

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Eviplera 200 mg/25 mg/245 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje emtricitabinum 200 mg, rilpivirinum 25 mg (ve formě rilpivirini hydrochloridum) a tenofovirum disoproxilum 245 mg (ve formě tenofoviri disoproxili fumaras).

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 277 mg monohydrátu laktosy a 4 mikrogramy hlinitého laku oranžové žlutí (E110).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Fialovo-růžová potahovaná tableta tvaru tobolky o rozměrech 19 mm x 8,5 mm, na jedné straně je vyraženo „GSI“ a druhá strana je hladká.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Eviplera je indikován k léčbě dospělých infikovaných virem lidské imunodeficiency typu 1 (HIV-1) bez známých mutací spojených s rezistencí na třídu nenukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy (*non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor*, NNRTI), tenofovir nebo emtricitabin, a s virovou náloží $\leq 100\,000$ HIV-1 RNA kopií/ml (viz body 4.2, 4.4 a 5.1).

Použití přípravku Eviplera se má řídit testováním genotypové rezistence a/nebo údaji o rezistenci v anamnéze (viz body 4.4 a 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Terapii přípravkem Eviplera má zahájit lékař, který má zkušenosti s léčbou infekce HIV.

Dávkování

Dospělí

Doporučená dávka přípravku Eviplera je jedna tableta jednou denně, užívaná perorálně. Přípravek Eviplera **se musí užívat s jídlem** (viz bod 5.2).

Je-li indikováno přerušení terapie jednou ze složek přípravku Eviplera nebo je-li nezbytná úprava dávkování, jsou k dispozici samostatné přípravky emtricitabinu, rilpivirin-hydrochloridu a tenofovir-disoproxilu. Údaje o těchto léčivých přípravcích najdete v příslušných souhrnech údajů o přípravku.

Jestliže pacient vynechá dávku přípravku Eviplera a uplynulo méně než 12 hodin od doby, kdy je přípravek obvykle užíván, má co nejdříve užít přípravek Eviplera s jídlem a vrátit se k normálnímu rozvrhu dávkování. Jestliže pacient vynechá dávku přípravku Eviplera a uplynulo více než 12 hodin od doby, kdy je přípravek obvykle užíván, pacient nemá užít vynechanou dávku, ale jednoduše se vrátit k obvyklému rozvrhu dávkování.

Jestliže pacient zvrací do 4 hodin po užití přípravku Eviplera, má užít další tabletu s jídlem. Jestliže pacient zvrací po více než 4 hodinách po užití přípravku Eviplera, nemá až do další pravidelné naplánované dávky užít další dávku přípravku Eviplera.

Úprava dávkování

Pokud je přípravek Eviplera podáván souběžně s rifabutinem, doporučuje se během období souběžného užívání rifabutinu dodatečně užívat 25mg tabletu rilpivirinu denně současně s přípravkem Eviplera (viz bod 4.5).

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

Přípravek Eviplera nebyl studován u pacientů starších 65 let. Přípravek Eviplera se má podávat starším pacientům s opatrností (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

Léčba přípravkem Eviplera vedla zpočátku k mírnému zvýšení průměrných hladin sérového kreatininu, které zůstaly po celou dobu léčby stabilní a nepovažují se za klinicky významné (viz bod 4.8).

Omezené množství údajů z klinických studií podporuje podávání přípravku Eviplera pacientům s lehkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu (CrCl) 50–80 ml/min) jednou denně. Údaje o dlouhodobé bezpečnosti pro složky emtricitabin a tenofovir-disoproxil přípravku Eviplera však dosud nebyly u pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin vyhodnoceny. Přípravek Eviplera se proto má používat u pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin pouze v případě, že potenciální přínos léčby převažuje její možné riziko (viz body 4.4 a 5.2).

Přípravek Eviplera se nedoporučuje u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin (CrCl < 50 ml/min). Pacienti se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin vyžadují úpravu intervalu mezi dávkami emtricitabinu a tenofovir-disoproxil, které nelze dosáhnout pomocí kombinované tablety (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

O používání přípravku Eviplera u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater (skóre podle Child-Pugh-Turcottovy (CPT) klasifikace A nebo B) jsou k dispozici pouze omezené údaje. U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater není nutná úprava dávkování přípravku Eviplera. Přípravek Eviplera se má používat s opatrností u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater. Přípravek Eviplera nebyl u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (CPT skóre C) studován. Z tohoto důvodu se používání přípravku Eviplera nedoporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz body 4.4 a 5.2).

Jestliže se přeruší léčba přípravkem Eviplera u pacientů souběžně infikovaných HIV a virem hepatitidy B (HBV), je třeba u těchto pacientů pozorně sledovat příznaky exacerbace hepatitidy (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Eviplera u dětí ve věku do 18 let nebyla stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodě 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Těhotenství

Během těhotenství byly pozorovány nižší expozice rilpivirinu (jedna ze složek přípravku Eviplera), proto je třeba pečlivě sledovat virovou nálož. Případně je možné zvážit převedení pacientky na jiný antiretrovirový režim (viz body 4.4, 4.6, 5.1 a 5.2).

Způsob podání

Přípravek Eviplera se musí užívat perorálně, jednou denně, s jídlem (viz bod 5.2). Doporučuje se přípravek Eviplera spolknout celý a zapít vodou. Potahované tablety se nesmí rozkousnout, rozdrtit nebo dělit, protože to může ovlivnit absorpci přípravku Eviplera.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Přípravek Eviplera se nesmí podávat souběžně s následujícími léčivými přípravky, protože to může významně snížit plazmatické koncentrace rilpivirinu (z důvodu indukce enzymu cytochromu P450 [CYP]3A nebo zvýšení pH v žaludku), což může vést ke ztrátě terapeutického účinku přípravku Eviplera:

- antikonvulziva karbamazepin, oxkarbazepin, fenobarbital, fenytoin
- antimykobakteriální přípravky rifampicin, rifapentin
- inhibitory protonové pumpy, například omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol
- systémově podávaný glukokortikoid dexamethason, kromě léčby jednorázovou dávkou
- třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*)

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Virologické selhání a vznik rezistence

Přípravek Eviplera nebyl hodnocen u pacientů s dřívějším virologickým selháním při jiné antiretrovirové léčbě. Nejsou k dispozici dostatečné údaje podporující použití u pacientů s předchozím selháním léčby NNRTI. Použití přípravku Eviplera se má řídit testováním rezistence a/nebo údaji o rezistenci v anamnéze (viz bod 5.1).

Ve sdružené analýze účinnosti během 96 týdnů ve dvou klinických studiích fáze III (C209 [ECHO] a C215 [THRIVE]) měli pacienti léčení kombinací emtricitabinu/tenofovir-disoproxil + rilpivirinu s počáteční virovou náloží > 100 000 HIV-1 RNA kopií/ml větší riziko virologického selhání (17,6 % s rilpivirinem oproti 7,6 % s efavirenzem) v porovnání s pacienty s počáteční virovou náloží ≤ 100 000 HIV-1 RNA kopií/ml (5,9 % s rilpivirinem oproti 2,4 % s efavirenzem). Míra virologického selhání u pacientů léčených kombinací emtricitabinu/tenofovir-disoproxil + rilpivirinu ve 48. a 96. týdnu byla 9,5 %, respektive 11,5 % a 4,2 %, respektive 5,1 % ve skupině užívající kombinaci emtricitabinu/tenofovir-disoproxil + efavirenzu. Rozdíl mezi mírou virologických selhání při analýze od 48. do 96. týdne mezi skupinou užívající rilpivirin a skupinou užívající efavirenz nebyl statisticky významný. Pacienti s počáteční virovou náloží > 100 000 HIV-1 RNA kopií/ml, u kterých se objevilo virologické selhání, vykazovali vyšší výskyt vzniku rezistence na třídu NNRTI. Rezistence spojená s lamivudinem/emtricitabinem se vyvinula u více pacientů, u kterých došlo k virologickému selhání při léčbě rilpivirinem, než u pacientů, u kterých došlo k virologickému selhání při léčbě efavirenzem (viz bod 5.1).

Vliv na kardiovaskulární systém

Při podávání supratherapeutických dávek (75 mg a 300 mg jednou denně) byl rilpivirin spojován s prodloužením QTc intervalu na elektrokardiogramu (EKG) (viz body 4.5 a 5.1). Rilpivirin při doporučené dávce 25 mg jednou denně není spojen s klinicky významným vlivem na QTc. Přípravek Eviplera se má používat s opatrností, pokud je podáván souběžně s léčivými přípravky, u kterých je známo riziko vzniku arytmie *torsade de pointes*.

Souběžné podávání s jinými léčivými přípravky

Přípravek Eviplera se nemá podávat souběžně s jinými léčivými přípravky, které obsahují emtricitabin, tenofovir-disoproxil, tenofovir-alafenamid nebo jiná cytidinová analoga, jako je například lamivudin

(viz bod 4.5). Přípravek Eviplera se nemá podávat souběžně s rilpivirin-hydrochloridem, pokud to není nutné pro úpravu dávkování při podávání s rifabutinem (viz body 4.2 a 4.5). Přípravek Eviplera se nemá podávat souběžně s adefovir-dipivoxilem (viz bod 4.5).

Souběžné podávání přípravku Eviplera a didanosinu se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Porucha funkce ledvin

Přípravek Eviplera se nedoporučuje u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin ($\text{CrCl} < 50 \text{ ml/min}$). Pacienti se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin vyžadují úpravu intervalu mezi dávkami emtricitabinu a tenofovir-disoproxil, které nelze dosáhnout pomocí kombinované tablety (viz body 4.2 a 5.2). Přípravek Eviplera se nemá používat souběžně nebo bezprostředně po používání nefrotoxických léčivých přípravků (viz bod 4.5). Je-li souběžné užívání přípravku Eviplera a nefrotoxických látek nezbytné, je nutné sledovat funkci ledvin každý týden (viz body 4.5 a 4.8).

U pacientů s rizikovým faktorem pro renální dysfunkci užívajících tenofovir-disoproxil byly po zahájení léčby vysokými dávkami nesteroidních protizánětlivých léčiv (NSAIDs) nebo kombinací více NSAIDs pozorovány případy akutního renálního selhání. Pokud je přípravek Eviplera podáván současně s NSAIDs, je potřeba zvýšeně sledovat renální funkce.

V klinické praxi bylo v souvislosti s používáním tenofovir-disoproxil hlášeno selhání ledvin, poruchy funkce ledvin, zvýšení hladiny kreatininu, hypofosfatémie a proximální tubulopatie (včetně Fanconiho syndromu) (viz bod 4.8).

Před zahájením léčby přípravkem Eviplera se u všech pacientů doporučuje provést výpočet CrCl a rovněž se doporučuje sledovat funkci ledvin (CrCl a hladiny sérových fosfátů) po dvou až čtyřech týdnech léčby, po třech měsících léčby a každé tři až šest měsíců poté u pacientů bez renálních rizikových faktorů. U pacientů s rizikem poruch funkce ledvin je nutné častější sledování funkce ledvin.

Je-li u pacientů užívajících přípravek Eviplera hladina sérových fosfátů $< 1,5 \text{ mg/dl}$ ($0,48 \text{ mmol/l}$) nebo je-li CrCl snížena na $< 50 \text{ ml/min}$, má se do jednoho týdne znovu vyhodnotit funkce ledvin, včetně stanovení koncentrace glukosy a draslíku v krvi a koncentrace glukosy v moči (viz bod 4.8, proximální tubulopatie). U pacientů, u kterých zjištěná CrCl klesla pod 50 ml/min nebo hladina sérových fosfátů klesla pod $1,0 \text{ mg/dl}$ ($0,32 \text{ mmol/l}$) se musí léčba přípravkem Eviplera přerušit, protože přípravek Eviplera je kombinovaným přípravkem a interval mezi dávkami jeho jednotlivých složek nelze změnit. Přerušování léčby přípravkem Eviplera se má také zvážit v případě progresivního poklesu funkce ledvin, kdy nebyla identifikována žádná jiná příčina. Pokud je indikováno přerušování léčby jednou ze složek přípravku Eviplera nebo pokud je nutná úprava dávkování, jsou k dispozici samostatné přípravky s obsahem emtricitabinu, rilpivirin-hydrochloridu a tenofovir-disoproxil.

Účinky na kosti

Vliv rilpivirinu na celotělovou hustotu kostních minerálů (*bone mineral density*, BMD) a celotělový obsah kostních minerálů (*bone mineral content*, BMC) ve srovnání s kontrolou byl studován celkově a s ohledem na základní režim léčby metodou duální rentgenové absorpciometrie (*dual energy X ray absorptiometry*, DXA) v podstudii obou studií (C209 a C215) fáze III ve 48. a 96. týdnů léčby. Podstudie používající metodu DXA prokázaly, že malé, ale statisticky významné snížení hodnot celotělové BMD a celotělového BMC oproti výchozím hodnotám bylo podobné ve 48. a 96. týdnů pro rilpivirin i kontrolu. Nebyl pozorován rozdíl v hodnotách celotělové BMD nebo celotělového BMC ve srovnání s výchozími hodnotami u rilpivirinu porovnávaného s kontrolou v celé populaci ani u pacientů léčených základním režimem zahrnujícím tenofovir-disoproxil. Kostní abnormality, jako je osteomalacie, které se mohou projevit jako přetrvávající nebo zhoršující se bolest kostí a které mohou občas přispívat ke vzniku zlomenin, mohou souviset s proximální renální tubulopatií vyvolanou tenofovir-disoproxilem (viz bod 4.8).

