ^{1,2,3} , абдоминален дискомфорт ² , подуване на корема ³ , диспепсия ¹ , метеоризъм ³ , сухота в устата ²
Нечести:	панкреатит ³
<i>Хепатобилиарни нарушения</i>	
Много чести:	повишени нива на трансаминазите (AST и/или ALT) ^{1,2,3}
Чести:	повишено ниво на билирубина ^{1,2}
Редки:	хепатит ³ , чернодробна стеатоза ³
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>	
Много чести:	обрив ^{1,2,3}
Чести:	Везикуло-булозен обрив ¹ , пустулозен обрив, макуло-папулозен обрив ¹ , уртикария ¹ , промяна на цвета на кожата (повишена пигментация) ^{1,4} , макуло-папулозен обрив ¹ , пруритус ¹
Нечести:	ангиоедем ^{1,3,6} , тежки кожни реакции със системни симптоми ⁷
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i>	
Много чести:	повишено ниво на креатин-киназата ¹
Нечести:	рабдомиолиза ^{3,5} , мускулна слабост ^{3,5}
Редки:	остеомалация (проявяваща се с болки в костите и нечесто допринасяща за фрактури) ^{3,5,8} , миопатия ^{3,5}
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>	
Нечести:	проксимална бъбречна тубулпатия вкл. синдром на Fanconi ³ , повишен креатинин ³ , протеинурия ³
Редки:	бъбречна недостатъчност (остра и хронична) ³ , остра тубулна некроза ³ , нефрит (вкл. остър интерстициален нефрит) ^{3,8} , нефрогенен безвкусен диабет ³

Честота	Нежелана реакция
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>	
Много чести:	астения ^{1,3}
Чести:	болка ¹ , умора ²

- 1 Нежелана реакция, установена за емтрицитабин.
- 2 Нежелана реакция, установена за рилпивирин хидрохлорид.
- 3 Нежелана реакция, установена за тенофовир дизопроксил.
- 4 При прилагане на емтрицитабин при педиатрични пациенти анемията е била честа, а промяната на цвета на кожата (повишена пигментация) – много честа (вж. точка 4.8, „*Педиатрична популация*“).
- 5 Тази нежелана реакция може да се прояви като следствие от проксимална бъбречна тубулопатия. Приема се, че не е причинно свързана с тенофовир дизопроксил при липса на това състояние.
- 6 Това е рядка нежелана реакция при тенофовир дизопроксил. Също така е идентифицирана като нежелана реакция към емтрицитабин при постмаркетингово наблюдение, но не е наблюдавана в рандомизирани контролирани клинични проучвания при възрастни или в клинични проучвания на емтрицитабин за HIV при педиатрични пациенти. Категорията по честота е оценена от статистическо изчисление, базирано на общия брой пациенти, получаващи емтрицитабин в рандомизирани контролирани клинични проучвания (n=1 563).
- 7 Тази нежелана реакция е открита при постмаркетингово наблюдение на Eviplera (комбинация с фиксирана доза), но не е наблюдавана в рандомизирани контролирани клинични проучвания на Eviplera. Категорията по честота е оценена от статистическо изчисление, базирано на общия брой пациенти, получаващи Eviplera или всичките му съставки в рандомизирани контролирани клинични проучвания (n = 1 261). Вижте точка 4.8, „*Описание на избрани нежелани реакции*“.
- 8 Тази нежелана реакция е открита в периода на постмаркетингово наблюдение за тенофовир дизопроксил, но не е наблюдавана при рандомизирани контролирани клинични проучвания или програмата за разширен достъп до тенофовир дизопроксил. Категорията по честота е оценена от статистическо изчисление, базирано на общия брой пациенти, получаващи тенофовир дизопроксил в рандомизирани контролирани клинични проучвания и програмата за разширен достъп (n = 7 319).

Лабораторни отклонения

Липиди

През седмица 96 в сборните проучвания от фаза III C209 и C215 при пациенти без предходно лечение, средната промяна на общия холестерол в сравнение с изходните стойности (на гладно) е 5 mg/dl, на холестерола в липопротеините с висока плътност (HDL) (на гладно) – 4 mg/dl, на холестерола в липопротеините с ниска плътност (LDL) (на гладно) 1 mg/dl и на триглицеридите (на гладно) –7 mg/dl в рамото с рилпивирин. През седмица 48 във фаза III проучване GS-US-264-0106 при вирусологично супресирани пациенти, които са преминали на лечение с Eviplera от схема на лечение, съдържаща усилен с ритонавир ПИ, средната промяна на общия холестерол в сравнение с изходните стойности (на гладно) е –24 mg/dl, на HDL-холестерола (на гладно) –2 mg/dl, на LDL-холестерола (на гладно) –16 mg/dl и на триглицеридите (на гладно) –64 mg/dl.

Описание на избрани нежелани реакции

Бъбречно увреждане

Препоръчва се следене на бъбречната функция, тъй като Eviplera може да причини бъбречно увреждане (вж. точки 4.4 и 4.8 *Обобщение на профила на безопасност*). Проксималната бъбречна тубулопатия, обикновено изчезва или се подобрява след прекратяване на терапията с тенофовир дизопроксил. Въпреки това при някои пациенти намаляването на CrCl не изчезва напълно, въпреки прекратяването на терапията с тенофовир дизопроксил. Пациентите с риск от бъбречно увреждане (като пациенти с рискови фактори по отношение на бъбреците на изходно ниво, напреднало HIV заболяване или пациенти, получаващи едновременно нефротоксични лекарства) са с повишен риск да не получат пълно възстановяване на бъбречната функция, въпреки прекратяването на терапията с тенофовир дизопроксил (вж. точка 4.4).

Лактатна ацидоза

Получени са съобщения за лактатна ацидоза при тенофовир дизопроксил самостоятелно или в комбинация с други антиретровирусни средства. По време на лечение с тенофовир дизопроксил пациентите с предразполагащи фактори, като пациентите с декомпенсирано чернодробно заболяване, или пациентите, получаващи едновременно лекарства, за които е известно, че индуцират лактатна ацидоза, са с повишен риск от получаване на тежка лактатна ацидоза, включително с летален изход.

Метаболитни параметри

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта (вж. точка 4.4).

Синдром на имунна реактивация

При инфектирани с HIV пациенти с тежка имунна недостатъчност при започване на КАРТ може да се развие възпалителна реакция от асимптоматични или резидуални опортюнистични инфекции. Съобщава се също за развитие на автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимунен хепатит); обаче времето до настъпването им, което се съобщава, е по-променливо и тези събития може да се случат много месеци след започване на лечението (вж. точка 4.4).

Остеонекроза

Съобщават се случаи на остеонекроза, особено при пациенти с общоприети рискови фактори, напреднало HIV заболяване или продължителна експозиция на КАРТ. Честотата им не е известна (вж. точка 4.4).

Тежки кожни реакции

Има съобщения за тежки кожни реакции със системни прояви по време на постмаркетинговия опит с Eviplera, включващи обриви, придружени с фебрилитет, образуване на мехури, конюнктивит, ангиоедем, повишени чернодробни функционални показатели, и/или еозинофилия (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Няма достатъчно данни за безопасността при деца на възраст до 18 години. Eviplera не се препоръчва за тази популация (вж. точка 4.2).

При прилагане на емтрицитабин (една от съставките на Eviplera) при педиатрични пациенти са наблюдавани следните нежелани реакции по-често, в допълнение към нежеланите реакции, съобщавани при възрастните: анемията е била честа (9,5 %), а промяната на цвета на кожата (повишена пигментация) – много честа нежелана реакция (31,8 %) при педиатричните пациенти (вж. точка 4.8, „Обобщение на нежеланите реакции в табличен вид“).

Други специални популации

Старческа възраст

Eviplera не е проучван при пациенти над 65-годишна възраст. Пациентите в старческа възраст е по-вероятно да имат намалена бъбречна функция, затова е необходимо повишено внимание при лечението на пациенти в старческа възраст с Eviplera (вж. точка 4.4).

Пациенти с бъбречно увреждане

Тъй като тенофовир дизопроксил може да предизвика нефротоксичност, се препоръчва внимателно следене на бъбречната функция при всеки пациент с бъбречно увреждане, лекуван с Eviplera (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.2).

Пациенти, коинфектирани с HIV/HBV или HCV

Профилът на нежеланите реакции на емтрицитабин, рилпивирин хидрохлорид и тенофовир дизопроксил при пациенти, коинфектирани с HIV/HBV или HIV/HCV, са били сходни с тези, наблюдавани при пациенти, инфектирани с HIV без коинфекция. Въпреки това, както би

трябвало да се очаква, в тази група пациенти по-често се повишават нивата на AST и ALT в сравнение с общата група пациенти, инфектирани с HIV.

Обостряне на хепатита след прекратяване на лечението

При инфектирани с HIV и коинфектирани с HBV пациенти има клинични и лабораторни данни за хепатит след прекратяване на лечението (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Предозирането може да създаде повишен риск от нежелани реакции, свързани с Eviplera и отделните му съставки.

В случай на предозиране състоянието на пациентите трябва да се следи за признаци на интоксикация (вж. точка 4.8) и ако се налага да се проведе стандартно поддържащо лечение, включващо наблюдаване на клиничното състояние на пациента и следене на виталните параметри и ЕКГ (QT-интервал).

В случаи на предозиране на Eviplera няма специфичен антидот. До 30 % от дозата на емтрицитабин и около 10 % от дозата на тенофовир може да се отстранят чрез хемодиализа. Не е известно, дали емтрицитабин или тенофовир може да се отстранят чрез перитонеална диализа. Тъй като рилпивирин се свързва във висока степен с протеините, е малко вероятно диализата да доведе до значимо отстраняване на активното вещество. Необходимо е предприемането на допълнителни мерки в зависимост от клиничната картина или съгласно препоръките на националния токсикологичен център, ако са налични.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антивирусни средства за системно приложение; антивирусни средства за лечение на HIV инфекции, комбинации. АТС код: J05AR08

Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

Емтрицитабин е нуклеозиден аналог на цитидина. Тенофовир дизопроксил се конвертира *in vivo* до тенофовир – нуклеозиден монофосфатен (нуклеотиден) аналог на аденозин монофосфат. Двете вещества емтрицитабин и тенофовир имат специфично действие върху HIV-1, HIV-2 и HBV.

Рилпивирин е диарилпиримидинов ННИОТ на HIV-1. Активността на рилпивирин се медира чрез неконкурентно инхибиране на обратната транскриптаза (ОТ) на HIV-1.

Емтрицитабин и тенофовир се фосфорилират от клетъчните ензими съответно до емтрицитабин трифосфат и тенофовир дифосфат. *In vitro* проучванията показват, че и емтрицитабин и тенофовир могат да бъдат напълно фосфорилирани, когато се комбинират заедно в клетките. Емтрицитабин трифосфат и тенофовир дифосфат конкурентно инхибират ОТ на HIV-1, което води до прекъсване на ДНК-веригата.

И емтрицитабин трифосфат и тенофовир дифосфат представляват слаби инхибитори на ДНК-полимеразите при бозайници и няма доказателства за токсичност върху митохондриите *in vitro* или *in vivo*. Рилпивирин не инхибира човешките клетъчни ДНК-полимерази α , β и митохондриалната ДНК-полимераза γ .

Антивирусна активност *in vitro*

Тройната комбинация на емтрицитабин, рилпивирин и тенофовир демонстрира синергична антивирусна активност в клетъчна култура.

Антивирусната активност на емтрицитабин срещу лабораторни и клинични изолати на HIV-1 е оценена в лимфобластоидни клетъчни линии, клетъчната линия MAGI-CCR5 и мононуклеарни клетки от периферна кръв. Стойностите за 50 % ефективна концентрация (EC₅₀) на емтрицитабин са в интервала от 0,0013 до 0,64 μ M.

Емтрицитабин показва антивирусна активност в клетъчна култура срещу HIV-1 подтип А, В, С, D, E, F и G (стойностите за EC₅₀ варират от 0,007 до 0,075 μ M) и показва щамово-специфична активност срещу HIV-2 (стойностите за EC₅₀ варират от 0,007 до 1,5 μ M).

В проучвания с комбинации на емтрицитабин с НИОТ (абакавир, диданозин, ламивудин, ставудин, тенофовир и зидовудин), ННИОТ (делавирдин, ефавиренц, невирапин и рилпивирин) и ПИ (ампренавир, нелфинавир, ритонавир и саквинавир) са наблюдавани адитивни до синергични ефекти.

Рилпивирин проявява активност срещу лабораторни щамове на див тип HIV-1 в остро инфектирана Т-клетъчна линия с медиана на стойността за EC₅₀ за HIV-1/ПВ от 0,73 nM (0,27 ng/ml). Въпреки че рилпивирин демонстрира ограничена активност *in vitro* срещу HIV-2 със стойности за EC₅₀ в интервала от 2 510 до 10 830 nM (920 до 3 970 ng/ml), не се препоръчва лечение на HIV-2 инфекция с рилпивирин хидрохлорид при липсата на клинични данни.

Рилпивирин също демонстрира антивирусна активност срещу широк спектър първични изолати от HIV-1 група М (подтип А, В, С, D, F, G, H) със стойности за EC₅₀, вариращи от 0,07 до 1,01 nM (0,03 до 0,37 ng/ml) и първични изолати от група О със стойности за EC₅₀ в интервала от 2,88 до 8,45 nM (1,06 до 3,10 ng/ml).

Антивирусната активност на тенофовир срещу лабораторни и клинични изолати на HIV-1 е оценена в лимфобластоидни клетъчни линии, първични моноцити/макрофаги и лимфоцити от периферна кръв. Стойностите за EC₅₀ за тенофовир са в интервала от 0,04 до 8,5 μ M.

Тенофовир показва антивирусна активност в клетъчна култура срещу HIV-1 подтип А, В, С, D, E, F, G и О (стойностите за EC₅₀ варират от 0,5 до 2,2 μ M) и показва щамово-специфична активност срещу HIV-2 (стойностите за EC₅₀ варират от 1,6 до 5,5 μ M).

При проучвания с комбинации на тенофовир с НИОТ (абакавир, диданозин, емтрицитабин, ламивудин, ставудин и зидовудин), ННИОТ (делавирдин, ефавиренц, невирапин и рилпивирин) и ПИ (ампренавир, индинавир, нелфинавир, ритонавир и саквинавир) са наблюдавани адитивни до синергични ефекти.

Резистентност

Предвид всички налични *in vitro* данни и данни от нелекувани досега пациенти, следните свързани с резистентност мутации в ОТ на HIV-1, когато са налични към изходния момент, може да повлияят активността на Eviplera: K65R, K70E, K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138Q, E138R, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, M184I, M184V, Y188L, H221Y, F227C, M230I, M230L и комбинацията от L100I и K103N.

Не може да се изключи негативно влияние на ННИОТ мутации, различни от посочените по-горе (напр. мутации K103N или L100I като единични мутации), тъй като не е проучено *in vivo* при достатъчен брой пациенти.

Както и при други антиретровирусни лекарствени продукти, употребата на Eviplera трябва да се базира на изследване за резистентност и/или анамнестични данни за резистентност (вж. точка 4.4).

В клетъчна култура

In vitro и при някои пациенти, инфектирани с HIV-1, се наблюдава резистентност към емтрицитабин или тенофовир, която се дължи на развитие на замествания M184V или M184I в ОТ за емтрицитабин, или на заместване K65R в ОТ за тенофовир. Освен това заместване K70E в ОТ на HIV-1 е селектирано от тенофовир и води до ниска редуцирана чувствителност към абакавир, емтрицитабин, тенофовир и ламивудин. Не са установени други пътища за развитие на резистентност към емтрицитабин или тенофовир. Резистентните към емтрицитабин вируси с M184V/I мутация са имали кръстосана резистентност към ламивудин, но са запазили тяхната чувствителност към диданозин, ставудин, тенофовир, залцитабин и зидовудин. K65R мутацията може да се селектира от абакавир или диданозин и води до редукция на чувствителността към тези средства и към ламивудин, емтрицитабин и тенофовир. Трябва да се избягва прилагането на тенофовир дизопроксил при пациенти с HIV-1, носители на K65R мутацията. Мутантните форми K65R, M184V и K65R+M184V на HIV-1 остават напълно чувствителни към рилпивирин.

Резистентни към рилпивирин щамове са селектирани в клетъчна култура, включваща типове от HIV-1 див тип с различен произход и подтипове, както и резистентни към ННИОТ HIV-1. Най-често наблюдаваните свързани с резистентност мутации, които възникват, включват L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C и M230I.

При нелекувани досега пациенти, инфектирани с HIV-1

За анализите на резистентността е използвано по-широко определение за вирусологичен неуспех в сравнение с първичния анализ на ефикасността. В кумулативния сборен анализ на резистентността през седмица 96 при пациенти, получаващи рилпивирин в комбинация с емтрицитабин/тенофовир дизопроксил, е наблюдаван по-висок риск от вирусологичен неуспех при пациенти от рамото с рилпивирин в рамките на първите 48 седмици от тези проучвания (11,5 % в рамото с рилпивирин и 4,2 % в рамото с ефавиренц), докато при анализа от седмица 48 до седмица 96 са наблюдавани ниски честоти на вирусологичен неуспех, сходни между рамената на лечение (15 пациенти или 2,7 % в рамото с рилпивирин и 14 пациенти или 2,6 % в рамото с ефавиренц). От тези случаи на вирусологичен неуспех 5/15 (рилпивирин) и 5/14 (ефавиренц) са били при пациенти с изходно вирусно натоварване $\leq 100\,000$ копия/ml.

В сборен анализ на резистентността през седмица 96 за пациенти, получаващи емтрицитабин/тенофовир дизопроксил + рилпивирин хидрохлорид във фаза III клиничните проучвания C209 и C215, 78 пациенти са с вирусологичен неуспех, като за 71 от тези пациенти има информация за генотипна резистентност. При този анализ мутациите, свързани с резистентност към ННИОТ, които са се развили най-често при тези пациенти са: V90I, K101E, E138K/Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y и F227C. Най-честите мутации са били едни и същи в анализите през седмица 48 и седмица 96. Наличието на мутации V90I и V189I на изходно ниво не оказва влияние върху отговора. Заместването E138K е възниквало най-често по време на лечение с рилпивирин, обикновено в комбинация със заместването M184I. 52 % от пациентите с вирусологичен неуспех в рамото с рилпивирин са развили едновременни мутации на резистентност към ННИОТ и НИОТ. Мутациите, свързани с резистентност към НИОТ, които са се развили при 3 или повече пациенти по време на периода на лечение, са: K65R, K70E, M184V/I и K219E.

До седмица 96 при по-малко пациенти от рамото с рилпивирин с изходно вирусно натоварване $\leq 100\,000$ копия/ml са възникнали замествания, свързани с резистентност, и/или фенотипна резистентност към рилпивирин (7/288) в сравнение с пациентите с изходно вирусно

натоварване > 100 000 копия/ml (30/262). Сред пациентите, при които се е развила резистентност към рилпивирин, 4/7 пациенти с изходно вирусно натоварване ≤ 100 000 копия/ml и 28/30 пациенти с изходно вирусно натоварване > 100 000 копия/ml са имали кръстосана резистентност към други ННИОТ.

При вирусологично супресирани пациенти, инфектирани с HIV-1 Проучване GS-US-264-0106

От 469 пациенти, лекувани с Eviplera [317 пациенти, които са преминали на лечение с Eviplera на изходно ниво (рамото с Eviplera) и 152 пациенти, които са преминали през седмица 24 (рамо с отложено преминаване)], общо 7 пациенти са били анализирани за развитие на резистентност и всички са имали налични генотипни и фенотипни данни. До седмица 24, двама пациенти, които са преминали на лечение с Eviplera на изходно ниво (2 от 317 пациенти, 0,6 %) и един пациент, който е продължил на схема на лечение, базирана на усилен с ритонавир ПИ [рамо с оставане на схема на лечение от изходното ниво (СЛИН)] (1 от 159 пациенти, 0,6 %) са развили генотипна и/или фенотипна резистентност към изпитваните лекарства. След седмица 24, пациентът с HIV-1 от 2-ма допълнителни пациенти в рамото с Eviplera е развил резистентност до седмица 48 (общо 4 от 469 пациенти, 0,9 %). Останалите 3-ма пациенти, лекувани с Eviplera, не са имали развитие на резистентност.

Най-често срещаните мутации с развиваща се резистентност при пациенти, лекувани с Eviplera, са били M184V/I и E138K в ОТ. Всички пациенти са останали чувствителни към тенофовир. От 24 пациенти, лекувани с Eviplera, които са имали съществуващо на изходно ниво K103N заместване, свързано с ННИОТ, в своя HIV-1, 17 от 18 пациенти в рамото с Eviplera и 5 от 6 пациенти в рамото със СЛИН, са поддържали вирусологична супресия след преминаване на лечение с Eviplera съответно до 48 седмица и 24 седмица на лечение. Един пациент със съществуващо на изходно ниво K103N е имал вирусологичен неуспех с допълнително развиваща се резистентност до седмица 48.