Tenofovir-disoproxil může také způsobit snížení BMD. V kontrolované klinické studii trvající 144 týdnů, která srovnávala tenofovir-disoproxil se stavudinem v kombinaci s lamivudinem a efavirenzem u pacientů dosud neléčených antiretroviroty, byl pozorován malý pokles hodnot BMD v celkovém proximálním femuru a v páteři u obou léčených skupin. Pokles hodnot BMD v páteři a změny kostních biomarkerů ve srovnání s výchozími hodnotami byly významně vyšší ve skupině léčené tenofovir-disoproxilem ve 144. týdnu. Pokles hodnot BMD v kyčli byl významně vyšší v této skupině do 96. týdne. Nicméně zvýšené riziko vzniku zlomenin nebo příznaky vzniku klinicky významných kostních abnormalit se v průběhu 144 týdnů v této studii neprojevaly.

V jiných studiích (prospektivní a průřezové) bylo nejvýraznější snížení BMD pozorováno u pacientů léčených tenofovir-disoproxilem v rámci léčebného režimu obsahujícího potencionální inhibitor proteázy (PI). Celkově s ohledem na kostní abnormality spojené s tenofovir-disoproxilem a omezení dlouhodobých údajů o dopadu tenofovir-disoproxilu na zdraví kostí a riziko vzniku zlomenin mají být u pacientů s osteoporózou, kteří mají vyšší riziko zlomenin, zváženy jiné dostupné terapeutické režimy.

Existuje-li podezření na kostní abnormality nebo byly-li zjištěny kostní abnormality, má být zajištěna příslušná konzultace.

Pacienti souběžně infikovaní HIV a virem hepatitidy B nebo C

U pacientů s chronickou hepatitidou B nebo C, kteří užívají antiretrovirovou terapii, existuje zvýšené riziko vzniku těžkých a případně i fatálních jaterních nežádoucích účinků.

Lékaři mají vzít v úvahu současné pokyny pro optimální léčbu infekce HIV u pacientů souběžně infikovaných HIV a HBV.

V případě souběžné antivirové terapie hepatitidy B nebo C si prosím přečtěte rovněž příslušné souhrny údajů o přípravku pro tyto léčivé přípravky.

Bezpečnost a účinnost přípravku Eviplera nebyla stanovena pro terapii chronické HBV infekce. Emtricitabin a tenofovir individuálně a v kombinaci vykazovaly ve farmakodynamických studiích aktivitu proti HBV (viz bod 5.1).

Přerušení léčby přípravkem Eviplera může být u pacientů souběžně infikovaných HIV a HBV spojeno s těžkou akutní exacerbací hepatitidy. Pacienti souběžně infikovaní HIV a HBV, kteří přeruší léčbu přípravkem Eviplera, musí být pozorně klinicky i laboratorně sledováni po dobu alespoň několika měsíců po ukončení léčby. Pokud je to vhodné, je možné obnovit léčbu hepatitidy B. U pacientů s pokročilým jaterním onemocněním nebo cirhózou jater se přerušení léčby nedoporučuje, protože poléčebná exacerbace hepatitidy může vést k dekompenzaci jater.

Onemocnění jater

Bezpečnost a účinnost přípravku Eviplera nebyla stanovena u pacientů s významnou jaterní poruchou. Farmakokinetika emtricitabinu nebyla studována u pacientů s poruchou funkce jater. Emtricitabin není významně metabolizován jaterními enzymy, takže dopad poškození jater je omezený. U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater (CPT skóre A nebo B) se nevyžaduje úprava dávkování rilpivirin-hydrochloridu. Rilpivirin-hydrochlorid nebyl u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (CPT skóre C) studován. Farmakokinetika tenofoviru byla studována u pacientů s poruchou funkce jater a úprava dávkování u těchto pacientů není nutná.

Je nepravděpodobné, že by u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater byla nutná úprava dávkování přípravku Eviplera (viz body 4.2 a 5.2). Přípravek Eviplera se má u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (CPT skóre B) používat s opatrností a používání tohoto přípravku u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (CPT skóre C) se nedoporučuje.

U pacientů s preexistující dysfunkcí jater, včetně chronické aktivní hepatitidy, se při kombinované antiretrovirové terapii (*combination antiretroviral therapy*, CART) projevuje zvýšená četnost abnormalit funkce jater a tyto pacienty je třeba sledovat obvyklým způsobem. Prokáže-li se u těchto pacientů zhoršení jaterního onemocnění, musí být zváženo přerušení nebo vysazení léčby.

Závažné kožní reakce

Po uvedení přípravku Eviplera na trh byly hlášeny případy závažných kožních reakcí se systémovými příznaky, včetně, ale nejen vyrážek doprovázených horečkou, tvorby puchýřů, konjunktivitidy, angioedému, zvýšených hodnot testů funkce jater a/nebo eozinofilie. Tyto příznaky vymizely po přerušení léčby přípravkem Eviplera. Jakmile se objeví závažné kožní a/nebo slizniční reakce, musí být léčba přípravkem Eviplera okamžitě přerušena a musí být zahájena příslušná léčba.

Tělesná hmotnost a metabolické parametry

V průběhu antiretrovirové léčby se může vyskytnout zvýšení tělesné hmotnosti a hladin lipidů a glukózy v krvi. Tyto změny mohou být částečně spojeny s kontrolou onemocnění a životním stylem. U lipidů existuje v některých případech důkaz účinku léčby, zatímco u přírůstku tělesné hmotnosti není významný průkaz spojení s touto léčbou. Při monitorování lipidů a glukózy v krvi je třeba sledovat zavedené pokyny pro léčbu HIV. Poruchy lipidů je třeba léčit podle klinické potřeby.

Mitochondriální dysfunkce po expozici *in utero*

Nukleosidová a nukleotidová analoga mohou různým způsobem ovlivnit mitochondriální funkci, což je nejvýraznější u stavudinu, didanosinu a zidovudinu. Existují zprávy o mitochondriální dysfunkci u HIV negativních dětí, které byly vystaveny *in utero* a/nebo postnatálně působení analog nukleosidů; ty se hlavně týkaly léčby s režimy zahrnujícími zidovudin. Nejdůležitějšími hlášenými nežádoucími účinky jsou hematologické poruchy (anemie, neutropenie) a metabolické poruchy (hyperlaktátemie, hyperlipazemie). Tyto účinky byly často přechodné. Vzácně byly hlášeny i neurologické poruchy s pozdním nástupem (hypertonie, křeče, neobvyklé chování). V současné době není známo, zda jsou takové neurologické poruchy přechodné nebo stálé. Tato zjištění mají být zvážena u každého dítěte, které bylo *in utero* vystaveno působení analog nukleosidů nebo nukleotidů a které má závažné klinické nálezy neznámé etiologie, zvláště neurologické. Tyto nálezy nemají vliv na současná národní doporučení, jak užívat antiretrovirovou léčbu u těhotných žen, aby se zamezilo vertikálnímu přenosu HIV.

Syndrom imunitní reaktivace

Při zahájení kombinované antiretrovirové terapie CART se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní patogeny, která může způsobit klinicky závažné stavy nebo zhoršení příznaků onemocnění. Takové reakce byly nejčastěji pozorovány během několika prvních týdnů či měsíců po zahájení CART. Jedná se například o cytomegalovirovou retinitidu, generalizované a/nebo fokální mykobakteriální infekce a pneumonii způsobenou bakterií *Pneumocystis jiroveci*. Jakékoli příznaky zánětu mají být vyhodnoceny a v případě potřeby má být zahájena příslušná léčba.

Při imunitní reaktivaci byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako je Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida), avšak hlášená doba do jejich nástupu byla velmi různá. Tyto stavy se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby.

Osteonekróza

Ačkoli je etiologie považována za multifaktoriální (zahrnující používání kortikosteroidů, konzumaci alkoholu, těžkou imunosupresi a vyšší index tělesné hmotnosti), byly případy osteonekrózy hlášeny především u pacientů s pokročilým onemocněním HIV a/nebo při dlouhodobé expozici CART. Pacienti mají být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud zaznamenají bolesti kloubů, ztuhlost kloubů nebo pokud mají pohybové potíže.

Starší pacienti

Přípravek Eviplera nebyl zkoumán u pacientů starších 65 let. Snížená funkce ledvin je u starších pacientů pravděpodobnější, proto je nutná zvýšená opatrnost při léčbě starších pacientů přípravkem Eviplera (viz body 4.2 a 5.2).

Těhotenství

Nižší expozice rilpivirinu byly pozorovány v případě, že byl užíván rilpivirin v dávce 25 mg jednou denně během těhotenství. V klinických studiích fáze III (C209 a C215) byla nižší expozice rilpivirinu, podobná expozici pozorované během těhotenství, spojována se zvýšeným rizikem virologického selhání, proto je třeba pečlivě sledovat virovou nálož (viz body 4.6, 5.1 a 5.2). Případně je možné zvážit převedení pacientky na jiný antiretrovirový režim.

Pomocné látky

Přípravek Eviplera obsahuje monohydrát laktosy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento léčivý přípravek užívat.

Přípravek Eviplera obsahuje barvivo nazývané hlinitý lak oranžové žlutí (E110), které může vyvolat alergické reakce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Protože přípravek Eviplera obsahuje emtricitabin, rilpivirin-hydrochlorid a tenofovir-disoproxil, mohou se u přípravku Eviplera objevit jakékoli interakce, které byly zjištěny u těchto léčivých látek jednotlivě. Studie interakcí s těmito léčivými látkami byly provedeny pouze u dospělých.

Rilpivirin je primárně metabolizován CYP3A. Léčivé přípravky, které indukují nebo inhibují CYP3A, mohou tedy ovlivnit clearance rilpivirinu (viz bod 5.2).

Souběžné používání je kontraindikováno

Při souběžném podávání přípravku Eviplera a léčivých přípravků, které indukují CYP3A, bylo pozorováno snížení plazmatických koncentrací rilpivirinu, což potenciálně může způsobit ztrátu terapeutického účinku přípravku Eviplera (viz bod 4.3).

Při souběžném podávání přípravku Eviplera a inhibitorů protonové pumpy bylo pozorováno snížení plazmatických koncentrací rilpivirinu (z důvodu zvýšení pH v žaludku), což potenciálně může způsobit ztrátu terapeutického účinku přípravku Eviplera (viz bod 4.3).

Souběžné podávání se nedoporučuje

Přípravek Eviplera se nemá podávat souběžně s jinými léčivými přípravky, které obsahují emtricitabin, tenofovir-disoproxil nebo tenofovir-alafenamid. Přípravek Eviplera se nemá podávat souběžně s rilpivirin-hydrochloridem, pokud to není nutné pro úpravu dávkování při podávání s rifabutinem (viz bod 4.2).

Vzhledem k podobnosti s emtricitabinem se přípravek Eviplera nemá podávat souběžně s jinými cytidinovými analogy, jako je lamivudin (viz bod 4.4). Přípravek Eviplera se nemá podávat souběžně s adefovir-dipivoxilem.

Didanosin

Souběžné podávání přípravku Eviplera a didanosinu se nedoporučuje (viz bod 4.4 a tabulka 1).

Léčivé přípravky eliminované ledvinami

Protože emtricitabin a tenofovir jsou primárně eliminovány ledvinami, souběžné podávání přípravku Eviplera s léčivými přípravky, které snižují funkci ledvin nebo u kterých dochází ke kompetici o aktivní tubulární sekreci (např. cidofovir), může zvyšovat sérové koncentrace emtricitabinu, tenofoviru a/nebo souběžně podávaných léčivých přípravků.

Přípravek Eviplera se nemá používat souběžně nebo bezprostředně po používání nefrotoxických léčivých přípravků. Některé příklady zahrnují aminoglykosidy, amfotericin B, foskarnet, ganciklovir, pentamidin, vankomycin, cidofovir nebo interleukin-2 (nazývaný také aldesleukin).

Další přípravky ze skupiny NNRTI

Souběžné podávání přípravku Eviplera s dalšími přípravky NNRTI se nedoporučuje.

Souběžné používání přípravků, při kterém se doporučuje opatrnost

Inhibitory enzymů cytochromu P450

Při souběžném podávání přípravku Eviplera s léčivými přípravky inhibujícími aktivitu enzymů CYP3A bylo pozorováno zvýšení plazmatických koncentrací rilpivirinu.

Léčivé přípravky prodlužující interval QT

Přípravek Eviplera se má používat s opatrností, jestliže je podáván souběžně s léčivými přípravky se známým rizikem vzniku arytmií *torsade de pointes*. K dispozici jsou pouze omezené údaje o možnosti farmakodynamické interakce mezi rilpivirinem a léčivými přípravky, které prodlužují interval QTc na elektrokardiogramu. Ve studii se zdravými jedinci bylo prokázáno, že supratherapeutické dávky rilpivirinu (75 mg jednou denně a 300 mg jednou denně) prodloužily interval QTc na EKG (viz bod 5.1).

Substráty P-glykoproteinu

Rilpivirin inhibuje P-glykoprotein (P-gp) *in vitro* (IC_{50} je 9,2 μ M). V klinické studii rilpivirin významně neovlivnil farmakokinetiku digoxinu. Nemusí však být úplně vyloučeno, že rilpivirin může zvyšovat expozici jiným léčivým přípravkům transportovaným P-gp, které jsou citlivější na inhibici intestinálního P-gp (např. dabigatran-etexilát).