Проучване GS-US-264-0111

До седмица 48 не се е появила развиваща се резистентност при 2-та пациенти, които са имали вирусологичен неуспех сред пациентите, преминали на лечение с Eviplera от ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дозоприксил (0 от 49 пациенти).

Кръстосана резистентност

Не се наблюдава значима кръстосана резистентност между резистентни към рилпивирин варианти на HIV-1 и емтрицитабин или тенофовир, или между резистентни към емтрицитабин или към тенофовир варианти и рилпивирин.

В клетъчна култура

Емтрицитабин

Резистентни към емтрицитабин вируси със заместване M184V/I са имали кръстосана резистентност към ламивудин, но са запазили чувствителност към диданозин, ставудин, тенофовир и зидовудин.

Вирусите, носещи замествания, които водят до намалена чувствителност към ставудин, и мутации, свързани със зидовудин-тимидинови аналози – ТАМ (*thymidine analogue-associated mutations*) (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, K219Q/E) или диданозин (L74V), са останали чувствителни към емтрицитабин. HIV-1, съдържащ заместване K103N или други замествания, свързани с резистентност към рилпивирин и други ННИОТ, е чувствителен към емтрицитабин.

Рилпивирин хидрохлорид

В панел от 67 рекомбинантни лабораторни щамове на HIV-1 с една свързана с резистентност мутация в позициите на ОТ, свързани с резистентност към ННИОТ, включително и най-често срещаните K103N и Y181C, рилпивирин показва антивирусна активност срещу 64 (96 %) от тези щамове. Отделните свързани с резистентност мутации, свързани със загуба на чувствителност към рилпивирин, са били: K101P и Y181V/I. Заместването K103N само по себе

си не е довело до намалена чувствителност към рилпивирин, но комбинацията от K103N и L100I е довела до 7 пъти по-ниска чувствителност към рилпивирин. При едно друго проучване заместването Y188L е довело до 9 пъти по-ниска чувствителност към рилпивирин при клинични изолати и 6 пъти по-ниска при специфични място-насочени мутантни форми.

Тенофовир дизопроксил

Заместването K65R, а също и заместването K70E водят до намалена чувствителност към абакавир, диданозин, ламивудин, емтрицитабин и тенофовир, но запазват чувствителността към зидовудин.

Пациентите, носители на HIV-1, който експресира три или повече TAM, включващи или M41L или L210W заместване на OT, са показали намален отговор към тенофовир дизопроксил.

Вирусологичният отговор към тенофовир дизопроксил не е намален при пациенти с HIV-1, който експресира свързаното с резистентност към абакавир/емтрицитабин/ламивудин заместване M184V.

HIV-1, съдържащ заместванията K103N, Y181C или свързани с рилпивирин замествания с резистентност към ННИОТ, е чувствителен към тенофовир.

При нелекувани досега пациенти

Крайните резултати по отношение на резистентността, включително кръстосана резистентност към други ННИОТ, при пациенти, получаващи рилпивирин хидрохлорид в комбинация с емтрицитабин/тенофовир дизопроксил от фаза III проучванията (сборни данни от C209 и C215) и при които се е стигнало до вирусологичен неуспех, са представени в Таблица 3 по-долу.

Таблица 3: Резултати по отношение на фенотипна резистентност и кръстосана резистентност от проучвания C209 и C215 (сборни данни) за пациенти, получаващи рилпивирин хидрохлорид в комбинация с емтрицитабин/тенофовир дизопроксил през седмица 96 (базирани на анализ на резистентността)

	При пациенти с фенотипни данни (n = 66)	При пациенти с изходно вирусно натоварване BL_VL ¹ ≤ 100 000 копия/ml (n = 22)	При пациенти с изходно вирусно натоварване BL_VL ¹ > 100 000 копия/ml (n = 44)
Резистентност към рилпивирин ²	31/66	4/22	27/44
Кръстосана резистентност ³ към			
етравирин	28/31	3/4	25/27
ефавиренц	27/31	3/4	24/27
невирапин	13/31	1/4	12/27
Резистентност към емтрицитабин/ламивудин (M184I/V)	40/66	9/22	31/44
Резистентност към тенофовир (K65R)	2/66	0/22	2/44

1 BL_VL = изходно вирусно натоварване.

2 Фенотипна резистентност към рилпивирин (> 3,7-кратна промяна в сравнение с контрола).

3 Фенотипна резистентност (Antivirogram).

При вирусологично супресирани пациенти, инфектирани с HIV-1

В проучване GS-US-264-0106, 4 от 469-имата пациенти, които са преминали от схема на лечение, базирана на усилен с ритонавир протеазен инхибитор (ПИ) на Eviplera, са имали HIV-1 с редукция на чувствителността към поне една съставка на Eviplera до седмица 48. *De novo* резистентност към емтрицитабин/ламивудин е наблюдавана в 4 случая, а също и към

рилпивириин в 2 случая, с последваща кръстосана резистентност към ефавиренц (2/2), невирапин (2/2) и етравирин (1/2).

Ефекти върху електрокардиограмата

Ефектът на рилпивириин хидрохлорид в препоръчителната доза от 25 mg веднъж дневно върху QTcF интервала е била оценена в едно рандомизирано, плацебо и активно (моксифлоксацин 400 mg веднъж дневно) контролирано кръстосано проучване при 60 здрави възрастни с 13 измервания за период от 24 часа в стационарно състояние. Рилпивириин хидрохлорид в препоръчителната доза от 25 mg веднъж дневно не е свързан с клинично значим ефект върху QTc.

Когато са проучвани надтерапевтични дози рилпивириин хидрохлорид от 75 mg веднъж дневно и 300 mg веднъж дневно при здрави възрастни, максималните средни коригирани според времето (горна граница на 95 % доверителен интервал) разлики на QTcF интервала в сравнение с плацебо след корекция към изходните стойности са съответно 10,7 (15,3) и 23,3 (28,4) ms. Прилагането на 75 mg рилпивириин хидрохлорид веднъж дневно и 300 mg веднъж дневно в стационарно състояние е довело до средна C_{max} приблизително съответно 2,6 пъти и 6,7 пъти по-висока от средната C_{max} в стационарно състояние, наблюдавана с препоръчителната еднократна дневна доза от 25 mg рилпивириин хидрохлорид.

Клиничен опит

Пациенти, инфектирани с HIV-1, без предварително лечение

Ефикасността на Eviplera се основава на анализите на данните от 96-тата седмица от две рандомизирани, двойно-слепи, контролирани проучвания C209 и C215. Включени са пациенти, инфектирани с HIV-1, без предварително антиретровирусно лечение ($n = 1\ 368$), които имат плазмена HIV-1 РНК $\geq 5\ 000$ копия/ml и са били изследвани за чувствителност към Н(т)ИОТ и за липса на специфични свързани с резистентност към ННИОТ мутации. Проучванията са идентични по дизайн, с изключение на основната схема на лечение (ОСЛ). Пациентите са били рандомизирани в съотношение 1:1 да получават или 25 mg рилпивириин хидрохлорид веднъж дневно ($n = 686$) или 600 mg ефавиренц веднъж дневно ($n = 682$) в допълнение към ОСЛ. В проучването C209 ($n = 690$) ОЛС е била емтрицитабин/тенофовир дизопроксил. В проучването C215 ($n = 678$) ОЛС се е състояла от 2 избрани от изследователя Н(т)ИОТ: емтрицитабин/тенофовир дизопроксил (60 %, $n = 406$) или ламивудин/зидовудин (30 %, $n = 204$) или абакавир плюс ламивудин (10 %, $n = 68$).

В сборния анализ на C209 и C215 за пациенти, които са получили основна схема на лечение с емтрицитабин/тенофовир дизопроксил, демографските и изходните характеристики са балансирани между рамената с рилпивириин и ефавиренц. Таблица 4 показва избрани демографски и изходни характеристики. Медианата на плазмената HIV-1 РНК е 5,0 и 5,0 \log_{10} копия/ml и медианата на броя на CD4+ клетките е била 247 x 10⁶ клетки/l и 261 x 10⁶ клетки/l съответно за пациентите, рандомизирани в рамото с рилпивириин и ефавиренц.

Таблица 4: Демографски и изходни характеристики на възрастни пациенти, инфектирани с HIV-1, без предварително антиретровирусно лечение, в проучванията C209 и C215 (сборни данни за пациентите, получаващи рилпивирин хидрохлорид или ефавиренц в комбинация с емтрицитабин/тенофовир дизопроксил) през седмица 96

	Рилпивирин + Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил n = 550	Ефавиренц + Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил n = 546
Демографски характеристики		
Медиана на възрастта (интервал), години	36,0 (18–78)	36,0 (19–69)
Пол		
Мъже	78 %	79 %
Жени	22 %	21 %
Етническа принадлежност		
Бели	64 %	61 %
Чернокожи/Афро-американци	25 %	23 %
Азиатци	10 %	13 %
Други	1 %	1 %
Не е позволено да се пита поради местното законодателство	1 %	1 %
Изходни характеристики на заболяването		
Медиана на изходните стойности на плазмената HIV-1 РНК (интервал), log ₁₀ копия/ml	5,0 (2–7)	5,0 (3–7)
Медиана на изходния брой на CD4+ клетките (интервал), × 10 ⁶ клетки/l	247 (1–888)	261 (1–857)
Процент на пациентите с коинфекция с HBV/HCV	7,7 %	8,1 %

Подгрупов анализ на вирусологичния отговор (< 50 HIV-1 РНК копия/ml) през седмица 48 и през седмица 96 и на вирусологичния неуспех според изходното вирусно натоварване (сборни данни от двете фаза III клинични проучвания – C209 и C215, за пациенти, получаващи основната схема на лечение с емтрицитабин/тенофовир дизопроксил), е представен в Таблица 5. Степента на отговор (потвърдено неустановимо вирусно натоварване < 50 HIV-1 РНК копия/ml) през седмица 96 е била сравнима между рамото с рилпивирин и рамото с ефавиренц. Честотата на вирусологичен неуспех е била по-висока в рамото с рилпивирин в сравнение с рамото с ефавиренц през седмица 96; повечето от случаите на вирусологичен неуспех, обаче, са се развили в рамките на първите 48 седмици от лечението. Броят прекратявания поради нежелани събития бил по-висок в рамото с ефавиренц през седмица 96 в сравнение с рамото с рилпивирин.