Rilpivirin je *in vitro* inhibitor transportéru MATE-2K s $IC_{50} < 2,7$ nM. Klinické důsledky těchto nálezů nejsou v současné době známy.

Další interakce

Interakce mezi přípravkem Eviplera nebo jeho jednotlivými složkami a souběžně podávanými léčivými přípravky jsou uvedeny v tabulce 1 níže (nárůst je označen „↑“, snížení „↓“ a beze změny „↔“).

Tabulka 1: Interakce mezi přípravkem Eviplera a jeho jednotlivými složkami a jinými léčivými přípravky.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na hladiny léčivých přípravků Průměrná procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min}	Doporučení týkající se souběžného podávání s přípravkem Eviplera
ANTIINFEKTIVA		
Antiretrovirotika		
Nukleosidové nebo nukleotidové inhibitory reverzní transkriptázy (NRTIs/N[t]RTIs)		
Didanosin/emtricitabin	Interakce nebyly studovány.	Souběžné podávání přípravku Eviplera a didanosinu se nedoporučuje (viz bod 4.4).
Didanosin (400 mg jednou denně)/rilpivirin ¹	Didanosin: AUC: ↑ 12% C _{min} : N/A C _{max} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Zvýšená systémová expozice didanosinu může zvýšit riziko nežádoucích účinků spojených s užíváním didanosinu. Vzácně byly zaznamenány případy pankreatitidy a laktátové acidózy, někdy fatální. Souběžné podávání tenofovir-disoproxil a didanosinu v denní dávce 400 mg bylo spojováno s významným snížením počtu buněk CD4+, pravděpodobně z důvodu intracelulární interakce zvyšující hladinu fosforylovaného (tj. aktivního) didanosinu. Snížení dávky didanosinu na 250 mg souběžně podávaných s tenofovir-disoproxilem mělo za následek vysoký výskyt virologického selhání v rámci několika testovaných kombinací léčby infekce HIV-1.
Didanosin/tenofovir-disoproxil	Souběžné podávání tenofovir-disoproxil a didanosinu má za následek 40–60% zvýšení systémové expozice didanosinu.	

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na hladiny léčivých přípravků Průměrná procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min}	Doporučení týkající se souběžného podávání s přípravkem Eviplera
Inhibitory proteázy (PI) – potencované („boosted“ souběžným podáním nízké dávky ritonaviru)		
Atazanavir/ritonavir/emtricitabin	Interakce nebyly studovány.	Souběžné používání přípravku Eviplera s PI potencovanými („boosted“) ritonavirem může způsobit zvýšení plazmatických koncentrací rilpivirinu (inhibici enzymů CYP3A). Není nutná žádná úprava dávkování.
Atazanavir/ritonavir/rilpivirin	Interakce nebyly studovány.	
Atazanavir (300 mg jednou denně)/ritonavir (100 mg jednou denně)/tenofovir-disoproxil (245 mg jednou denně)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% C _{max} : ↓ 28% C _{min} : ↓ 26% Tenofovir: AUC: ↑ 37% C _{max} : ↑ 34% C _{min} : ↑ 29%	
Darunavir/ritonavir/emtricitabin	Interakce nebyly studovány.	
Darunavir (800 mg jednou denně)/ritonavir (100 mg jednou denně)/rilpivirin ¹	Darunavir: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 11% C _{max} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↑ 130% C _{min} : ↑ 178% C _{max} : ↑ 79%	
Darunavir (300 mg jednou denně)/ritonavir (100 mg jednou denně)/tenofovir-disoproxil (245 mg jednou denně)	Darunavir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	
Lopinavir/ritonavir/emtricitabin	Interakce nebyly studovány.	
Lopinavir (400 mg dvakrát denně)/ritonavir (100 mg dvakrát denně)/rilpivirin ¹ (měkké tobolky)	Lopinavir: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 11% C _{max} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↑ 52% C _{min} : ↑ 74% C _{max} : ↑ 29%	
Lopinavir (400 mg dvakrát denně)/ritonavir (100 mg dvakrát denně)/tenofovir-disoproxil (245 mg jednou denně)	Lopinavir/ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51%	
Antagonisté CCR5		
Maravirok/emtricitabin	Interakce nebyly studovány.	Klinicky významné lékové interakce se neočekávají. Není nutná žádná úprava dávkování.
Maravirok/rilpivirin	Interakce nebyly studovány.	
Maravirok (300 mg dvakrát denně)/tenofovir-disoproxil (245 mg jednou denně)	AUC: ↔ C _{max} : ↔ Koncentrace tenofoviru nebyly měřeny, neočekává se žádný vliv.	

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na hladiny léčivých přípravků Průměrná procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min}	Doporučení týkající se souběžného podávání s přípravkem Eviplera
Inhibitory přenosu řetězce integrázou		
Raltegravir/emtricitabin	Interakce nebyly studovány.	Klinicky významné lékové interakce se neočekávají. Není nutná žádná úprava dávkování.
Raltegravir/rilpivirin	Raltegravir: AUC: ↑ 9% C _{min} : ↑ 27% C _{max} : ↑ 10% Rilpivirin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
Raltegravir (400 mg dvakrát denně)/tenofovir-disoproxil	Raltegravir: AUC: ↑ 49% C _{12h} : ↑ 3% C _{max} : ↑ 64% (mechanismus účinku není znám) Tenofovir: AUC: ↓ 10% C _{12h} : ↓ 13% C _{max} : ↓ 23%	
Další antivirotika		
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg jednou denně)/emtricitabin/rilpivirin/tenofovir-disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg jednou denně)	Ledipasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ⁴ : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 91%	Není doporučena žádná úprava dávkování. Zvýšená expozice tenofoviru může potenciovat nežádoucí účinky spojené s tenofovir-disoproxilem, včetně poruch funkce ledvin. Je třeba pozorně sledovat funkci ledvin (viz bod 4.4).

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na hladiny léčivých přípravků Průměrná procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min}	Doporučení týkající se souběžného podávání s přípravkem Eviplera
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg jednou denně)/ emtricitabin/rilpivirin/tenofovir- disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg jednou denně)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ⁴ : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% C _{max} : ↑ 44% C _{min} : ↑ 84%	Není doporučena žádná úprava dávkování. Zvýšená expozice tenofoviru může potenciovat nežádoucí účinky spojené s tenofovir-disoproxilem, včetně poruch funkce ledvin. Je třeba pozorně sledovat funkci ledvin (viz bod 4.4).

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na hladiny léčivých přípravků Průměrná procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min}	Doporučení týkající se souběžného podávání s přípravkem Eviplera
Sofosbuvir/velpatasvir voxilaprevir (400 mg/100 mg/ 100 mg + 100 mg jednou denně) ⁵ / rilpivirin/emtricitabin (25 mg/200 mg jednou denně) ⁶	<p>Interakce s přípravkem Eviplera nebyly studovány.</p> <p><i>Očekává se:</i></p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007⁴: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Voxilaprevir AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivirin: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ C_{max}: ↑ C_{min}: ↑</p>	Není doporučena žádná úprava dávkování. Zvýšená expozice tenofoviru může potenciovat nežádoucí účinky spojené s tenofovir-disoproxilem, včetně poruch funkce ledvin. Je třeba pozorně sledovat funkci ledvin (viz bod 4.4).

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na hladiny léčivých přípravků Průměrná procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min}	Doporučení týkající se souběžného podávání s přípravkem Eviplera
Sofosbuvir/emtricitabin	Interakce nebyly studovány.	Není nutná žádná úprava dávkování.
Sofosbuvir (400 mg jednou denně) + Rilpivirin (25 mg jednou denně)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 21% GS-331007 ⁴ : AUC: ↔ C _{max} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	
Sofosbuvir/tenofovir-disoproxil	Interakce nebyly studovány.	Není nutná žádná úprava dávkování.
Ribavirin/tenofovir-disoproxil	Ribavirin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : N/A	
Antivirotika proti herpesviru		
Famciklovir/emtricitabin	Famciklovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : N/A Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : N/A	Není nutná žádná úprava dávkování.
Antimykotika		
Ketokonazol/emtricitabin	Interakce nebyly studovány.	Souběžné použití přípravku Eviplera s antimykotiky ze skupiny azolů může způsobovat zvýšení plazmatických koncentrací rilpivirinu (inhibice enzymů CYP3A). V případě dávky 25 mg rilpivirinu, není nutná žádná úprava dávkování.
Ketokonazol (400 mg jednou denně)/rilpivirin ¹ Flukonazol ² Itrakonazol ² Posakonazol ² Vorikonazol ²	Ketokonazol: AUC: ↓ 24% C _{min} : ↓ 66% C _{max} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↑ 49% C _{min} : ↑ 76% C _{max} : ↑ 30%	
Ketokonazol/tenofovir-disoproxil	Interakce nebyly studovány.	

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na hladiny léčivých přípravků Průměrná procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min}	Doporučení týkající se souběžného podávání s přípravkem Eviplera
Antimykobakteriální přípravky		
Rifabutin/emtricitabin	Interakce nebyly studovány.	Souběžné podání může vést k významnému poklesu plazmatických koncentrací rilpivirinu (indukce enzymů CYP3A). Pokud je přípravek Eviplera podáván souběžně s rifabutinem, doporučuje se během období souběžného užívání rifabutinu dodatečně užívat 25mg tabletu rilpivirinu denně současně s přípravkem Eviplera (viz bod 4.5).
Rifabutin (300 mg jednou denně)/rilpivirin ³	Rifabutin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ 25-O-desacetyl-rifabutin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
Rifabutin (300 mg jednou denně)/rilpivirin (25 mg jednou denně)	Rilpivirin: AUC: ↓ 42% C _{min} : ↓ 48% C _{max} : ↓ 31%	
Rifabutin (300 mg jednou denně)/rilpivirin (50 mg jednou denně)	Rilpivirin: AUC: ↑ 16%* C _{min} : ↔* C _{max} : ↑ 43%* *ve srovnání s rilpivirinem 25 mg jednou denně podávaným samostatně	
Rifabutin/tenofovir-disoproxil	Interakce nebyly studovány.	
Rifampicin/emtricitabin	Interakce nebyly studovány.	Přípravek Eviplera se nesmí používat v kombinaci s rifampicinem, jelikož souběžné podání může vést k významnému poklesu plazmatických koncentrací rilpivirinu (indukce enzymů CYP3A). To může mít za následek ztrátu terapeutického účinku přípravku Eviplera (viz bod 4.3).
Rifampicin (600 mg jednou denně)/rilpivirin ¹	Rifampicin: AUC: ↔ C _{min} : N/A C _{max} : ↔ 25-desacetyl-rifampicin: AUC: ↓ 9% C _{min} : N/A C _{max} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↓ 80% C _{min} : ↓ 89% C _{max} : ↓ 69%	
Rifampicin (600 mg jednou denně)/tenofovir-disoproxil (245 mg jednou denně)	Rifampicin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Rifapentin ²	Nebyly studovány interakce s žádnou složkou přípravku Eviplera.	Přípravek Eviplera se nesmí používat v kombinaci s rifapentinem, jelikož souběžné podání může vést k významnému poklesu plazmatických koncentrací rilpivirinu (indukce enzymů CYP3A). To může mít za následek ztrátu terapeutického účinku přípravku Eviplera (viz bod 4.3).

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na hladiny léčivých přípravků Průměrná procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min}	Doporučení týkající se souběžného podávání s přípravkem Eviplera
Makrolidová antibiotika		
Klarithromycin Erythromycin	Nebyly studovány interakce s žádnou složkou přípravku Eviplera.	Kombinace přípravku Eviplera s těmito makrolidovými antibiotiky může způsobit zvýšení plazmatických koncentrací rilpivirinu (inhibice enzymů CYP3A). Je-li to možné, musí se zvážit alternativy, jako například azithromycin.
ANTIKONVULZIVA		
Karbamazepin Oxkarbazepin Fenobarbital Fenytoin	Nebyly studovány interakce s žádnou složkou přípravku Eviplera.	Přípravek Eviplera se nesmí používat v kombinaci s těmito antikonvulzivami, jelikož souběžné podání by mohlo vést k významnému poklesu plazmatických koncentrací rilpivirinu (indukce enzymů CYP3A). To může mít za následek ztrátu terapeutického účinku přípravku Eviplera (viz bod 4.3).
GLUKOKORTIKOIDY		
Dexamethason (podávaný systémově, s výjimkou jednorázové dávky)	Nebyly studovány interakce s žádnou složkou přípravku Eviplera.	Přípravek Eviplera se nemá používat v kombinaci se systémově podávaným dexamethasonem (s výjimkou jednorázové dávky), jelikož souběžné podání by mohlo vést v závislosti na dávce k významnému poklesu plazmatických koncentrací rilpivirinu (indukce enzymů CYP3A). To může mít za následek ztrátu terapeutického účinku přípravku Eviplera (viz bod 4.3). Zejména pro dlouhodobé užívání je nutné zvážit jiné alternativy.
INHIBITORY PROTONOVÉ PUMPY		
Omeprazol/emtricitabin Omeprazol (20 mg jednou denně)/rilpivirin ¹ Lansoprazol ² Rabeprazol ² Pantoprazol ² Esomeprazol ² Omeprazol/tenofovir-disoproxil	Interakce nebyly studovány. Omeprazol: AUC: ↓ 14% C _{min} : N/A C _{max} : ↓ 14% Rilpivirin: AUC: ↓ 40% C _{min} : ↓ 33% C _{max} : ↓ 40%	Přípravek Eviplera se nesmí používat v kombinaci s inhibitory protonové pumpy, jelikož souběžné podání může vést k významnému poklesu plazmatických koncentrací rilpivirinu (snížená absorpce, zvýšení hodnoty pH v žaludku). To může mít za následek ztrátu terapeutického účinku přípravku Eviplera (viz bod 4.3).