Таблица 5: Вирусологични резултати от рандомизирано лечение от проучвания C209 и C215 (сборни данни за пациенти, получаващи рилпивирин хидрохлорид или ефавиренц в комбинация с емтрицитабин/тенофовир дизопроксил) през седмица 48 (първични) и седмица 96

	Рилпивирин + Емтрицитабин/ Тенофовир дизопроксил n = 550	Ефавиренц + Емтрицитабин/ Тенофовир дизопроксил n = 546	Рилпивирин + Емтрицитабин/ Тенофовир дизопроксил n = 550	Ефавиренц + Емтрицитабин/ Тенофовир дизопроксил n = 546
	Седмица 48		Седмица 96	
Общ отговор (HIV-1 РНК < 50 копия/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)
Според изходното вирусно натоварване (копия/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)
Според изходния брой CD4+ клетки (x 10⁶ клетки/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)
Без отговор				
Вирусологичен неуспех (всички пациенти)	9,5 % (52/550)	4,2 % (23/546)	11,5 % (63/550) ^в	5,1 % (28/546) ^г
Според изходното вирусно натоварване (копия/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)
Смърт	0	0,2 % (1/546)	0	0,7 % (4/546)
Прекратено поради нежелано събитие (НС)	2,2 % (12/550)	7,1 % (39/546)	3,6 % (20/550)	8,1 % (44/546)
Прекратено поради причина, различна от НС^д	4,9 % (27/550)	6,0 % (33/546)	8 % (44/550)	8,8 % (48/546)

n = общ брой пациенти в отделните групи на лечение.

а ITT TLOVR = време с намерение за лечение до загуба на вирусологичен отговор (Intention to treat time to loss of virologic response).

б Разликата в честотата на отговор е 1 % (95 % доверителен интервал -3 % до 6 %) с нормална апроксимация.

в Отчетени са 17 нови вирусологични неуспеха между първичния анализ през седмица 48 и седмица 96 (6 пациенти с изходно вирусно натоварване ≤ 100 000 копия/ml и 11 пациенти с изходно вирусно натоварване > 100 000 копия/ml). При първичния анализ през седмица 48 има и прегрупирания, като най-честото е било прегрупиране от вирусологичен неуспех в прекратяване по причини, различни от нежелано събитие.

г Отчетени са 10 нови вирусологични неуспеха между първичния анализ през седмица 48 и седмица 96 (3 пациенти с изходно вирусно натоварване ≤ 100 000 копия/ml и 7 пациенти с изходно вирусно натоварване > 100 000 копия/ml). При първичния анализ през седмица 48 има и прегрупирания, като най-честото е било прегрупиране от вирусологичен неуспех в прекратяване по причини, различни от нежелано събитие.

д напр. загубен от проследяване, неспазване на протокола, оттеглено съгласие.

Установено е, че емтрицитабин/тенофовир дизопроксил + рилпивирин хидрохлорид са не по-малко ефективни от емтрицитабин/тенофовир дизопроксил + ефавиренц при постигане на HIV-1 RNA < 50 копия/ml.

През седмица 96 средните промени в броя на CD4+ клетките от изходните стойности са били +226 x 10⁶ клетки/l и +222 x 10⁶ клетки/l в рамената на лечение съответно с рилпивирин и ефавиренц от пациентите, получаващи основната схема на лечение с емтрицитабин/тенофовир дизопроксил.

Не е имало нови модели на кръстосана резистентност през седмица 96 в сравнение със седмица 48. Резултатите по отношение на резистентността при пациенти с дефинирани по протокол вирусологичен неуспех и фенотипна резистентност през седмица 96 са представени в Таблица 6:

Таблица 6: Резултати по отношение на фенотипна резистентност от проучванията C209 и C215 (сборни данни за пациенти, получаващи рилпивирин хидрохлорид или ефавиренц в комбинация с емтрицитабин/тенофовир дизопроксил) през седмица 96 (базирани на анализ на резистентността)

	Рилпивирин + Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил n = 550	Ефавиренц + Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил n = 546
Резистентност към емтрицитабин/ламивудин	7,3 % (40/550)	0,9 % (5/546)
Резистентност към рилпивирин	5,6 % (31/550)	0
Резистентност към ефавиренц	5,1 % (28/550)	2,2 % (12/546)

При тези пациенти, които са имали неуспех при терапията с Eviplera и са развили резистентност към Eviplera, обикновено се наблюдава кръстосана резистентност към други одобрени ННИОТ (етрапирин, ефавиренц, невирапин).

*Вирусологично супресирани пациенти, инфектирани с HIV-1
Проучване GS-US-264-0106*

Ефикасността и безопасността на преминаване от усилен с ритонавир ПИ в комбинация с два ННИОТ на лечение с Eviplera СЛЕТ са оценени в рандомизирано, открито проучване при вирусологично супресирани възрастни, инфектирани с HIV-1. Пациентите е трябвало да бъдат на тяхната първа или втора антиретровирусна схема на лечение без анамнеза за вирусологичен неуспех, да нямат настояща или минала анамнеза за резистентност към която и да било от трите съставки на Eviplera, и е трябвало да бъдат трайно супресирани (HIV-1 РНК < 50 копия/ml) за най-малко 6 месеца преди скрининга. Пациентите са били рандомизирани в съотношение 2:1 или за преминаване на лечение с Eviplera на изходно ниво (рамо с Eviplera, n = 317), или за оставане на тяхната схема на антиретровирусна терапия от изходно ниво за 24 седмици (рамо с оставане на СЛИН, n = 159), преди да преминат на Eviplera за допълнителни 24 седмици (рамо с отложено преминаване, n = 152). Пациентите са имали средна възраст 42 години (интервал 19–73), 88 % са били мъже, 77 % са били бели, 17 % са били чернокожи и 17 % са били латиноамериканци. Средната стойност в броя на CD4 клетките на изходно ниво е била 584 x 10⁶ клетки/l (интервал 42–1 484). Рандомизацията е била стратифицирана по употреба на тенофовир дизопроксил и/или лопинавир/ритонавир в схемата на лечение на изходно ниво.

Резултатите от лечението до 24 седмици са представени в Таблица 7.

Таблица 7: Резултати от рандомизирано лечение в проучване GS-US-264-0106 през седмица 24^a

	Рамо с Eviplera n = 317	Рамо с оставане на схема на лечение от изходно ниво (СЛИН) n = 159
Вирусологичен успех след 24 седмици лечение^б HIV-1 РНК < 50 копия/ml	94 % (297/317)	90 % (143/159)
Вирусологичен неуспех^в	1 % (3/317)	5 % (8/159)
Няма вирусологични данни в прозореца на седмица 24		
Прекратено изпитвано лекарство, поради НС или смърт ^г	2 % (6/317)	0 %
Прекратено изпитвано лекарство, поради други причини и последни налични HIV-1 РНК < 50 копия/ml ^д	3 % (11/317)	3 % (5/159)
Липсващи данни по време на прозореца, но за изпитвано лекарство	0 %	2 % (3/159)
Увеличение на стойността на медианата на CD4 от изходно ниво (x 10 ⁶ клетки/l)	+10	+22

а Прозорецът на седмица 24 е между ден 127 и 210 (включително).

б Моментен анализ

в Включва пациенти, които са имали HIV-1 РНК ≥ 50 копия/ml в прозореца на седмица 24, пациенти, които са прекратили преждевременно участие поради липса или загуба на ефикасност, пациенти, които са прекратили по причини, различни от нежелано събитие (НС) или смърт, и в момента на прекратяване са имали вирусно натоварване ≥ 50 копия/ml.

г Включва пациенти, които са прекратили участие поради НС или смърт в който и да било момент от ден 1 до прозореца на седмица 24 и в резултат на това без вирусологични данни за лечението по време на посочения прозорец.

д Включва пациенти, които са прекратили участие поради причини, различни от НС, смърт, или липса или загуба на ефикасност, напр. оттеглили са съгласие, загубени са за проследяване и т.н.

Преминаването на Eviplera е било не по-малко ефикасно за поддържане на HIV-1 РНК < 50 копия/ml, сравнено с пациенти, които са останали на усилен с ритонавир ПИ в комбинация с два НИОТ [терапевтична разлика (95 % ДИ): + 3,8 % (-1,6 % до 9,1 %)].

Сред пациентите в рамото с оставане на СЛИН, които са поддържали своята схема на лечение от изходно ниво за 24 седмици и след това са преминали на Eviplera, 92 % (140/152) от пациентите са имали HIV-1 РНК < 50 копия/ml след 24 седмици на Eviplera, съвместими с резултатите от 24-та седмица за пациенти, които са преминали на Eviplera на изходно ниво.

През седмица 48, 89 % (283/317) от пациентите, рандомизирани за преминаване на лечение с Eviplera на изходно ниво (Eviplera) са имали HIV-1 РНК < 50 копия/ml, 3 % (8/317) са считани за имащи вирусологичен неуспех (HIV РНК ≥ 50 копия/ml) и 8 % (26/317) не са имали налични данни в прозореца на седмица 48. От 26-те пациенти без налични данни в прозореца на седмица 48, 7 пациенти са прекратили участие поради нежелано събитие (НС) или смърт, 16 пациенти са прекратили по други причини и за 3-ма пациенти има липсващи данни, но са останали на изпитваното лекарство. Медианата на промяната в броя CD4 клетки през седмица 48 е била +17 x 10⁶ клетки/l в анализа в хода на лечението.

Имало е 7/317 пациенти (2 %) в рамото с Eviplera и 6/152 пациенти (4 %) в рамото с отложено преминаване, които са прекратили окончателно приема на изпитваното лекарство поради свързани с лечението нежелано събитие (СЛНС). В рамото с оставане на СЛИН нито един пациент не е прекратил участието си в проучването поради СЛНС.

Проучване GS-US-264-0111

Ефикасността, безопасността и фармакокинетиката на преминаването от ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил СЛЕТ към Eviplera СЛЕТ са оценени

в открито проучване при вирусологично супресирани възрастни, инфектирани с HIV-1. Пациентите е трябвало преди това да са били на лечение само с ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил като първа схема на антиретровирусно лечение за най-малко три месеца и да са пожелали да променят схемата на лечение поради непоносимост към ефавиренц. Пациентите е трябвало да бъдат трайно супресирани за най-малко 8 седмици преди включване в проучването, да нямат настояща или минала анамнеза за резистентност към която и да било от трите съставки на Eviplera и да имат HIV-1 РНК < 50 копия/ml при скрининга. Пациентите са преминали от ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил към Eviplera без период на изчистване. Сред 49 пациенти, които са получили поне една доза Eviplera, 100 % от пациентите са останали супресирани (HIV-1 РНК < 50 копия/ml) през седмица 12 и седмица 24. През седмица 48 94 % (46/49) от пациентите са останали супресирани и при 4 % (2/49) е отчетен вирусологичен неуспех (HIV-1 РНК ≥ 50 копия/ml). Един пациент (2 %) не е имал налични данни в прозореца на седмица 48; изпитваното лекарство е било прекратено поради нарушение на протокола (т.е. причина, различна от НС или смърт) и последната налична HIV-1 РНК е била < 50 копия/ml.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Eviplera във всички подгрупи на педиатричната популация при лечение на HIV-1 (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

Бременност

Рилпивирин (приеман като Eviplera при 16 от 19 пациенти и като друга основна схема на лечение при 3 от 19 пациенти) е оценен в проучване TMC114HIV3015 при бременни жени по време на 2-рия и 3-тия триместър, както и в следродилния период. Фармакокинетичните данни показват, че общата експозиция (AUC) на рилпивирин като част от антиретровирусната схема на лечение е приблизително 30% по-ниска по време на бременност в сравнение със следродилния период (6–12 седмици). Вирусологичният отговор като цяло се запазва в хода на проучването: от 12 пациентки, завършили проучването, 10 пациентки са с вирусна супресия в края на проучването; при другите 2 пациентки повишаване на вирусното натоварване се наблюдава само в следродилния период, като при най-малко 1 пациентка това се дължи на подозирано субоптимално придържане към лечението. Не се наблюдава предаване от майката на детето при всички 10 кърмачета на майки, завършили проучването, и за които е наличен HIV статус. Рилпивирин се понася добре по време на бременност и в следродилния период. Няма нови находки по отношение на безопасността в сравнение с известния профил на безопасност на рилпивирин при инфектирани с HIV-1 възрастни (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.2).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Биоеквивалентността на една филмирана таблетка Eviplera с една твърда капсула емтрицитабин 200 mg, една филмирана таблетка рилпивирин (като хидрохлорид) 25 mg и една филмирана таблетка тенофовир дизопроксил 245 mg е установена след прилагане на еднократна доза при здрави индивиди след храна. След пероралното приложение на Eviplera с храна емтрицитабин се резорбира бързо и в голяма степен с достигане на максимални плазмени концентрации в рамките на 2,5 часа след прилагане на дозата. Максимални концентрации на тенофовир в плазмата се наблюдават в рамките на 2 часа и максималните плазмени концентрации на рилпивирин се достигат обикновено в рамките на 4–5 часа. След перорално приложение на тенофовир дизопроксил на пациенти, инфектирани с HIV, тенофовир дизопроксил се абсорбира бързо и се конвертира до тенофовир. Абсолютната бионаличност на емтрицитабин от твърди капсули от 200 mg е оценена на 93 %. Пероралната бионаличност на тенофовир от таблетките тенофовир дизопроксил при пациенти на гладно е около 25 %. Не е известна абсолютната бионаличност на рилпивирин. Прилагането на Eviplera на здрави възрастни едновременно с лека храна (390 kcal) или със стандартна порция храна (540 kcal) води до повишени нива на

експозиция на рилпивирин и тенофовир в сравнение с режима на гладноприем. C_{\max} и AUC на рилпивирин се повишават съответно с 34 % и 9 % (лека храна) и 26 % и 16 % (стандартна порция храна). C_{\max} и AUC за тенофовир се повишават съответно с 12 % и 28 % (лека храна) и 32 % и 38 % (стандартна порция храна). Експозициите на емтрицитабин не се повлияват от прием на храна. Eviplera трябва да се приема с храна, за да се осигури оптимална абсорбция (вж. точка 4.2).

Разпределение

След интравенозно приложение обемът на разпределение на отделните съставки емтрицитабин и тенофовир е съответно около 1 400 ml/kg и 800 ml/kg. След перорално приложение на отделните съставки емтрицитабин и тенофовир дизопроксил се разпределят почти в целия организъм. *In vitro* свързването на емтрицитабин с човешки плазмени протеини е < 4 % и е независимо от концентрацията в интервала 0,02–200 µg/ml. *In vitro* свързването на рилпивирин с човешки плазмени протеини е приблизително 99,7 %, основно към албумин. *In vitro* свързването на тенофовир с плазмени или серумни протеини е по-ниско съответно от 0,7 % и 7,2 % за концентрация на тенофовир в интервала 0,01 до 25 µg/ml.

Биотрансформация

Метаболизмът на емтрицитабин е ограничен. Биотрансформацията на емтрицитабин включва оксидация на тиоловата група до 3'-сулфоксидни диастеромери (приблизително 9 % от дозата) и конюгиране с глюкуроновата киселина до 2'-O-глюкуронид (приблизително 4 % от дозата). *In vitro* експерименти показват, че рилпивирин хидрохлорид е подложен основно на оксидативен метаболизъм, медиран от системата на CYP3A. *In vitro* проучвания са установили, че нито тенофовир дизопроксил, нито тенофовир са субстрати за CYP450 ензимите. Нито емтрицитабин нито тенофовир инхибират *in vitro* лекарствения метаболизъм, медиран от основните изоформи на човешкия CYP450, включени в биотрансформацията на лекарствата. Също така емтрицитабин не инхибира уридин-5'-дифосфоглюкуронил трансферазата, ензим, отговорен за глюкуронирането.

Елиминиране

Емтрицитабин се екскретира основно от бъбреците като цялата приложена доза се открива в урината (приблизително 86 %) и фекалиите (приблизително 14 %). Тринадесет процента от общата доза емтрицитабин се открива в урината като три метаболита. Системният клирънс на емтрицитабин е средно 307 ml/min. След перорално приложение елиминационният полуживот на емтрицитабин е приблизително 10 часа.

Терминалният елиминационен полуживот на рилпивирин е приблизително 45 часа. След перорално приложение на еднократна доза [^{14}C]-рилпивирин, средно 85 % и 6,1 % от радиоактивността могат да се установят съответно в изпражненията и в урината. Непромененият рилпивирин в изпражненията отговаря средно на 25 % от приложената доза. Само следи от непроменен рилпивирин (< 1 % от дозата) са открити в урината.

Тенофовир се екскретира предимно от бъбреците чрез филтрация и активен тубулен транспорт (човешки транспортер на органични аниони 1 [hOAT1 – *human organic anion transporter 1*]), като около 70–80 % от приложената интравенозно доза се екскретира непроменена с урината. Привидният клирънс на тенофовир е средно около 307 ml/min. Бъбречният клирънс е изчислен на около 210 ml/min, което надвишава скоростта на гломерулна филтрация. Това показва, че активната тубулна секреция е важна част от елиминирането на тенофовир. След перорално приложение елиминационният полуживот на тенофовир е около 12 до 18 часа.

Фармакокинетика при специални популации

Старческа възраст

Популационният фармакокинетичен анализ при инфектирани с HIV пациенти показва, че фармакокинетиката на рилпивириин не се различава в изследвания възрастов интервал (18 до 78 години), със само 2-ма пациенти на 65-годишна възраст или повече.

Пол

Фармакокинетиката на емтрицитабин и тенофовир е сходна при мъже и жени. Не са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетиката на рилпивириин между мъже и жени.

Етническа принадлежност

Не са установени клинично значими различия във фармакокинетиката в зависимост от етническата принадлежност.

Педиатрична популация

Най-общо фармакокинетиката на емтрицитабин при кърмачета, деца и юноши (възраст от 4 месеца до 18 години) е сходна с тази при възрастни. В момента се проучва фармакокинетиката на рилпивириин и тенофовир дизопроксил при деца и юноши. Не могат да бъдат дадени препоръки за дозировката при педиатрични пациенти поради недостатъчно данни (вж. точка 4.2).

Бъбречно увреждане

Ограничени данни от клинични проучвания подкрепят еднократното прилагане на Eviplera веднъж дневно при пациенти с леко бъбречно увреждане (CrCl 50–80 ml/min). Въпреки това дългосрочните данни за безопасност за съставките на Eviplera емтрицитабин и тенофовир дизопроксил не са били оценени при пациенти с леко бъбречно увреждане. Затова при пациенти с леко бъбречно увреждане Eviplera трябва да се използва, само ако потенциалните ползи от лечението надвишават потенциалните рискове (вж. точки 4.2 и 4.4).

Eviplera не се препоръчва при пациенти с умерено или тежко бъбречно увреждане (CrCl < 50 ml/min). При пациенти с умерено или тежко бъбречно увреждане се налага адаптиране на дозовия интервал за емтрицитабин и тенофовир дизопроксил, което не може да се постигне с комбинираната таблетка (вж. точки 4.2 и 4.4).

Фармакокинетичните параметри основно са били установени след прилагане на еднократни дози емтрицитабин 200 mg или тенофовир дизопроксил 245 mg при пациенти, неинфектирани с HIV с различно по степен бъбречно увреждане. Степента на бъбречното увреждане е определена в зависимост от изходния CrCl (нормална бъбречна функция CrCl > 80 ml/min; леко увреждане CrCl = 50–79 ml/min; умерено увреждане CrCl = 30–49 ml/min и тежко увреждане CrCl = 10–29 ml/min).

Средната стойност (% CV – коефициент на вариация) на експозиция на емтрицитабин се е повишила от 12 (25 %) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ при пациенти с нормална бъбречна функция съответно до 20 (6 %) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, 25 (23 %) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ и 34 (6 %) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ при пациенти с леко, умерено и тежко бъбречно увреждане.

Средната стойност (% CV) на експозиция на тенофовир се е повишила от 2 185 (12 %) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ при пациенти с нормална бъбречна функция съответно до 3 064 (30 %) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$, 6 009 (42 %) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ и 15 985 (45 %) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ при пациенти с леко, умерено и тежко бъбречно увреждане.

При пациенти с краен стадий на бъбречна недостатъчност (КСБН), при които се налага хемодиализа, експонирането на веществата значително се е повишило в периода между отделните диализни сеанси до 53 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (19 %) за емтрицитабин в рамките на 72 часа и до 42 857 $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (29 %) за тенофовир в рамките на 48 часа.

Проведено е малко клинично проучване за оценка на безопасността, антивирусната активност и фармакокинетиката на тенофовир дизопроксил в комбинация с емтрицитабин при инфектирани с HIV пациенти с бъбречно увреждане. Подгрупата пациенти с изходен CrCl между 50 и 60 ml/min, получаващи еднократна дневна доза, са имали 2- до 4 пъти повишаване на експозицията на тенофовир и влошаване на бъбречната функция.