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na hladiny léčivých přípravků Průměrná procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min}	Doporučení týkající se souběžného podávání s přípravkem Eviplera
ANTAGONISTÉ H₂-RECEPTORŮ		
Famotidin/emtricitabin	Interakce nebyly studovány.	Kombinace přípravku Eviplera a antagonistů H ₂ -receptorů se má používat se zvláštní opatrností, protože souběžné podání může způsobit významný pokles plazmatických koncentrací rilpivirinu (snížená absorpce, zvýšení hodnoty pH v žaludku). Můžou se používat pouze antagonisté H ₂ -receptorů, které je možné dávkovat pouze jednou denně. Je třeba dodržovat přesný dávkovací plán s podáním antagonistů H ₂ -receptorů s odstupem alespoň 12 hodin před nebo alespoň 4 hodiny po užití přípravku Eviplera.
Famotidin (jednorázová dávka 40 mg podaná 12 hodin před užitím rilpivirinu)/rilpivirin ¹ Cimetidin ² Nizatidin ² Ranitidin ²	Rilpivirin: AUC: ↓ 9% C _{min} : N/A C _{max} : ↔	
Famotidin (jednorázová dávka 40 mg podaná 2 hodiny před užitím rilpivirinu)/rilpivirin ¹	Rilpivirin: AUC: ↓ 76% C _{min} : N/A C _{max} : ↓ 85%	
Famotidin (jednorázová dávka 40 mg podaná 4 hodiny před užitím rilpivirinu)/rilpivirin ¹	Rilpivirin: AUC: ↑ 13% C _{min} : N/A C _{max} : ↑ 21%	
Famotidin/tenofovir-disoproxil	Interakce nebyly studovány.	
ANTACIDA		
Antacida (např. hydroxid hlinitý nebo hořečnatý, uhličitan vápenatý)	Nebyly studovány interakce s žádnou složkou přípravku Eviplera.	Kombinace přípravku Eviplera a antacid se má používat s opatrností, protože souběžné podání může způsobit významný pokles plazmatických koncentrací rilpivirinu (snížená absorpce, zvýšení hodnoty pH v žaludku). Antacida se mají užívat s odstupem alespoň 2 hodin před nebo alespoň 4 hodiny po užití přípravku Eviplera.
NARKOTICKÁ ANALGETIKA		
Methadon/emtricitabin	Interakce nebyly studovány.	Při zahájení není nutná žádná úprava dávkování při souběžném podávání methadonu a přípravku Eviplera. Doporučuje se však klinické sledování, jelikož je možné, že u některých pacientů bude potřeba upravit udržovací léčbu methadonem.
Methadon (60–100 mg jednou denně, individuálně stanovená dávka)/rilpivirin	R(-) methadon: AUC: ↓ 16% C _{min} : ↓ 22% C _{max} : ↓ 14% Rilpivirin: AUC: ↔* C _{min} : ↔* C _{max} : ↔* *založeno na historických kontrolách	
Methadon/tenofovir-disoproxil	Methadon: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na hladiny léčivých přípravků Průměrná procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min}	Doporučení týkající se souběžného podávání s přípravkem Eviplera
ANALGETIKA		
Paracetamol/emtricitabin	Interakce nebyly studovány.	Není nutná žádná úprava dávkování.
Paracetamol (500 mg jedna dávka)/rilpivirin ¹	Paracetamol: AUC: ↔ C _{min} : N/A C _{max} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C _{min} : ↑ 26% C _{max} : ↔	
Paracetamol/tenofovir-disoproxil	Interakce nebyly studovány.	
PERORÁLNÍ ANTIKONCEPCE		
Ethinylestradiol/norethisteron/emtricitabin	Interakce nebyly studovány.	Není nutná žádná úprava dávkování.
Ethinylestradiol (0,035 mg jednou denně)/ rilpivirin	Ethinylestradiol: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↑ 17%	
Norethisteron(1 mg jednou denně)/rilpivirin	Norethisteron: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↔* C _{min} : ↔* C _{max} : ↔* *založeno na historických kontrolách	
Ethinylestradiol/norethisteron/tenofovir-disoproxil	Ethinylestradiol: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Norgestimát/ethinylestradiol/tenofovir-disoproxil	Norgestimát: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : N/A Ethinylestradiol: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	
ANTIARYTMIKA		
Digoxin/emtricitabin	Interakce nebyly studovány.	Není nutná žádná úprava dávkování.
Digoxin/rilpivirin	Digoxin: AUC: ↔ C _{min} : N/A C _{max} : ↔	
Digoxin/tenofovir-disoproxil	Interakce nebyly studovány.	

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na hladiny léčivých přípravků Průměrná procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min}	Doporučení týkající se souběžného podávání s přípravkem Eviplera
ANTIKOAGULANCIA		
Dabigatran-etexilát	Nebyly studovány interakce s žádnou složkou přípravku Eviplera.	Riziko zvýšení plazmatických koncentrací dabigatranu nelze vyloučit (inhibice intestinálního P-gp). Kombinace přípravku Eviplera a dabigatran-etexilátu se má používat s opatrností.
IMUNOSUPRESIVA		
Takrolimus/tenofovir-disoproxil/emtricitabin	Takrolimus: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : N/A Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : N/A Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : N/A	Není nutná žádná úprava dávkování.
ANTIDIABETIKA		
Metformin/emtricitabin	Interakce nebyly studovány.	Není nutná žádná úprava dávkování.
Metformin (850 mg jednorázová dávka)/rilpivirin	Metformin: AUC: ↔ C _{min} : N/A C _{max} : ↔	
Metformin/tenofovir-disoproxil	Interakce nebyly studovány.	
ROSTLINNÉ PŘÍPRAVKY		
Třezalka tečkovaná (<i>Hypericum perforatum</i>)	Nebyly studovány interakce s žádnou složkou přípravku Eviplera.	Přípravek Eviplera se nesmí užívat v kombinaci s přípravky obsahujícími třezalku tečkovanou, jelikož souběžné podání může vést k významnému poklesu plazmatických koncentrací rilpivirinu. To může mít za následek ztrátu terapeutického účinku přípravku Eviplera (viz bod 4.3).
INHIBITORY HMG-COA REDUKTÁZY		
Atorvastatin/emtricitabin	Interakce nebyly studovány.	Není nutná žádná úprava dávkování.
Atorvastatin (40 mg jednou denně)/rilpivirin ¹	Atorvastatin: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 15% C _{max} : ↑ 35% Rilpivirin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↓ 9%	
Atorvastatin/tenofovir-disoproxil	Interakce nebyly studovány.	

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na hladiny léčivých přípravků Průměrná procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min}	Doporučení týkající se souběžného podávání s přípravkem Eviplera
INHIBITORY FOSFODIESTERÁZY TYPU 5 (PDE-5)		
Sildenafil/emtricitabin	Interakce nebyly studovány.	Není nutná žádná úprava dávkování.
Sildenafil (50 mg jednorázová dávka)/rilpivirin ¹	Sildenafil: AUC: ↔ C _{min} : N/A C _{max} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
Vardenafil ² Tadalafil ²		
Sildenafil/tenofovir-disoproxil	Interakce nebyly studovány.	

N/A = neuplatňuje se

- 1 Tato studie interakcí byla provedena s dávkou vyšší, než je doporučovaná dávka rilpivirin-hydrochloridu s cílem posoudit maximální účinek na souběžně použitý přípravek. Doporučení k dávkování platí pro doporučenou dávku rilpivirinu 25 mg jednou denně.
- 2 Jedná se o léčivé přípravky jedné třídy, kde lze předpokládat podobné interakce.
- 3 Tato studie interakcí byla provedena s dávkou vyšší, než je doporučovaná dávka rilpivirin-hydrochloridu s cílem posoudit maximální účinek na souběžně použitý přípravek.
- 4 Hlavní cirkulující metabolit sofosbuviru.
- 5 Studie provedená s přidáním voxilapreviru v dávce 100 mg k dosažení expozičních předpokládaných u pacientů infikovaných virem hepatitidy C (HCV).
- 6 Studie provedená s fixní dávkou emtricitabinu/rilpivirinu/tenofovir-alafenamidu v kombinované tabletě.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/antikoncepce u mužů a žen

Používání přípravku Eviplera musí být provázáno používáním účinné antikoncepce.

Těhotenství

Nejsou k dispozici žádné dostatečné a dobře kontrolované studie přípravku Eviplera nebo jeho složek u těhotných žen. Údaje získané ze středně velkého souboru těhotných žen (mezi 300 a 1000 ukončených těhotenství) nenaznačují žádnou malformační nebo fetální/neonatální toxicitu rilpivirinu (viz body 4.4, 5.1 a 5.2). Během těhotenství byly pozorovány nižší expozice rilpivirinu, proto je třeba pečlivě sledovat virovou nálož. Údaje získané z rozsáhlého souboru těhotných žen (více než 1000 ukončených těhotenství) nenaznačují žádné malformační účinky nebo fetální/neonatální toxicitu emtricitabinu a tenofovir-disoproxil.

Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují žádné přímé nebo nepřímé škodlivé účinky jednotlivých složek přípravku Eviplera (viz bod 5.3).

O podávání přípravku Eviplera v těhotenství lze v případě nutnosti uvažovat.

Kojení

Emtricitabin a tenofovir-disoproxil se vylučují do lidského mateřského mléka. Není známo, zda se rilpivirin vylučuje do lidského mateřského mléka. Rilpivirin se vylučuje do mléka potkanů.

Informace o účincích přípravku Eviplera na novorozence/děti jsou nedostatečné.

Kvůli potenciálním nežádoucím účinkům u kojených dětí je nutné ženy poučit, aby nekojily v případě, že užívají přípravek Eviplera.

Aby se zamezilo přenosu viru HIV na kojené dítě, doporučuje se ženám infikovaným virem HIV, aby své děti nekojily.

Fertilita

O účincích přípravku Eviplera na fertilitu nejsou k dispozici žádné údaje. Studie na zvířatech nenaznačují škodlivé účinky emtricitabinu, rilpivirin-hydrochloridu nebo tenofovir-disoproxil na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Eviplera nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti však musí být informováni o tom, že při léčbě složkami přípravku Eviplera byly zaznamenány stavy únavy, závratě a ospalost (viz bod 4.8). To je třeba vzít v úvahu při hodnocení schopnosti pacienta řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Kombinace emtricitabinu, rilpivirinu a tenofovir-disoproxil podávaných jako jednotlivé složky byla studována u dosud neléčených pacientů (studie fáze III C209 a C215). Režim s podáváním jedné tablety (*single tablet regimen*, STR) přípravku Eviplera byl studován u virologicky suprimovaných pacientů, kteří na něj přešli z režimu obsahujícího PI potencovaný ritonavirem (studie fáze III GS-US-264-0106) nebo z režimu obsahujícího efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil (studie fáze IIIb GS-US-264-0111). U dosud neléčených pacientů byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky, které možná nebo pravděpodobně souvisejí s rilpivirin-hydrochloridem a emtricitabinem/tenofovir-disoproxilem, nauzea (9 %), závratě (8 %), neobvyklé sny (8 %), bolest hlavy (6 %), průjem (5 %) a nespavost (5 %) (sdužené údaje z klinických studií fáze III C209 a C215, viz bod 5.1). U virologicky suprimovaných pacientů, kteří přešli na přípravek Eviplera, byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky, které možná nebo pravděpodobně souvisejí s přípravkem Eviplera, únava (3 %), průjem (3 %), nauzea (2 %) a nespavost (2 %) (údaje ze 48 týdnů studie fáze III GS-US-264-0106). Bezpečnostní profil emtricitabinu a tenofovir-disoproxil v těchto studiích byl konzistentní s předchozími zkušenostmi s těmito látkami, když se každá z nich podávala s jinými antiretroviroty.

U pacientů užívajících tenofovir-disoproxil byly hlášeny vzácné případy poruch funkce ledvin, selhání ledvin a méně časté případy proximální renální tubulopatie (včetně Fanconiho syndromu), které někdy vedly ke kostním abnormalitám (občas přispívajícím ke zlomeninám). U pacientů užívajících přípravek Eviplera se doporučuje sledování funkce ledvin (viz bod 4.4).

Přerušeni léčby přípravkem Eviplera může být u pacientů souběžně infikovaných HIV a HBV spojeno s těžkou akutní exacerbací hepatitidy (viz bod 4.4).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky z klinických studií a ze zkušeností po uvedení na trh, které přinejmenším možná souvisejí s léčbou složkami přípravku Eviplera, jsou uvedeny v tabulce 2 dále, v rozdělení podle orgánových systémů a četnosti. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. Četnosti jsou definovány jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$) nebo vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$).