Няма проучвания за фармакокинетиката на рилпивирин при пациенти с бъбречна недостатъчност. Елиминирането на рилпивирин чрез бъбреците е пренебрежимо. При пациенти с тежко бъбречно увреждане или КСБН плазмените концентрации може да са повишени поради промени в абсорбцията, разпределението и/или метаболизма на лекарството като следствие от бъбречната дисфункция. Тъй като рилпивирин е свързан във висока степен с плазмените протеини, е малко вероятно той да бъде отстранен в значима степен чрез хемодиализа или перитонеална диализа (вж. точка 4.9).

Чернодробно увреждане

Не се препоръчва адаптиране на дозата на Eviplera, но се препоръчва повишено внимание при пациенти с умерено чернодробно увреждане. Eviplera не е проучван при пациенти с тежко чернодробно увреждане (СРТ скор С). Затова не се препоръчва употреба на Eviplera при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.2 и 4.4).

Фармакокинетиката на емтрицитабин при пациенти с различна степен на чернодробна недостатъчност не е проучена.

Рилпивирин хидрохлорид се метаболизира и елиминира основно от черния дроб. При едно проучване, сравняващо 8 пациенти с леко чернодробно увреждане (СРТ скор А) с 8 съответни контроли и 8 пациенти с умерено чернодробно увреждане (СРТ скор В) с 8 съответни контроли, експозицията след многократно приложение на рилпивирин е била 47 % по-висока при пациентите с леко чернодробно увреждане и 5 % по-висока при пациентите с умерено чернодробно увреждане. Рилпивирин не е проучван при пациенти с тежко чернодробно увреждане (СРТ скор С) (вж. точка 4.2). Не може, обаче, да се изключи, че експозицията на фармакологично активен, несвързан рилпивирин е значително повишена при умерено увреждане.

При участници, неинфектирани с HIV, но с различно по степен чернодробно увреждане, определено по класификацията на СРТ, е била приложена еднократна доза от 245 mg тенофовир дизопроксил. Не са установени съществени промени във фармакокинетиката на тенофовир при пациентите с чернодробно увреждане, което предполага, че при такива индивиди не се налага адаптиране на дозата. Средните стойности (% CV) за C_{max} и $AUC_{0-\infty}$ за тенофовир са били при нормални индивиди съответно 223 (34,8 %) ng/ml и 2.050 (50,8 %) ng•h/ml, сравнено с 289 (46,0 %) ng/ml и 2.310 (43,5 %) ng•h/ml при пациенти с умерено чернодробно увреждане и 305 (24,8 %) ng/ml и 2.740 (44,0 %) ng•h/ml при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Коинфекция с вируса на хепатит В и/или хепатит С

Най-общо фармакокинетиката на емтрицитабин при пациенти, инфектирани с HBV, е сходна с тази при здрави и при инфектирани с HIV.

Популационният фармакокинетичен анализ показва, че коинфекцията с вируса на хепатит В и/или С няма клинично значим ефект върху експозицията към рилпивирин.

Преминаване от схема на лечение, базирана на ефавиренц

Данните за ефикасност от проучване GS-US-264-0111 (вж. точка 5.1) показват, че краткият период на по-ниска експозиция на рилпивирин не повлиява антивирусната ефикасност на Eviplera. В резултат на спадане на плазменото ниво на ефавиренц индукционният ефект намалява и концентрацията на рилпивирин започва да се нормализира. По време на периода на спадане на плазмената концентрация на ефавиренц и повишаване на тази на рилпивирин след

промяната на лечението при нито един пациент не е наблюдавано по едно и също време плазмено ниво на ефавиренц или рилпивириин, по-ниско от съответната IC_{90} . Не е било необходимо адаптиране на дозата след преминаване от схема на лечение, съдържаща ефавиренц.

Бременност и следродилен период

След прием на рилпивириин 25 mg веднъж дневно като част от антиретровирусната схема на лечение, общата експозиция на рилпивириин е по-ниска по време на бременност (сходна за 2-^{рия} и 3-^{тия} триместър) в сравнение със следродилния период. Понижаването на експозицията на несвързаната свободна фракция на рилпивириин (т.е. активната) по време на бременност в сравнение със следродилния период е по-малко изразено, отколкото за общата експозиция на рилпивириин.

При жените, получаващи рилпивириин 25 mg веднъж дневно по време на 2-^{рия} триместър на бременността, средните интраиндивидуални стойности за стойностите на C_{max} , AUC_{24h} и C_{min} за общия рилпивириин са съответно 21%, 29% и 35% по-ниски в сравнение със следродилния период; през 3-^{тия} триместър на бременността стойностите на C_{max} , AUC_{24h} и C_{min} са съответно 20%, 31% и 42% по-ниски в сравнение със следродилния период.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни за емтрицитабин не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

Неклиничните данни за рилпивириин хидрохлорид не показват особен риск за хора на базата на фармакологичните проучвания за безопасност, фармакокинетика на лекарството, генотоксичност, карциногенен потенциал, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието. При гризачи се наблюдава чернодробна токсичност, свързана с индукция на чернодробни ензими. При кучета са отбелязани подобни на холестаза ефекти.

Проучванията за карциногенност с рилпивириин при мишки и плъхове показват специфичен за тези видове туморогенен потенциал, но се смята, че това не е от значение при хора.

Проучванията при животни показват ограничено преминаване на рилпивириин през плацентата. Не е известно дали рилпивириин преминава през плацентата при бременни жени. Не се наблюдава тератогенност при плъхове и зайци от рилпивириин.

Неклиничните данни за тенофовир дизопроксил не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, генотоксичност, карциногенен потенциал, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието. Резултатите по отношение на токсичност при многократно прилагане при плъхове, кучета и маймуни при нива на експозиция, по-големи или равни на нивата на клинична експозиция и с възможно значение за клиничната употреба, включват промени в бъбреците и в костите и понижаване на серумните концентрации на фосфатите. Токсичността за костите е диагностицирана като остеомаляция (при маймуни) и намалена КМП (при плъхове и кучета).

Изпитвания за генотоксичност и токсичност при многократно прилагане в продължение на един месец или по-малко с комбинация от емтрицитабин и тенофовир дизопроксил не показват влошаване на токсикологичните ефекти в сравнение с двете съставки поотделно.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Кроскармелоза натрий
Лактоза монохидрат
Магнезиев стеарат
Микрокристална целулоза
Полисорбат 20
Повидон
Прежелатинизирано царевично нишесте

Филмово покритие

Хипромелоза
Индигокармин алуминиев лак
Лактоза монохидрат
Полиетилен гликол
Червен железен оксид
Сънсет жълто алуминиев лак (E110)
Титанов диоксид
Триацетин

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. Съхранявайте бутилката плътно затворена.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE) със защитена от деца запушалка от полипропилен, съдържаща 30 филмирани таблетки и сушител силикагел.

Предлагат се следните опаковки: картонена опаковка, съдържаща 1 бутилка с 30 филмирани таблетки и външни картонени кутии, съдържащи 90 (3 бутилки по 30) филмирани таблетки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 28 ноември 2011 г.
Дата на последно подновяване: 22 юли 2016 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ДАНИИ ВЪРХУ БУТИЛКАТА И КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Eviplera 200 mg/25 mg/245 mg филмирани таблетки
емтрицитабин/рилпивириин/тенофовир дизопроксил

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 200 mg емтрицитабин, 25 mg рилпивириин (като хидрохлорид) и 245 mg тенофовир дизопроксил (като фумарат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза монохидрат и сънсет жълто алуминиев лак (E110), **Вижте листовката за повече информация.**

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 филмирани таблетки
90 (3 бутилки с по 30) филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. Съхранявайте бутилката плътно затворена.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/737/001 30 филмирани таблетки
EU/1/11/737/002 90 (3 бутилки с по 30) филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Eviplera [само върху вторичната опаковка]

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор. [Само върху вторичната опаковка]

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC {номер}
SN {номер}
NN {номер}
[само върху вторичната опаковка]

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Eviplera 200 mg/25 mg/245 mg филмирани таблетки

емтрицитабин/рилпивириин/тенофовир дизопроксил (emtricitabine/rilpivirine/tenofovir disoproxil)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Eviplera и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Eviplera
3. Как да приемате Eviplera
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Eviplera
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Eviplera и за какво се използва

Eviplera съдържа три активни вещества, които се използват за лечение на инфекция с човешкия вирус на имунната недостатъчност (HIV):

- Емтрицитабин, нуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза (НИОТ).
- Рилпивириин, не-нуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза (ННИОТ).
- Тенофовир дизопроксил, нуклеотиден инхибитор на обратната транскриптаза (НтИОТ).

Всяко от тези вещества, познати още като антиретровирусни лекарства, действа като повлиява един ензим (белтък, наречен „обратна транскриптаза“), който е необходим за размножаването на вируса.

Eviplera намалява количеството на HIV в тялото Ви. Това ще подобри имунната Ви система и ще намали риска от развитие на болест, свързана с HIV инфекцията.

Eviplera се използва за лечение на инфекции с човешкия вирус на имунната недостатъчност (HIV) при възрастни на и над 18 години.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Eviplera

Не приемайте Eviplera

- **Ако сте алергични към емтрицитабин, рилпивириин, тенофовир дизопроксил, или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6 на тази листовка).**

→ Ако това се отнася за Вас, незабавно уведомете Вашия лекар.

- **Ако в момента приемате някое от следните лекарства**
 - **карбамазепин, окскарбазепин, фенобарбитал и фенитоин** (лекарства за лечение на епилепсия и профилактика на гърчове)

- **рифампицин и рифапентин** (за лечение на някои бактериални инфекции като туберкулоза)
- **омепразол, лансопризол, рабепразол, пантопризол и езомепразол** (инхибитори на протонната помпа – лекарства, които се използват за предотвратяване и лечение на язви в стомаха, киселини, гастро-езофагеална рефлуксна болест)
- **дексаметазон** (кортикостероид, използван за лечение на възпаление и за потискане на имунната система), когато се приема през устата или се инжектира (освен като лечение с еднократно прилагане)
- **продукти, които съдържат жълт кантарион** (*Hypericum perforatum*) (билково лекарство, което се използва при депресия и безпокойство)

Предупреждения и предпазни мерки

Докато приемате Eviplera, трябва да останете под грижите на Вашия лекар.

- Това лекарство не води до излекуване на HIV инфекцията. Докато приемате Eviplera, при Вас все още може да се развият инфекции или други болести, свързани с HIV инфекцията.
- **Кажете на Вашия лекар, ако сте имали бъбречно заболяване** или ако изследвания са показали бъбречни проблеми. Eviplera може да засегне бъбреците Ви. Преди и по време на лечението, Вашият лекар може да назначи кръвни изследвания за оценка на дейността на бъбреците Ви. Eviplera не се препоръчва, ако имате умерено или тежко бъбречно заболяване.