Tabulka 2: Tabulkový přehled nežádoucích účinků spojovaných s přípravkem Eviplera na základě zkušeností z klinických studií a zkušeností po uvedení na trh u přípravkem Eviplera a jeho jednotlivými složkami.

Četnost	Nežádoucí účinky
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>	
Časté:	neutropenie ¹ , snížený počet ² lymfocytů, snížená hladina hemoglobinu ² , snížený počet trombocytů ²
Méně časté:	anemie ^{1, 4}
<i>Poruchy imunitního systému</i>	
Časté:	alergické reakce ¹
Méně časté:	syndrom imunitní reaktivace
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	
Velmi časté:	zvýšená hodnota celkového cholesterolu (nalačno) ² , zvýšená hodnota cholesterolu LDL (nalačno) ² , hypofosfatemie ^{3, 5}
Časté:	hypertriacylglycerolemie ^{1, 2} , hyperglykemie ¹ , snížená chuť k jídlu ²
Méně časté:	hypokalemie ^{3, 5}
Vzácné:	laktátová acidóza ³
<i>Psychiatrické poruchy</i>	
Velmi časté	insomnie ^{1, 2}
Časté:	deprese ² , depresivní nálada ² , poruchy spánku ² , abnormální sny ^{1, 2}
<i>Poruchy nervového systému</i>	
Velmi časté:	bolest hlavy ^{1, 2, 3} , závratě ^{1, 2, 3}
Časté:	somnolence ²
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	
Velmi časté:	zvýšení hladiny pankreatické amylázy ² , průjem ^{1, 2, 3} , zvracení ^{1, 3} , nauzea ^{1, 2, 3}
Časté:	zvýšení hladiny amylázy, včetně zvýšení hladiny pankreatické amylázy ¹ , zvýšení hladiny sérové lipázy ^{1, 2} , bolest břicha ^{1, 2, 3} , diskomfort v oblasti břicha ² , břišní distenze ³ , dyspepsie ¹ , flatulence ³ , sucho v ústech ²
Méně časté:	pankreatitida ³
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>	
Velmi časté:	zvýšené aminotransferázy (AST a/nebo ALT) ^{1, 2, 3}
Časté:	zvýšení hladiny bilirubinu ^{1, 2}
Vzácné:	hepatitida ³ , jaterní steatóza ³
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>	
Velmi časté:	vyrážka ^{1, 2, 3}
Časté:	vesikulo-bulózní vyrážka ¹ , pustulózní vyrážka ¹ , kopřivka ¹ , změna barvy kůže (zvýšená pigmentace) ^{1, 4} , makulo-papulózní vyrážka ¹ , svědění ¹
Méně časté:	angioedém ^{1, 3, 6} , závažné kožní reakce se systémovými příznaky ⁷
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>	
Velmi časté:	zvýšení hladiny kreatinkinázy ¹
Méně časté:	rhabdomyolýza ^{3, 5} , svalová slabost ^{3, 5}
Vzácné:	osteomalacie (projevující se jako bolest kostí a občas přispívající ke zlomeninám) ^{3, 5, 8} , myopatie ^{3, 5}
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>	
Méně časté:	proximální renální tubulopatie včetně Fanconiho syndromu ³ , zvýšená hladina kreatininu ³ , proteinurie ³
Vzácné:	selhání ledvin (akutní a chronické) ³ , akutní tubulární nekróza ³ , nefritida (včetně akutní intersticiální nefritidy) ^{3, 8} , nefrogenní diabetes insipidus ³
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	
Velmi časté:	astenie ^{1, 3}
Časté:	bolest ¹ , únava ²

1 Nežádoucí účinek hlášený pro emtricitabin.

2 Nežádoucí účinek hlášený pro rilpivirin-hydrochlorid.

3 Nežádoucí účinek hlášený pro tenofovir-disoproxil.

- 4 Při podávání emtricitabinu dětským pacientům byla častá anémie a velmi častá změna barvy kůže (zvýšená pigmentace), (viz bod 4.8 *Pediatrická populace*).
- 5 Tento nežádoucí účinek může vzniknout jako následek proximální renální tubulopatie. Pokud toto onemocnění není přítomno, není považován za kauzálně související s podáváním tenofovir-disoproxilů.
- 6 Tento nežádoucí účinek byl vzácně hlášen pro tenofovir-disoproxil. Tento nežádoucí účinek byl pro emtricitabin identifikován po uvedení na trh, avšak v randomizovaných kontrolovaných klinických studiích s přípravkem Eviplera u dospělých a dětských HIV pacientů pozorován nebyl. Kategorie četnosti byla odhadnuta podle statistického výpočtu založeného na celkovém počtu pacientů, kteří užívali emtricitabin v randomizovaných kontrolovaných klinických studiích (n = 1 563).
- 7 Tento nežádoucí účinek byl u přípravku Eviplera (ve formě tablet s fixní dávkou) identifikován po uvedení na trh, avšak v randomizovaných kontrolovaných klinických studiích s přípravkem Eviplera pozorován nebyl. Kategorie četnosti byla odhadnuta podle statistického výpočtu založeného na celkovém počtu pacientů, kteří byli vystaveni účinku přípravku Eviplera nebo všech jeho složek v randomizovaných kontrolovaných klinických studiích (n = 1 261). Viz bod 4.8 *Popis vybraných nežádoucích účinků*.
- 8 Tento nežádoucí účinek byl pro tenofovir-disoproxil identifikován po uvedení na trh, avšak v randomizovaných kontrolovaných klinických studiích s tenofovir-disoproxiem nebo rozšířeném programu s přístupem k tenofovir-disoproxilů pozorován nebyl. Kategorie četnosti byla odhadnuta podle statistického výpočtu založeného na celkovém počtu pacientů, kteří užívali tenofovir-disoproxil v randomizovaných kontrolovaných klinických studiích a rozšířeném programu tenofovir-disoproxilů (n = 7 319).

Abnormality v laboratorních vyšetřeních

Lipidy

V 96. týdnu sružených studiích fáze III C209 a C215 u dosud neléčených pacientů byla ve skupině léčené rilpivirinem průměrná změna oproti výchozí hodnotě u celkového cholesterolu (nalačno) 5 mg/dl, u cholesterolu v lipoproteinech s vysokou hustotou (HDL) (nalačno) 4 mg/dl, u cholesterolu v lipoproteinech s nízkou hustotou (LDL) (nalačno) 1 mg/dl a u triacylglycerolů (nalačno) -7 mg/dl. Ve 48. týdnu studie fáze III GS-US-264-0106 u virologicky suprimovaných pacientů, kteří přešli na přípravek Eviplera z režimu obsahujícího PI potencovaný ritonavirem, byla průměrná změna oproti výchozí hodnotě u celkového cholesterolu (nalačno) -24 mg/dl, u cholesterolu HDL (nalačno) -2 mg/dl, u cholesterolu LDL (nalačno) -16 mg/dl a u triacylglycerolů (nalačno) -64 mg/dl.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Porucha funkce ledvin

Protože přípravek Eviplera může způsobit poškození ledvin, doporučuje se sledování funkce ledvin (viz body 4.4 a 4.8 *Shrnutí profilu bezpečnosti*). Proximální renální tubulopatie se obecně vyřešila nebo zlepšila po ukončení léčby tenofovir-disoproxiem. U některých pacientů se však CrCl úplně nevyřešila i přes přerušování léčby tenofovir-disoproxiem. Pacienti s rizikem poruchy funkce ledvin (jako jsou pacienti s výchozími renálními rizikovými faktory, pokročilým onemocněním HIV nebo pacienti léčení současně nefrotoxickými léky) mají zvýšené riziko neúplného obnovení funkce ledvin i přes ukončení léčby tenofovir-disoproxiem (viz bod 4.4).

Laktátová acidóza

Byly hlášeny případy laktátové acidózy u tenofovir-disoproxilů samotného nebo v kombinaci s jinými antiretrovirovými. Pacienti s predisponujícími faktory, jako jsou pacienti s dekompenzovaným jaterním onemocněním, pacienti užívatelé současně podávané léky, o nichž je známo, že laktátovou acidózu vyvolávají, jsou ve zvýšené míře ohroženi závažnou laktátovou acidózou během léčby tenofovir-disoproxiem, včetně fatálních následků.

Metabolické parametry

Během antiretrovirové léčby mohou stoupat tělesná hmotnost a hladiny lipidů a glukózy v krvi (viz bod 4.4).

Syndrom imunitní reaktivace

U pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí se při zahájení CART může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní infekce. Byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako je Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida), avšak hlášená doba do jejich nástupu byla velmi různá. Tyto stavy se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby (viz bod 4.4).

Osteonekróza

Byly hlášeny případy osteonekrózy, a to především u pacientů s obecně známými rizikovými faktory, s pokročilým onemocněním HIV nebo při dlouhodobé expozici CART. Jejich frekvence není známa (viz bod 4.4).

Závažné kožní reakce

Po uvedení přípravku Eviplera na trh byly hlášeny případy závažných kožních reakcí se systémovými příznaky, včetně, ale nejen vyrážek doprovázených horečkou, tvorby puchýřů, konjunktivitidy, angioedému, zvýšených hodnot testů funkce jater a/nebo eozinofilie (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Pro děti ve věku do 18 let neexistuje dostatek údajů o bezpečnosti. Podávání přípravku Eviplera této populaci se nedoporučuje (viz bod 4.2).

U pediatrických pacientů léčených emtricitabinem (jedna ze složek přípravku Eviplera) byly kromě nežádoucích účinků hlášených u dospělých navíc hlášeny: časté anemie (9,5 %), velmi časté změny barvy kůže (zvýšená pigmentace) (31,8 %) (viz bod 4.8, Tabulkový souhrn nežádoucích účinků).

Další zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

Přípravek Eviplera nebyl zkoumán u pacientů starších 65 let. Snížená funkce ledvin je u starších pacientů pravděpodobnější, proto je nutná zvýšená opatrnost při léčbě starších pacientů přípravkem Eviplera (viz bod 4.4).

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Protože tenofovir-disoproxil může být nefrotoxický, u všech pacientů s poruchou funkce ledvin léčených přípravkem Eviplera se doporučuje pečlivé sledování funkce ledvin (viz body 4.2, 4.4 a 5.2).

Pacienti souběžně infikovaní HIV/HBV nebo HCV

Nežádoucí účinky na emtricitabin, rilpivirin-hydrochlorid a tenofovir-disoproxil u pacientů souběžně infikovaných HIV/HBV nebo HIV/HCV byly podobné jako nežádoucí účinky pozorované u pacientů infikovaných HIV bez souběžné infekce. Podle očekávání se zvýšené AST a ALT objevují u těchto pacientů častěji než obecně u populace infikované HIV.

Exacerbace hepatitidy po přerušení léčby

U pacientů infikovaných HIV a souběžně infikovaných HBV se po přerušení léčby objevily klinické i laboratorní příznaky hepatitidy (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

V případě předávkování přípravkem Eviplera nebo jeho jednotlivými složkami se zvyšuje riziko nežádoucích účinků.

Pokud dojde k předávkování, musí být u pacienta sledovány příznaky toxicity (viz bod 4.8) a v případě potřeby zahájena standardní podpurná léčba, včetně pozorování klinického stavu pacienta a sledování vitálních funkcí a EKG (QT interval).

Na předávkování přípravkem Eviplera neexistuje žádný specifický protilék. Až 30 % dávky emtricitabinu a přibližně 10 % dávky tenofoviru může být odstraněno hemodialýzou. Není známo, zda může být emtricitabin nebo tenofovir odstraněn peritoneální dialýzou. Jelikož se rilpivirin silně váže na proteiny, je nepravděpodobné, že by dialýza vedla k významnému odstranění léčivé látky. Další léčba má probíhat dle klinické indikace nebo podle doporučení Toxikologického informačního střediska.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotika pro systémovou aplikaci; antivirotika k léčbě infekce HIV, kombinace. ATC kód: J05AR08

Mechanismus účinku a farmakodynamické účinky

Emtricitabin je nukleosidový analog cytidinu. Tenofovir-disoproxil je *in vivo* konvertován na tenofovir, nukleosidový monofosfátový (nukleotidový) analog adenosin-monofosfátu. Jak emtricitabin tak tenofovir mají specifický účinek na HIV-1, HIV-2 a HBV.

Rilpivirin je diarylpyrimidinový NNRTI viru HIV-1. Aktivitu rilpivirinu zprostředkovává nekompetitivní inhibice reverzní transkriptázy (RT) HIV-1.

Emtricitabin a tenofovir jsou fosforylovány buněčnými enzymy na emtricitabin-trifosfát a tenofovir-difosfát. Studie *in vitro* ukázaly, že jak emtricitabin tak tenofovir mohou být plně fosforylovány, jsou-li společně sloučeny v buňkách. Emtricitabin-trifosfát a tenofovir-difosfát kompetitivně inhibují RT HIV-1, což vede k ukončení řetězce DNA.

Jak emtricitabin-trifosfát tak tenofovir-difosfát jsou slabými inhibitory savčí DNA polymerázy a *in vitro* ani *in vivo* nebyly zaznamenány žádné toxické účinky na mitochondrie. Rilpivirin neinhibuje lidské buněčné DNA polymerázy α , β ani mitochondriální DNA polymerázu γ .

Antivirová aktivita *in vitro*

Při trojkombinaci emtricitabinu, rilpivirinu a tenofoviru byla v buněčné kultuře pozorována synergická antivirová aktivita.