Обикновено Eviplera не се приема заедно с други лекарства, които могат да увредят бъбреците Ви (*Вижте „Други лекарства и Eviplera“*). Ако това е неизбежно, Вашият лекар ще следи дейността на бъбреците Ви веднъж седмично.

- **Информирайте лекаря си ако сте имали чернодробно заболяване, включително хепатит.** Пациентите с HIV, които имат чернодробно заболяване (включително хроничен хепатит В или С) и са лекувани с антиретровирусни средства, са изложени на по-голям риск от тежки и потенциално фатални чернодробни усложнения. Ако имате хепатит В, лекарят Ви ще направи внимателна преценка на подходящото лечение за Вас. Две от активните вещества в Eviplera (тенофовир дизопроксил и емтрицитабин) показват известна активност срещу вируса на хепатит В. Ако сте страдали от чернодробно заболяване или инфекция с хроничен хепатит, лекарят Ви може да направи изследвания на кръвта, за да наблюдава функцията на черния дроб.

Ако имате инфекция с хепатит В, чернодробните проблеми може да се влошат, след като спрете да приемате Eviplera. Важно е да не спирате приема на Eviplera без да сте се посъветвали с Вашия лекар: вижте точка 3, *„Не спирайте приема на Eviplera“*.

- **Информирайте незабавно Вашия лекар и прекратете приема на Eviplera, ако при Вас се появи кожен обрив със следните симптоми: повишена температура, образуване на мехури, зачервяване на очите и отоци по лицето, устата или тялото.** Възможно е това състояние да стане тежко или потенциално животозастрашаващо.
- **Говорете с Вашия лекар, ако сте на възраст над 65 години.** Не са проучени достатъчен брой пациенти на възраст над 65 години. Ако сте над 65-годишна възраст и Ви е предписан Eviplera, Вашият лекар ще следи състоянието Ви внимателно.

Докато приемате Eviplera

Щом започнете да приемате Eviplera, следете за:

- всякакви признаци на възпаление или инфекция проблеми с костите (проявяващи се като упорита или влошаваща се болка в костите и понякога водещи до счупвания) могат също да се проявяват и поради увреждане на тубулните клетки на бъбреците (вижте точка 4, *Възможни нежелани реакции*). Кажете на Вашия лекар, ако имате болки или счупвания на костите.

Тенофовир дизопроксил (съставка на Eviplera) може също така да предизвика загуба на костна маса. Като цяло ефектите на тенофовир дизопроксил върху дългосрочното костно здраве и риска от счупвания при възрастни пациенти са неясни. Кажете на Вашия лекар, ако страдате от остеопороза. Пациентите с остеопороза са изложени на по-висок риск от счупвания.

→ Ако забележите някой от тези симптоми, незабавно уведомете Вашия лекар.

Деца и юноши

Не давайте това лекарство на деца и юноши под 18-годишна възраст.

Други лекарства и Eviplera

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Това включва лекарства и лекарства от растителен произход, отпускани без рецепта.

Уведомете Вашия лекар, ако приемате някои от следните:

- **Всякакви други лекарства, съдържащи:**
 - емтрицитабин
 - рилпивирин
 - тенофовир дизопроксил
 - тенофовир алафенамид
 - всякакви други антивирусни лекарства, които съдържат ламивудин или адефовир дипивоксил

Eviplera може да взаимодейства с други лекарства. В резултат на това количеството на Eviplera или на другите лекарства в кръвта Ви може да бъде променено. Това може да спре нормалното действие на лекарствата Ви или може да влоши нежеланите лекарствени реакции. В някои случаи може да се наложи Вашият лекар да адаптира дозата или да изследва кръвта Ви.

- **Лекарства, които може да увредят бъбреците Ви;** примерите включват:
 - аминокликозиди (като стрептомицин, неомицин и гентамицин), ванкомицин (за бактериални инфекции)
 - фоскарнет, ганцикловир, цидофовир (за вирусни инфекции)
 - амфотерицин В, пентамидин (за гъбични инфекции)
 - интерлевкин-2, наричан още алдеслевкин (за лечение на рак)
 - нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС, за облекчаване на костни и мускулни болки)
- **Лекарства, съдържащи диданозин (за HIV инфекция):** Приемът на Eviplera с други антивирусни лекарства, които съдържат диданозин, може да повиши нивата на диданозин в кръвта и може да намали броя на CD4+ клетките. Има съобщения за възпаление на задстомашната жлеза и лактатна ацидоза (излишък на млечна киселина в кръвта), която понякога причинява смърт, когато се приемат едновременно лекарства, съдържащи

тенофовир дизопроксил и диданозин. Вашият лекар внимателно ще обмисли дали да Ви лекува с други лекарства, използвани за лечение на HIV инфекция (вижте „Други лекарства, използвани за лечение на HIV инфекция“).

- **Други лекарства, използвани за лечение на HIV инфекция:** Ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (ННИОТ). Eviplera съдържа ННИОТ (рилпивириин) и затова Eviplera не трябва да се комбинира с други лекарства от този тип. Ако е необходимо, Вашият лекар ще обсъди друго лекарство.
 - **Рифабутин** е лекарство за лечение на някои бактериални инфекции. Това лекарство може да понижи количеството на рилпивириин (съставка на Eviplera) в кръвта Ви. Може да се наложи Вашият лекар да Ви предпише допълнителна доза рилпивириин за лечението на HIV инфекцията (вж. точка 3, „Как да приемате Eviplera“).
 - **Антибиотици, използвани за лечение на бактериални инфекции**, включително туберкулоза, съдържащи:
 - кларитромицин
 - еритромицинТези лекарства могат да повишат количеството на рилпивириин (съставка на Eviplera) в кръвта Ви. Може да се наложи Вашият лекар да промени дозата на антибиотика или да Ви даде друг антибиотик.
 - **Лекарства за язви на стомаха, киселини, гастро-езофагеална рефлуксна болест** като:
 - антиацидни средства (алуминиев/магнезиев хидроксид или калциев карбонат)
 - H₂-антагонисти (фамотидин, циметидин, низатидин или ранитидин)Тези лекарства могат да понижат количеството на рилпивириин (съставка на Eviplera) в кръвта Ви. Ако приемате някое от тези лекарства, Вашият лекар или ще Ви даде друго лекарство за язви на стомаха, киселини или гастро-езофагеален рефлукс, или ще Ви препоръча как и кога да приемате това лекарство.
 - **Ако приемате антиацидно средство** (например лекарства, съдържащи магнезий или калий), приемайте го поне 2 часа преди или поне 4 часа след Eviplera (вж. точка 3, „Как да приемате Eviplera“).
 - **Ако приемате H₂-антагонист** (използват се и за лечение на стомашни киселини или киселина рефлуксна болест), приемайте го поне 12 часа преди или поне 4 часа след Eviplera. Ако приемате Eviplera, H₂-антагонист може да се приема само веднъж дневно. H₂-антагонистите не трябва да се приемат два пъти дневно. Попитайте Вашия лекар за алтернативна схема (вижте точка 3 „Как да приемате Eviplera“).
 - **Метадон**, лекарство, използвано за лечение на пристрастяването към опиати, тъй като може да се наложи Вашият лекар да промени дозата Ви метадон.
 - **Дабигатран етексилат**, лекарство, използвано за лечение на сърдечни заболявания, тъй като може да се наложи Вашият лекар да проследява нивото на това лекарство в кръвта Ви.
- **Уведомете Вашия лекар, ако приемате някое от тези лекарства.** Не спирайте лечението без да сте се свързали с Вашия лекар.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

- **Използвайте ефективна контрацепция**, докато приемате Eviplera.

- **Незабавно уведомете Вашия лекар, ако забременеете или планирате бременност.** Бременните жени трябва да обсъдят употребата на Eviplera с лекаря си. Вашият лекар ще обсъди с Вас възможните ползи и рискове от приема на Eviplera за Вас и детето Ви.
- Ако по време на бременността **сте приемали Eviplera**, Вашият лекар може да назначи редовни кръвни изследвания, както и други диагностични изследвания, за да следи развитието на детето Ви. При деца, чиито майки са приемали НИОТ по време на бременността, ползата от защитата срещу ХИВ е по голяма от риска от нежелани реакции.

Недейте да кърмите по време на лечение с Eviplera. Това се налага, защото активните вещества на това лекарство се отделят с човешката кърма.

Не се препоръчва кърмене при жени, които са HIV-положителни, тъй като HIV инфекцията може да се предаде на бебето чрез кърмата.

Ако кърмите или смятате да кърмите, трябва да **обсъдите това с Вашия лекар възможно най-скоро.**

Шофиране и работа с машини

Не шофирайте и не работете с машини, ако се чувствате изморени, сънливи или замаяни след приема на Вашето лекарство.

Eviplera съдържа лактоза, сънсет жълто алуминиев лак (E110) и натрий

- Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него, преди да приемете това лекарство.
- **Кажете на Вашия лекар, ако сте алергични към сънсет жълто алуминиев лак (E110).** Eviplera съдържа сънсет жълто алуминиев лак, наречено още „E110“, което може да предизвика алергични реакции.
- Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Eviplera

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Обичайната доза е една таблетка, приета всеки ден през устата. Таблетката трябва да се приема с храна. Това е важно, за да може правилното количество активно вещество да попадне в тялото Ви. Само хранителна напитка не може да замести храната.

Глътнете цялата таблетка с вода.

Не дъвчете, не разтрошавайте или разделяйте таблетката – ако го направите, това може да повлияе начина на освобождаване на лекарството в тялото Ви.

Ако Вашият лекар прецени, че трябва да спрете приема на една от съставките на Eviplera или да се промени дозата на Eviplera, може да Ви предпише емтрицитабин, рилпивирин и/или тенофовир дизопроксил по отделно или с други лекарства за лечение на HIV инфекцията.

Ако приемате антиацидно средство като лекарства, съдържащи магнезий или калий. Приемайте го поне 2 часа преди или поне 4 часа след Eviplera.

Ако приемате H₂-антагонист като фамотидин, циметидин, низатидин или ранитидин. Приемайте го поне 12 часа преди или поне 4 часа след Eviplera. Ако приемате Eviplera, H₂-

антагонист може да се приема само веднъж дневно. H₂-антагонистите не трябва да се приемат два пъти дневно. Попитайте Вашия лекар за алтернативна схема.

Ако приемате рифабутин. Може да се наложи Вашият лекар да Ви предпише допълнителна доза рилпивирин. Приемайте таблетката рилпивирин по същото време, когато приемате Eviplera. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Ако сте приели повече от необходимата доза Eviplera

Ако случайно сте приели доза Eviplera, по-голяма от препоръчителната, може да имате по-голям риск от развитие на възможни нежелани реакции на това лекарство (*Вижте точка 4 „Възможни нежелани реакции“*).