Antivirová aktivita emtricitabinu vůči laboratorním a klinickým izolátům HIV-1 byla hodnocena na lymfoblastoidních buněčných liniích, buněčných liniích MAGI-CCR5 a na mononukleárních buňkách periferní krve. 50 %-ní účinná koncentrace (EC_{50}) emtricitabinu byla v rozmezí 0,0013 až 0,64 μ M.

Emtricitabin vykazoval v buněčné kultuře antivirovou aktivitu vůči subtypům HIV-1 A, B, C, D, E, F a G (hodnoty EC_{50} byly v rozmezí 0,007 až 0,075 μ M) a vůči HIV-2 vykazoval kmenově specifickou aktivitu (hodnoty EC_{50} byly v rozmezí 0,007 až 1,5 μ M).

Ve studiích s kombinacemi emtricitabinu s přípravky ze skupiny NRTI (abakavir, didanosin, lamivudin, stavudin, tenofovir a zidovudin), NNRTI (delavirdin, efavirenz, nevirapin a rilpivirin) a PI (amprenavir, nelfinavir, ritonavir a sakvinavir) byl pozorován aditivní až synergický účinek.

Rilpivirin vykazoval aktivitu vůči laboratorním kmenům HIV-1 divokého typu v akutně infikované T-buněčné linii s mediánem EC_{50} pro HIV-1/IIIB 0,73 nM (0,27 ng/ml). Ačkoli rilpivirin vykazoval *in vitro* omezenou aktivitu vůči HIV-2 s hodnotami EC_{50} v rozmezí od 2 510 do 10 830 nM (920 až 3 970 ng/ml), léčba infekce HIV-2 rilpivirin-hydrochloridem se nedoporučuje, neboť nejsou k dispozici klinické údaje.

Rilpivirin také vykazoval antivirovou aktivitu vůči širokému spektru primárních izolátů HIV-1 skupiny M (podtyp A, B, C, D, F, G, H) s hodnotami EC_{50} v rozmezí 0,07 až 1,01 nM (0,03 až 0,37 ng/ml) a primárních izolátů skupiny O s hodnotami EC_{50} v rozmezí 2,88 až 8,45 nM (1,06 až 3,10 ng/ml).

Antivirová aktivita tenofoviru vůči laboratorním a klinickým izolátům HIV-1 byla hodnocena na lymfoblastoidních buněčných liniích, primárních monocytech/makrofágových buňkách a na lymfocytech periferní krve. Hodnoty EC_{50} pro tenofovir se pohybovaly mezi 0,04 až 8,5 μ M.

Tenofovir vykazoval antivirovou aktivitu v buněčných kulturách vůči HIV-1 podtypů A, B, C, D, E, F, G a O (hodnoty EC_{50} byly v rozmezí 0,5 až 2,2 μ M) a kmenově specifickou aktivitu vůči HIV-2 (hodnoty EC_{50} byly v rozmezí 1,6 až 5,5 μ M).

Ve studiích s kombinacemi tenofoviru s přípravky ze skupiny NRTI (abakavir, didanosin, emtricitabin, lamivudin, stavudin a zidovudin), NNRTI (delavirdin, efavirenz, nevirapin, a rilpivirin) a PI (amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir a sakvinavir) byl pozorován aditivní až synergický účinek.

Rezistence

Vezmou-li se v úvahu všechny údaje *in vitro* a údaje získané u dosud neléčených pacientů, mohou následující mutace RT HIV-1 spojené s rezistencí, pokud jsou přítomny ve výchozím stavu, ovlivnit aktivitu přípravku Eviplera: K65R, K70E, K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138Q, E138R, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, M184I, M184V, Y188L, H221Y, F227C, M230I, M230L a kombinace L100I a K103N.

Negativní účinek NNRTI mutací jiných, než které jsou uvedeny výše (např. mutace K103N nebo L100I jako jednotlivých mutací), nelze vyloučit, protože to nebylo studováno u dostatečného počtu pacientů *in vivo*.

Stejně jako u ostatních antiretrovirových léčivých přípravků se má použití přípravku Eviplera řídit testováním rezistence a/nebo údaji o rezistenci v anamnéze (viz bod 4.4).

V buněčné kultuře

Rezistence na emtricitabin nebo tenofovir pozorovaná *in vitro* a u některých pacientů infikovaných HIV-1 byla způsobena substitucí M184V nebo M184I v RT při léčbě emtricitabinem nebo substitucí K65R v RT při léčbě tenofovirem. Substituce K70E u RT HIV-1 byla kromě toho selektována tenofovirem a vede ke snížené citlivosti nízké úrovně na abakavir, emtricitabin, tenofovir a lamivudin. Žádné další cesty vzniku rezistence k emtricitabinu nebo tenofoviru nebyly odhaleny. Viry rezistentní na emtricitabin s mutací M184V/I byly zkříženě rezistentní na lamivudin, ale uchovaly si citlivost na didanosin, stavudin, tenofovir, zalcitabin a zidovudin. Mutace K65R může být také selektována abakavirem nebo didanosinem a vede ke snížené citlivosti na tyto látky a na lamivudin, emtricitabin a tenofovir. Pacienti s HIV-1 obsahujícím mutaci K65R by neměli užívat tenofovir-disoproxil. HIV-1 mutace K65R, M184V a K65R+M184V si plně uchovávají citlivost na rilpivirin.

V buněčné kultuře byly selektovány kmeny rezistentní na rilpivirin počínaje HIV-1 divokého typu různého původu a podtypů a včetně HIV-1 rezistentní na NNRTI. Nejčastěji pozorované mutace spojené s rezistencí zahrnovaly L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C a M230I.

Dosud neléčení pacienti infikovaní HIV-1

Pro analýzy rezistence byla použita širší definice virologického selhání než pro primární analýzu účinnosti. V kumulativní analýze rezistence sdružených údajů bylo v 96. týdnu u pacientů léčených rilpivirinem v kombinaci s emtricitabinem/tenofovirem pozorováno vyšší riziko virologického selhání v prvních 48 týdnech těchto studií u pacientů ve skupině s rilpivirinem (11,5 % ve skupině s rilpivirinem a 4,2 % ve skupině s efavirenzem), přičemž od 48. týdne do 96. týdne byly pozorovány nízké míry virologického selhání, které byly podobné u obou léčebných skupin (15 pacientů neboli 2,7 % ve skupině s rilpivirinem a 14 pacientů neboli 2,6 % ve skupině

s efavirenzem). Z těchto případů virologického selhání se 5/15 (rilpivirin) a 5/14 (efavirenz) vyskytlo u pacientů s počáteční virovou náloží $\leq 100\ 000$ kopií/ml.

Ve sdružené analýze rezistence v 96. týdnu u pacientů užívajících emtricitabin/tenofovir-disoproxil + rilpivirin-hydrochlorid v klinických studiích C209 and C215 fáze III se u 78 pacientů projevil virologické selhání, při informacích o genotypové rezistenci dostupných pro 71 z těchto pacientů. V této analýze byly mutace spojené s rezistencí na NNRTI, které se nejčastěji vyvinuly u těchto pacientů, následovně: V90I, K101E, E138K/Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y a F227C. Nejčastější mutace byly stejné při analýze ve 48. i v 96. týdnu. Ve studiích přítomnost mutací V90I a V189I ve výchozím stavu neovlivnila odpověď na léčbu. Substituce E138K se nejčastěji vyskytla při léčbě rilpivirinem, běžně v kombinaci se substitucí M184I. U 52 % pacientů s virologickým selháním ve skupině s rilpivirinem se vyvinuly současně mutace spojené s rezistencí na NNRTI a NRTI. Mutace spojené s rezistencí na NRTI, které se během léčby vyvinuly u 3 nebo více pacientů, byly: K65R, K70E, M184V/I a K219E.

Do 96. týdne se ve skupině s rilpivirinem vyskytly substituce spojené s rezistencí a/nebo fenotypová rezistence na rilpivirin u menšího počtu pacientů s počáteční virovou náloží $\leq 100\ 000$ kopií/ml (7/288), než u pacientů s počáteční virovou náloží $> 100\ 000$ kopií/ml (30/262). Z těch pacientů, u kterých došlo k rozvoji rezistence na rilpivirin, mělo 4/7 pacientů s počáteční virovou náloží $\leq 100\ 000$ kopií/ml a 28/30 pacientů s počáteční virovou náloží $> 100\ 000$ kopií/ml zkříženou rezistencí na jiné NNRTI.

Virologicky suprimovaní pacienti infikovaní HIV-1 Studie GS-US-264-0106

Ze 469 pacientů, léčených přípravkem Eviplera [317 pacientů, kteří přešli na přípravek Eviplera na začátku studie (skupina s přípravkem Eviplera) a 152 pacientů, kteří na něj přešli ve 24. týdnu studie (skupina s opožděným přechodem)], bylo ohledně rozvoje rezistence analyzováno celkem 7 pacientů, přičemž u všech pacientů byly dostupné genotypové a fenotypové údaje. Do 24. týdne se u dvou pacientů, kteří přešli na přípravek Eviplera na začátku studie (2 ze 317 pacientů, 0,6 %) a jednoho pacienta, který zůstal na režimu s PI potencovaným ritonavirem [skupina se zachováním základního režimu – *Stayed on Baseline Regimen, SBR*] (1 ze 159 pacientů, 0,6 %), vyvinula genotypová a/nebo fenotypová rezistence na studované přípravky. Po 24. týdnu se vyvinula rezistence HIV-1 u dalších 2 pacientů ze skupiny s přípravkem Eviplera do 48. týdne (celkem 4 ze 469 pacientů, 0,9 %). U zbývajících 3 pacientů léčených přípravkem Eviplera nedošlo k rozvoji rezistence.

Nejčastěji rozvíjejícími se mutacemi spojenými s rezistencí u pacientů léčených přípravkem Eviplera byly mutace RT M184V/I a E138K. Všichni pacienti zůstali citliví na tenofovir. Ze 24 pacientů léčených přípravkem Eviplera, jejichž HIV-1 obsahoval ve výchozím stavu substituci K103N spojenou s NNRTI, si 17 z 18 pacientů ve skupině s přípravkem Eviplera během 48 týdnů a 5 z 6 pacientů ve skupině SBR během 24 týdnů léčby zachovalo virologickou supresi i po přechodu na přípravek Eviplera. U jednoho pacienta s mutací K103N přítomnou ve výchozím stavu došlo do 48. týdne k virologickému selhání s rozvojem další rezistence.

Studie GS-US-264-0111

Během 48 týdnů se nevyvinula žádná rezistence u 2 pacientů s virologickým selháním, kteří patřili do skupiny s přechodem na léčbu přípravkem Eviplera z léčby efavirenzem/emtricitabinem/tenofovir-disoproxilem (0 ze 49 pacientů).

Zkřížená rezistence

Nebyly prokázány žádné významné zkřížené rezistence mezi variantami HIV-1 rezistentními na rilpivirin a emtricitabinem nebo tenofovirem nebo mezi variantami rezistentními na emtricitabin nebo na tenofovir a rilpivirinem.

V buněčné kultuře

Emtricitabin

Viry rezistentní na emtricitabin se substitucí M184V/I byly zkříženě rezistentní na lamivudin, avšak uchovaly si citlivost na didanosin, stavudin, tenofovir a zidovudin.

Viry obsahující substituce způsobující sníženou citlivost na stavudin a zidovudin – mutace spojené s tymidinovými analogy (*thymidine analogue-associated mutations*, TAM) (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, K219Q/E) nebo na didanosin (L74V) si uchovaly citlivost na emtricitabin. HIV-1 obsahující substituci K103N nebo jiné substituce spojené s rezistencí na rilpivirin a další NNRTI byl citlivý na emtricitabin.

Rilpivirin-hydrochlorid

V rámci 67 HIV-1 rekombinantních laboratorních kmenů s jednou mutací na pozici RT spojenou s rezistencí na NNRTI, včetně nejčastěji nalezených mutací K103N a Y181C, vykázal rilpivirin antivirovou aktivitu vůči 64 (96 %) z těchto kmenů. Jedinými mutacemi spojenými s rezistencí se ztrátou citlivosti na rilpivirin byly: K101P a Y181V/I. Samotná substituce K103N nevedla ke snížení citlivosti na rilpivirin, kombinace K103N a L100I však vedla k 7násobnému snížení citlivosti na rilpivirin. V další studii vedla substituce Y188L k 9násobně snížené citlivosti na rilpivirin u klinických izolátů a k 6násobnému výskytu mutací specifických pro příslušnou pozici.

Tenofovir-disoproxil

Substituce K65R a také K70E vede ke snížené citlivosti na abakavir, didanosin, lamivudin, emtricitabin a tenofovir, ale uchovává si citlivost na zidovudin.

Pacienti s HIV-1, který exprimoval tři nebo více TAM, které zahrnovaly substituci RT buď M41L nebo L210W, vykazovali sníženou odpověď na terapii tenofovir-disoproxiem.

Virologická odpověď na tenofovir-disoproxil nebyla snížena u pacientů s HIV-1, který exprimoval substituci M184V spojenou s rezistencí na abakavir/emtricitabin/lamivudin.

HIV-1 obsahující K103N, Y181C nebo substituce spojené s rilpivirinem s rezistencí na přípravky ze skupiny NNRTI, byly citlivé na tenofovir.

Dosud neléčení pacienti

Výsledky testování rezistence, včetně zkřížené rezistence na jiná NNRTI, u pacientů užívajících rilpivirin-hydrochlorid v kombinaci s emtricitabinem/tenofovir-disoproxiem ve studiích fáze III (sdružené údaje ze studií C209 a C215), u kterých došlo k virologickému selhání, jsou uvedeny v tabulce 3 níže.

Tabulka 3: Výsledky testování fenotypové rezistence a zkřížené rezistence ze studií C209 a C215 (sdružené údaje) u pacientů užívajících rilpivirin-hydrochlorid v kombinaci s emtricitabinem/tenofovir-disoproxiem v 96. týdnu (na základě analýzy rezistence)

	U pacientů s dostupnými fenotypovými údaji (n = 66)	U pacientů s počáteční virovou náloží ≤ 100 000 kopií/ml (n = 22)	U pacientů s počáteční virovou náloží > 100 000 kopií/ml (n = 44)
Rezistence na rilpivirin ¹	31/66	4/22	27/44
Zkřížená rezistence ² na			
etravirin	28/31	3/4	25/27
efavirenz	27/31	3/4	24/27
nevirapin	13/31	1/4	12/27
Rezistence na emtricitabin/lamivudin (M184I/V)	40/66	9/22	31/44
Rezistence na tenofovir (K65R)	2/66	0/22	2/44

1 Fenotypová rezistence na rilpivirin (> 3,7násobná změna oproti kontrole).

2 Fenotypová rezistence (Antivirogram).

Virologicky suprimovaní pacienti infikovaní HIV-1

Ve studii GS-US-264-0106 měli 4 ze 469 pacientů, kteří přešli z režimu s inhibítorem proteázy (PI) potencionovaným ritonavirem na přípravek Eviplera, do 48. týdne HIV-1 se sníženou citlivostí nejméně na jednu složku přípravku Eviplera. Byla pozorována nově vzniklá rezistence na emtricitabin/lamivudin ve 4 případech, a ve 2 případech také na rilpivirin, s následnou zkříženou rezistencí na efavirenz (2/2), nevirapin (2/2) a etravirin (1/2).

Vliv na elektrokardiogram

Vliv rilpivirin-hydrochloridu při doporučené dávce 25 mg jednou denně na QTcF interval byl hodnocen v randomizované, placebem a aktivně (moxifloxacin 400 mg jednou denně) kontrolované zkřížené studii u 60 zdravých dospělých s 13 měřeními během 24 hodin v ustáleném stavu. Rilpivirin-hydrochlorid při doporučené dávce 25 mg jednou denně není spojen s klinicky významným vlivem na QTc.

Když byly studovány supratherapeutické dávky rilpivirin-hydrochloridu 75 mg jednou denně a 300 mg jednou denně u zdravých dospělých, byly maximální průměrné časově přizpůsobené (vázané na 95 % horní hranici intervalu spolehlivosti) rozdíly v intervalu QTcF v porovnání s placebem po korekci podle výchozí hodnoty 10,7 (15,3), resp. 23,3 (28,4) ms. Dávky rilpivirin-hydrochloridu 75 mg jednou denně a 300 mg jednou denně podávané v ustáleném stavu, vedly k průměrné hodnotě C_{max} přibližně 2,6 krát, resp. 6,7 krát vyšší než je průměrná hodnota C_{max} v ustáleném stavu pozorovaná u doporučené dávky rilpivirin-hydrochloridu 25 mg jednou denně.

Klinické zkušenosti

Dosud neléčení pacienti infikovaní HIV-1

Informace o účinnosti přípravku Eviplera jsou založeny na analýze údajů získaných během 96 týdnů ve dvou randomizovaných, dvojitě zaslepených, kontrolovaných studiích C209 a C215. Zařazeni byli pacienti infikovaní HIV-1 a dosud neléčení antiretrovirotiky (n = 1 368), kteří měli plazmatickou koncentraci HIV-1 RNA $\geq 5 000$ kopií/ml a byli vyšetřeni na citlivost na N(t)RTI a na absenci specifických mutací spojených s rezistencí na NNRTI. Obě studie měly identický design s výjimkou základních režimů léčby. Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1 do skupin s podáváním rilpivirin-hydrochloridu 25 mg (n = 686) jednou denně nebo efavirenzu 600 mg (n = 682) jednou denně navíc k základním režimům léčby. Ve studii C209 (n = 690) byl základním režimem léčby emtricitabin/tenofovir-disoproxil. Ve studii C215 (n = 678) se základní režim léčby skládal ze 2 zkoušejících zvolených N(t)RTI: emtricitabinu/tenofovir-disoproxilu (60 %, n = 406) nebo lamivudinu/zidovudinu (30 %, n = 204) nebo abakaviru a lamivudinu (10 %, n = 68).

Ve sdružené analýze studií C209 a C215 pro pacienty, kteří dostávali jako základní režim léčby emtricitabin/tenofovir-disoproxil, byly demografické charakteristiky a charakteristiky výchozího stavu ve skupině s rilpivirinem a s efavirenzem vyrovnané. Tabulka 4 ukazuje vybrané demografické údaje a charakteristiky výchozího stavu onemocnění. Medián plazmatické HIV-1 RNA byl 5,0 a 5,0 \log_{10} kopií/ml a medián počtu buněk CD4+ byl 247 x 10⁶ buněk/l a 261 x 10⁶ buněk/l pro pacienty randomizované do skupiny s rilpivirinem resp. efavirenzem.

Tabulka 4: Demografické a výchozí charakteristiky antiretrovirové léčby dosud neléčených dospělých pacientů infikovaných HIV-1 ve studiích C209 a C215 (sdružené údaje pro všechny pacienty užívající rilpivirin-hydrochlorid nebo efavirenz v kombinaci s emtricitabinem/tenofovir-disoproxilem) v 96. týdnu.

	Rilpivirin + emtricitabin/tenofovir-disoproxil n = 550	Efavirenz + emtricitabin/tenofovir-disoproxil n = 546
Demografické vlastnosti		
Medián věku (rozmezí), let	36,0 (18–78)	36,0 (19–69)

	Rilpivirin + emtricitabin/tenofovir-disoproxil n = 550	Efavirenz + emtricitabin/tenofovir-disoproxil n = 546
Pohlaví		
Muži	78 %	79 %
Ženy	22 %	21 %
Etnikum		
Běloch	64 %	61 %
Černoch/Afroameričan	25 %	23 %
Asiat	10 %	13 %
Jiné	1 %	1 %
Z důvodu místních předpisů se nelze dotazovat	1 %	1 %
Výchozí charakteristiky onemocnění		
Medián výchozí hodnoty HIV-1 RNA (rozmezí) log ₁₀ kopií/ml v plazmě	5,0 (2–7)	5,0 (3–7)
Medián výchozího počtu buněk CD4+ (rozmezí), × 10 ⁶ buněk/l	247 (1–888)	261 (1–857)
Procento pacientů se souběžnou infekcí HBV/HCV	7,7 %	8,1 %

Podskupinová analýza virologické odpovědi (< 50 HIV-1 RNA kopií/ml) ve 48. týdnu a 96. týdnu a virologického selhání podle výchozí virové nálože (sdružené údaje ze dvou klinických studií fáze III, C209 a C215, pro pacienty užívající jako základní režim léčby emtricitabin/tenofovir-disoproxil) je shrnuta v tabulce 5. Míra výskytu odpovědi (potvrzená neměřitelná virová nálož < 50 HIV-1 RNA kopií/ml) byla v 96. týdnu srovnatelná ve skupině s rilpivirinem a skupině s efavirenzem. Výskyt virologického selhání v 96. týdnu byl ve skupině s rilpivirinem vyšší než ve skupině s efavirenzem, přičemž k většině virologických selhání došlo během prvních 48 týdnů léčby. Přerušení léčby kvůli nežádoucím účinkům bylo v 96. týdnu častější ve skupině s efavirenzem než ve skupině s rilpivirinem.

Tabulka 5: Virologické výsledky randomizované léčby ve studiích C209 a C215 (sdružené údaje od pacientů užívajících rilpivirin-hydrochlorid nebo efavirenz v kombinaci s emtricitabinem/tenofovir-disoproxilem) ve 48. týdnu (primární) a v 96. týdnu.

	Rilpivirin + emtricitabin/ tenofovir- disoproxil n = 550	Efavirenz + emtricitabin/ tenofovir- disoproxil n = 546	Rilpivirin + emtricitabin/ tenofovir- disoproxil n = 550	Efavirenz + emtricitabin/ tenofovir- disoproxil n = 546
	48. týden		96. týden	
Celková odpověď (HIV-1 RNA < 50 kopií/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)
Podle výchozí hodnoty virové nálože (kopii/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)
Podle výchozí hodnoty počtu buněk CD4+ (x 10⁶buněk/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)

	Rilpivirin + emtricitabin/ tenofovir- disoproxil n = 550	Efavirenz + emtricitabin/ tenofovir- disoproxil n = 546	Rilpivirin + emtricitabin/ tenofovir- disoproxil n = 550	Efavirenz + emtricitabin/ tenofovir-disoproxil n = 546
	48. týden		96. týden	
≥ 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)
Bez odpovědi				
Virologické selhání (všichni pacienti)	9,5 % (52/550)	4,2 % (23/546)	11,5 % (63/550) ^c	5,1 % (28/546) ^d
Podle výchozí hodnoty virové nálože (kopii/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)
Úmrtí	0	0,2 % (1/546)	0	0,7 % (4/546)
Přerušeno z důvodu nežádoucího účinku	2,2 % (12/550)	7,1 % (39/546)	3,6 % (20/550)	8,1 % (44/546)
Přerušeno z jiných důvodů než vzhledem k nežádoucím účinkům ^e	4,9 % (27/550)	6,0 % (33/546)	8 % (44/550)	8,8 % (48/546)

n = celkový počet pacientů v léčebné skupině.

- a ITT TLOVR = doba do ztráty virologické odpovědi všech pacientů zařazených do studie (*Intention to treat time to loss of virologic response*).
- b Rozdíl v míře výskytu odpovědi je 1 % (95 % interval spolehlivosti -3 % až 6 %) při použití normální aproximace.
- c Mezi primární analýzou ve 48. týdně a 96. týdnem došlo k 17 novým virologickým selháním (6 pacientů s počáteční virovou náloží ≤ 100 000 kopií/ml a 11 pacientů s počáteční virovou náloží > 100 000 kopií/ml). Při primární analýze ve 48. týdně byly rovněž provedeny změny klasifikace, přičemž nejčastější byla změna klasifikace z virologického selhání na přerušeni léčby z jiných důvodů než kvůli nežádoucím účinkům.
- d Mezi primární analýzou ve 48. týdně a 96. týdnem došlo k 10 novým virologickým selháním (3 pacienti s počáteční virovou náloží ≤ 100 000 kopií/ml a 7 pacientů s počáteční virovou náloží > 100 000 kopií/ml). Při primární analýze ve 48. týdně byly rovněž provedeny změny klasifikace, přičemž nejčastější byla změna klasifikace z virologického selhání na přerušeni léčby z jiných důvodů než kvůli nežádoucím účinkům.
- e např. ztráta možnosti sledování, nedodržení pokynů, odvolání souhlasu.

Bylo prokázáno, že kombinace emtricitabinu/tenofovir-disoproxilu+ rilpivirin-hydrochloridu je v dosahování hodnoty HIV-1 RNA < 50 kopií/ml srovnatelná s kombinací emtricitabinu/tenofovir-disoproxilu + efavirenzu.

V 96. týdně byly průměrné změny v počtu buněk CD4+ ve srovnání s výchozí hodnotou u pacientů užívajících emtricitabin/tenofovir-disoproxil jako základní režim léčby +226 x 10⁶ buněk/l v skupině s rilpivirinem a +222 x 10⁶ buněk/l v skupině s efavirenzem.

V 96. týdně nebyly zjištěny žádné nové vzorce zkřížené rezistence oproti 48. týdně. Výsledky testování rezistence v 96. týdně u pacientů s virologickým selháním a fenotypovou rezistencí definovaných protokolem studie jsou uvedeny v tabulce 6:

Tabulka 6: Výsledky testování fenotypové rezistence ze studií C209 a C215 (sdružené údaje od pacientů užívajících rilpivirin-hydrochlorid nebo efavirenz v kombinaci s emtricitabinem/tenofovir-disoproxilem) v 96. týdnu (na základě analýzy rezistence).

	Rilpivirin + emtricitabin/tenofovir-disoproxil n = 550	Efavirenz + emtricitabin/tenofovir-disoproxil n = 546
Rezistence na emtricitabin/lamivudin	7,3 % (40/550)	0,9 % (5/546)
Rezistence na rilpivirin	5,6 % (31/550)	0
Rezistence na efavirenz	5,1 % (28/550)	2,2 % (12/546)

U pacientů, u kterých selhala léčba přípravkem Eviplera a u kterých se vyvinula rezistence na přípravek Eviplera se obvykle objevila i zkřížená rezistence na ostatní schválené přípravky ze skupiny NNRTI (etravirin, efavirenz, nevirapin).