Свържете се незабавно за съвет с Вашия лекар или най-близкия център за спешна помощ. Вземете с Вас бутилката с таблетките, за да опишете по-лесно какво лекарство сте приели.

Ако сте пропуснали да приемете Eviplera

Важно е да не пропускате доза от Eviplera.

Ако сте пропуснали една доза:

- **Ако забележите в рамките на 12 часа** от обичайното време за приемане на Eviplera, трябва да вземете таблетката възможно най-скоро. Винаги приемайте таблетката с храна. След това приемете следващата доза както обичайно.
- **Ако забележите след 12 часа или по-късно** от обичайното време за приемане на Eviplera, не приемайте пропуснатата доза. Изчакайте и приемете следващата доза с храна в обичайното време.

Ако повърнете след по-малко от 4 часа след приема на Eviplera, вземете друга таблетка с храна. **Ако повърнете след повече от 4 часа след приема на Eviplera**, не трябва да взимате друга таблетка до времето за следващия планов прием на таблетка.

Не спирайте приема на Eviplera

Не спирайте приема на Eviplera без да сте се посъветвали с Вашия лекар. Спирането приема на Eviplera може сериозно да повлияе на отговора Ви към бъдещо лечение. Ако по някаква причина приемът на Eviplera е спрял, посъветвайте се с Вашия лекар преди да започнете отново да приемате таблетки Eviplera. Вашият лекар може да обмисли да Ви даде съставките на Eviplera поотделно, ако имате някакви проблеми или е необходимо адаптиране на дозата Ви.

Когато запасът Ви от Eviplera започне да намалява, вземете още от Вашия лекар или фармацевт. Това е много важно, тъй като количеството на вируса може да започне да се повишава, ако лекарството бъде спряно дори и за кратко време. След това вирусът може да се лекува по-трудно.

Ако имате инфекция с HIV и с хепатит В, е особено важно да не спирате лечението с Eviplera преди да се посъветвате с Вашия лекар. При някои пациенти кръвните изследвания или симптомите са показали влошаване на хепатита след спиране на лечението с емтрицитабин или тенофовир дизопроксил (две от трите активни вещества на Eviplera). Ако приемът на Eviplera бъде спрял, Вашият лекар може да Ви препоръча да възобновите лечението си за хепатит В. Може да са необходими кръвни изследвания, за да се провери дейността на черния Ви дроб в продължение на 4 месеца след спиране на лечението. При някои пациенти с напреднало чернодробно заболяване или цироза спиране на лечението не се препоръчва, тъй като може да доведе до влошаване на хепатита Ви, което може да бъде животозастрашаващо.

→ **Уведомете Вашия лекар незабавно**, ако след спиране на лечението забележите нови или необичайни симптоми, особено ако това са симптоми, които принципно бихте свързали с инфекцията Ви с хепатит В.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Възможни нежелани реакции: съобщете веднага на лекар

- **Лактатната ацидоза** (излишък на млечна киселина в кръвта) е рядка, но потенциално животозастрашаваща нежелана лекарствена реакция на някои лекарства за HIV. Лактатната ацидоза се среща по-често при жени – особено, ако те са с наднормено тегло, както и при хора с чернодробни заболявания. Следните белези може да са признаци на лактатна ацидоза:
 - Дълбоко, учестено дишане
 - Умора или сънливост
 - Гадене, повръщане
 - Болка в стомаха

→ **Ако смятате, че може да имате лактатна ацидоза, незабавно уведомете Вашия лекар.**

Всякакви признаци на възпаление или инфекция. При някои пациенти с напреднала HIV инфекция (СПИН) и анамнеза за опортюнистични инфекции (инфекции, които се развиват при хора със слаба имунна система) може да се развият признаци и симптоми на възпаление от предишни инфекции скоро след започване на анти-HIV лечението. Смята се, че тези симптоми се дължат на подобрение на имунния отговор на тялото, което позволява на тялото да се бори с инфекции, които може да са съществували без очевидни симптоми.

В допълнение към опортюнистичните инфекции може да настъпят също и автоимунни нарушения (състояния, които настъпват, когато имунната система атакува здравата тъкан на организма), след като започнете да приемате лекарства за лечение на HIV инфекцията. Автоимунните заболявания може да възникнат много месеци след началото на лечението. Ако забележите каквито и да е симптоми на инфекция или други симптоми, като мускулна слабост, слабост започваща в ръцете и краката и преминаваща нагоре към тялото, сърцебиене, треперене или свръхактивност, информирайте незабавно Вашия лекар, за да потърси необходимото лечение.

→ **Ако забележите някакви симптоми на възпаление или инфекция, уведомете незабавно Вашия лекар.**

Много чести нежелани реакции

(може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Диария, прилошаване (повръщане), неразположение (гадене)
- Трудно заспиване (*безсъние*)
- Замаяност, главоболие
- Обрив
- Чувство за слабост

Изследвания може да покажат също:

- Понижаване на нивата на фосфатите в кръвта
- Повишени нива на креатинин киназата в кръвта, което може да доведе до мускулни болки и слабост
- Повишени нива на холестерола и/или панкреатичната амилаза в кръвта
- Повишени нива на чернодробните ензими в кръвта

→ Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, уведомете Вашия лекар.

Чести нежелани реакции

(може да засегнат до 1 на 10 души)

- Намален апетит
- Депресия и депресивно настроение
- Умора, сънливост (сомнолентност)
- Сънливост
- Болки, болка или дискомфорт в стомаха, усещане за подутост, сухота в устата
- Абнормни сънища, нарушения на съня
- Храносмилателни проблеми с неприятно чувство след хранене, отделяне на газове
- Обриви (вкл. червени точки или петна, понякога с мехури и оток на кожата), които може да са признак на алергични реакции, сърбеж, промени в цвета на кожата вкл. петнисто потъмняване на кожата
- Други алергични реакции като хрипове, отоци или замаяност

Изследвания може да покажат също:

- Нисък брой на белите кръвни клетки (намаленият брой на белите кръвни клетки може да Ви направи по-податливи на инфекции)
- Нисък брой на тромбоцитите (вид кръвни клетки, участващи в кръвосъсирването)
- Намаляване на хемоглобина в кръвта (намален брой червени кръвни клетки)
- Повишени мастни киселини (*триглицериди*), билирубин или захар в кръвта
- Проблеми със задстомашната жлеза

→ Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, уведомете Вашия лекар.

Нечести нежелани реакции

(може да засегнат до 1 на 100 души)

- Анемия (нисък брой на червените кръвни клетки)
- Болка в корема, причинена от възпаление на задстомашната жлеза
- Разрушаване на мускулна тъкан, мускулни болки или мускулна слабост
- Оток на лицето, устните, езика или гърлото
- Признаци или симптоми на възпаление или инфекция
- Тежки кожни реакции, включващи обрив, придружен с повишена температура, оток и чернодробни проблеми
- Увреждане на тубулните клетки на бъбреците

Изследвания може да покажат също:

- Понижаване на калия в кръвта
- Повишаване на креатинина в кръвта
- Промени в урината

→ Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, уведомете Вашия лекар.

Редки нежелани реакции

(може да засегнат до 1 на 1 000 души)

- Лактатна ацидоза (Вижте „Възможни нежелани реакции“: съобщете веднага на лекар)

- Болки в гърба, причинени от бъбречни проблеми, включително бъбречна недостатъчност. Възможно е Вашият лекар да Ви направи кръвни изследвания, за да провери дали бъбреците Ви функционират нормално.
- Затлъстяване на черния дроб
- Жълто оцветяване на кожата или очите, сърбеж или болка в корема, причинени от чернодробно възпаление
- Възпаление на бъбреците, повишено отделяне на урина и чувство за жажда
- Омекване на костите (с болки в костите и понякога водещо до фрактури)

В резултат на увреждане на тубулните клетки на бъбреците могат да се наблюдават разграждане на мускулите, омекване на костите (с болки в костите и понякога водещо до фрактури), болка в мускулите, слабост в мускулите и понижения на калия или на фосфатите в кръвта.

→ Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, уведомете Вашия лекар.

Други реакции, които може да се наблюдават по време на лечение за HIV

Честотата на следните нежелани реакции е неизвестна (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата).

- **Проблеми с костите.** Някои пациенти, приемащи комбинирани антиретровирусни лекарства като Eviplera, може да развият костно заболяване, наречено *остеонекроза* (костната тъкан умира поради прекъсване на притока на кръв към костта). Продължителният прием на този вид лекарства, приемът на кортикостероиди, пиенето на алкохол, много слабата имунна система и наднормено тегло може да са някои от многото рискови фактори за развитие на това заболяване. Признаци на остеонекроза са:
 - Скованост в ставите
 - Болки (особено в ханша, колената и раменете)
 - Затруднени движения

→ Ако забележите някой от тези симптоми, уведомете Вашия лекар.

По време на лечението на HIV може да има увеличение на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Това е отчасти свързано с подобрените здраве и начин на живот, а в случая на липидите в кръвта – понякога със самите лекарства за HIV. Вашият лекар ще проведе изследвания, за да идентифицира тези промени.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Eviplera

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху бутилката и картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. Съхранявайте бутилката плътно затворена.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Eviplera

- **Активни вещества:** *емтрицитабин, рилпивирин и тенофовир дизопростил*. Всяка филмирана таблетка Eviplera съдържа 200 mg емтрицитабин, 25 mg рилпивирин (като хидрохлорид) и 245 mg тенофовир дизопростил (като фумарат).
- **Други съставки:**
Ядро на таблетката:
Микрокристална целулоза, лактоза монохидрат, повидон, прежелатинизирано царевично нишесте, полисорбат 20, кроскармелоза натрий и магнезиев стеарат.

Филмово покритие:
Хипромелоза, индигокармин алуминиев лак, лактоза монохидрат, полиетилен гликол, червен железен оксид, сънсет жълто алуминиев лак (E110), титанов диоксид и триацетин.

Как изглежда Eviplera и какво съдържа опаковката

Eviplera е розово-лилава филмирана таблетка с форма на капсула, с вдлъбнато релефно означение „GSI“ от едната страна и гладка от другата. Eviplera се предлага в бутилки по 30 таблетки и в опаковки от 3 бутилки, всяка съдържаща 30 таблетки. Всяка бутилка съдържа сушител силикагел, който трябва да се държи в бутилката, за да предпазва Вашите таблетки. Сушителят силикагел е поставен в отделно саше или контейнер и не трябва да се поглъща.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ирландия

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Дата на последно преразглеждане на листовката.

Подобна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.