*Virologicky suprimovaní pacienti infikovaní HIV-1
Studie GS-US-264-0106*

Účinnost a bezpečnost přechodu z PI potencovaného ritonavirem v kombinaci se dvěma NRTI na STR režim s přípravkem Eviplera byly vyhodnoceny v randomizované, otevřené studii u virologicky suprimovaných dospělých infikovaných HIV-1. Pacienti museli být na jejich prvním nebo druhém režimu antiretrovirové léčby a museli být bez virologického selhání v anamnéze, nesměli mít v anamnéze aktuálně ani v minulosti rezistenci na žádnou ze tří složek přípravku Eviplera a po dobu nejméně 6 měsíců před skríníngem museli být stabilně suprimováni (HIV-1 RNA < 50 kopií/ml). Pacienti byli randomizováni v poměru 2:1 buď k přechodu na přípravek Eviplera na začátku studie (skupina s přípravkem Eviplera, n = 317), nebo k zachování základního antiretrovirového režimu po dobu 24 týdnů (skupina SBR, n = 159) před přechodem na přípravek Eviplera na dalších 24 týdnů (skupina s opožděným přechodem, n = 152). Průměrný věk pacientů byl 42 let (v rozmezí 19–73), 88 % byli muži, 77 % byli běloši, 17 % byli černoši a 17 % byli hispánci/latinoameričané. Průměrný výchozí počet buněk CD4 byl 584×10^6 buněk/l (v rozmezí 42–1 484). Randomizace byla stratifikována podle užívání tenofovir-disoproxil a/nebo lopinavir/ritonaviru v základním režimu.

Výsledky léčby po 24 týdnech jsou uvedeny v tabulce 7.

Tabulka 7: Výsledky randomizované léčby ve studii GS-US-264-0106 ve 24. týdnu^a

	Skupina s přípravkem Eviplera n = 317	Skupina se zachováním základního režimu (SBR) n = 159
Virologická úspěšnost po 24 týdnech léčby^b	94 % (297/317)	90 % (143/159)
HIV-1 RNA < 50 kopií/ml		
Virologické selhání^c	1 % (3/317)	5 % (8/159)
Žádné virologické údaje v období 24. týdne		
Studovaná léčba přerušena kvůli nežádoucím účinkům nebo úmrtí ^d	2 % (6/317)	0 %
Studovaná léčba přerušena z jiných důvodů a poslední dostupný údaj o koncentraci HIV-1 RNA < 50 kopií/ml ^e	3 % (11/317)	3 % (5/159)
Údaje z tohoto období chybí, ale pacient byl nadále na studované léčbě	0 %	2 % (3/159)
Medián nárůstu buněk CD4 oproti výchozí hodnotě ($\times 10^6$ buněk/l)	+10	+22

^a Období 24. týdne je doba od 127. do 210. dne (včetně).

^b Snapshot analýza.

^c Zahnuje pacienty, kteří měli v období 24. týdne HIV-1 RNA ≥ 50 kopií/ml, kteří předčasně přerušili léčbu kvůli nedostatečné účinnosti či ztrátě účinnosti, a pacienty, kteří přerušili léčbu z jiných důvodů než kvůli nežádoucím účinkům (NÚ) nebo úmrtí, a v době přerušeni měli virovou nálož ≥ 50 kopií/ml.

- d Zahnuje pacienty, kteří přerušili léčbu kvůli NÚ či úmrtí ve kterémkoli okamžiku od 1. dne až do období 24. týdne, což vedlo k chybějícím virologickým údajům o léčbě v průběhu určeného období.
- e Zahnuje pacienty, kteří přerušili léčbu z jiných důvodů než kvůli NÚ, úmrtí nebo nedostatečné účinnosti či ztrátě účinnosti, například z důvodu odvolání souhlasu, při ztrátě možností sledování atd.

Přechod na přípravek Eviplera byl srovnatelný ohledně udržování hodnoty HIV-1 RNA < 50 kopií/ml v porovnání s pacienty, kteří zůstali na režimu s PI potencovaným ritonavirem v kombinaci se dvěma NRTI [rozdíl mezi léčbou (95% CI): + 3,8 % (-1,6 % až 9,1 %)].

Z pacientů ve skupině SBR, kteří zůstali po dobu 24 týdnů na základním režimu a poté přešli na užívání přípravku Eviplera, 92 % (140/152) mělo HIV-1 RNA < 50 kopií/ml po 24 týdnech užívání přípravku Eviplera, což bylo konzistentní s výsledky ze 24 týdnů u pacientů, kteří přešli na přípravek Eviplera na začátku studie.

Ve 48. týdnu 89 % (283/317) pacientů randomizovaných na přechod na přípravek Eviplera na začátku studie (Eviplera) mělo HIV-1 RNA < 50 kopií/ml, 3 % (8/317) byla považována za virologické selhání (HIV RNA ≥ 50 kopií/ml) a pro 8 % (26/317) nebyly k dispozici údaje v období 48. týdne.

Z 26 pacientů bez údajů dostupných v období 48. týdne 7 pacientů přerušilo léčbu kvůli nežádoucímu účinku (NÚ) nebo úmrtí, 16 pacientů přerušilo léčbu z jiných důvodů a pro 3 pacienty chyběly údaje, avšak pacienti byli nadále na studované léčbě. Medián změny počtu buněk CD4 ve 48. týdnu při analýze během léčby byl +17 x 10⁶ buněk/l.

Ve skupině užívající přípravek Eviplera 7/317 pacientů (2 %) a ve skupině s opožděným přechodem 6/152 pacientů (4 %) trvale přerušilo studovanou léčbu z důvodu nežádoucího účinku souvisejícího s léčbou. Ve skupině SBR neukončil studovanou léčbu z důvodu nežádoucího účinku souvisejícího s léčbou žádný pacient.

Studie GS-US-264-0111

Účinnost, bezpečnost a farmakokinetika přechodu z STR režimu s efavirenzem/emtricitabinem/tenofovir-disoproxilem na STR režim s přípravkem Eviplera byly vyhodnoceny v otevřené studii u virologicky suprimovaných dospělých infikovaných HIV-1. Pacienti museli dříve užívat jako první režim antiretrovirové léčby pouze efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil po dobu nejméně tří měsíců a žádat změnu režimu kvůli nesnášenlivosti efavirenzu. Pacienti museli být po dobu nejméně 8 týdnů před vstupem do studie stabilně suprimováni, nesměli mít v anamnéze aktuálně ani v minulosti rezistenci na žádnou ze tří složek přípravku Eviplera a museli při screeningu mít HIV-1 RNA < 50 kopií/ml. Pacienti přešli z efavirenzu/emtricitabinu/tenofovir-disoproxilu na přípravek Eviplera bez eliminačního období. Ze 49 pacientů, kteří obdrželi nejméně jednu dávku přípravku Eviplera, zůstalo 100 % pacientů suprimováno (HIV-1 RNA < 50 kopií/ml) ve 12. a 24. týdnu. Ve 48. týdnu zůstalo 94 % (46/49) pacientů suprimováno a 4 % (2/49) bylo považováno za virologické selhání (HIV-1 RNA ≥ 50 kopií/ml). Pro jednoho pacienta (2 %) nebyly k dispozici údaje z období 48. týdne; studovaná léčba byla přerušena kvůli nedodržení pokynů (tj. z jiného důvodu než jsou nežádoucí účinky nebo úmrtí) a poslední dostupný údaj o koncentraci HIV-1 RNA byl < 50 kopií/ml.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky zrušila povinnost předložit výsledky studií s přípravkem Eviplera u všech podskupin pediatrické populace v léčbě infekce HIV-1 (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

Těhotenství

Rilpivirin (užívaný jako přípravek Eviplera u 16 z 19 pacientek a při jiném základním léčebném režimu u 3 z 19 pacientek) byl hodnocen ve studii TMC114HIV3015 u těhotných žen během 2. a 3. trimestru a po porodu. Farmakokinetické údaje prokazují, že celková expozice (AUC) rilpivirinu jakožto součásti antiretrovirového režimu byla přibližně o 30 % nižší během těhotenství v porovnání s obdobím po porodu (6–12 týdnů). Virologická odpověď byla během studie všeobecně zachována: z 12 pacientek, které dokončily studii, u 10 pacientek byla na konci studie pozorována suprese;

u dalších 2 pacientek bylo pozorováno zvýšení virové nálože pouze v období po porodu, u nejméně 1 pacientky kvůli podezření na suboptimální dodržování pokynů. U žádného z 10 novorozenců narozených matkám, které dokončily klinickou studii a byly infikovány virem HIV, nedošlo k přenosu viru z matky na dítě. Rilpivirin byl dobře snášen během těhotenství a v období po porodu. V porovnání se známým bezpečnostním profilem rilpivirinu u dospělých infikovaných virem HIV-1 se neobjevily žádné nové nálezy týkající se bezpečnosti (viz body 4.2, 4.4 a 5.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Bioekvivalence jedné potahované tablety přípravku Eviplera s jednou tvrdou tobolkou emtricitabinu 200 mg, jednou potahovou tabletou rilpivirinu (ve formě rilpivirini hydrochloridum) 25 mg a jednou potahovou tabletou tenofovir-disoproxil 245 mg, byla stanovena po podání jednorázové dávky zdravým jedincům po jídle. Po perorálním podání přípravku Eviplera zdravým jedincům s jídlem je emtricitabin rychle a v rozsáhlé míře absorbován s maximální plazmatickou koncentrací dosaženou po 2,5 hodinách po podání dávky. Maximální koncentrace tenofoviru byly v plazmě pozorovány do 2 hodin a maximální plazmatické koncentrace rilpivirinu se obvykle dosahuje do 4–5 hodin. Po perorálním podání tenofovir-disoproxil pacientům infikovaným HIV se tenofovir-disoproxil rychle absorbuje a je konvertován na tenofovir. Absolutní biologická dostupnost emtricitabinu z tvrdých tobolek 200 mg byla odhadnuta na 93 %. Perorální biologická dostupnost tenofoviru po podání tablet tenofovir-disoproxil pacientům nalačno byla přibližně 25 %. Absolutní biologická dostupnost rilpivirinu není známa. Podání přípravku Eviplera zdravým dospělým jedincům s lehkým jídlem (390 kcal) nebo se standardním jídlem (540 kcal) vedlo ke zvýšené expozici rilpivirinu a tenofoviru ve srovnání s podáním nalačno. C_{max} a AUC rilpivirinu se zvýšily o 34 %, respektive o 9 % (lehké jídlo) a o 26 %, respektive o 16 % (standardní jídlo). C_{max} a AUC tenofoviru se zvýšily o 12 %, respektive o 28 % (lehké jídlo) a o 32 %, respektive o 38 % (standardní jídlo). Expozice emtricitabinu nebyly ovlivněny jídlem. Aby se docílilo optimální absorpce, musí se přípravek Eviplera užívat s jídlem (viz bod 4.2).

Distribuce

Distribuční objem po intravenózním podání byl po podání samostatných složek emtricitabinu a tenofoviru přibližně 1 400 ml/kg a 800 ml/kg. Po perorálním podání samostatných složek emtricitabinu a tenofovir-disoproxil jsou emtricitabin a tenofovir široce distribuovány do celého lidského organismu. Vazba emtricitabinu na proteiny lidské plazmy *in vitro* byla < 4 % a probíhala nezávisle na koncentraci v rozmezí od 0,02 do 200 µg/ml. *In vitro* vazba rilpivirinu na proteiny lidské plazmy, hlavně na albumin, je přibližně 99,7 %. V rozmezí koncentrace tenofoviru od 0,01 do 25 µg/ml byla vazba tenofoviru na proteiny plazmy nebo proteiny séra *in vitro* méně než 0,7 %, resp. 7,2 %.

Biotransformace

Metabolismus emtricitabinu je omezený. Biotransformace emtricitabinu zahrnuje oxidaci thiolové skupiny, přičemž vzniká 3'-sulfoxid diastereoisomer (přibližně 9 % dávky), a konjugaci s kyselinou glukuronovou, přičemž vzniká 2'-O-glukuronid (přibližně 4 % dávky). Studie *in vitro* naznačují, že rilpivirin-hydrochlorid primárně prochází oxidačním metabolismem zprostředkovaným systémem CYP3A. Studie *in vitro* prokázaly, že ani tenofovir-disoproxil, ani tenofovir nejsou substráty pro enzymy CYP450. Ani emtricitabin a ani tenofovir neinhiboval *in vitro* metabolismus léku zprostředkovaný jakýmikoliv hlavními lidskými izoformami CYP450, účastnicími se biotransformace léku. Emtricitabin rovněž neinhiboval uridin-5'-difosfoglukuronyl transferázu, enzym zodpovídající za glukuronidaci.

Eliminace

Emtricitabin je primárně vylučován ledvinami, přičemž celá dávka se objeví částečně v moči (přibližně 86 %) a částečně ve stolici (přibližně 14 %). Třináct procent dávky emtricitabinu se objevilo

v moči jako tři metabolity. Průměrná systémová clearance emtricitabinu byla 307 ml/min. Po perorálním podání je poločas eliminace emtricitabinu přibližně 10 hodin.

Terminální eliminační poločas rilpivirinu je přibližně 45 hodin. Po jednorázové perorálně podané dávce [¹⁴C]rilpivirinu lze v průměru 85 % radioaktivity nalézt ve stolici a asi 6,1 % v moči. Z podané dávky bylo v nezměněné formě rilpivirinu nalezeno 25 % ve stolici. Jenom stopové množství rilpivirinu v nezměněné formě (< 1 % dávky) bylo zjištěno v moči.

Tenofovir je primárně vylučován ledvinami jak filtrací, tak také aktivním tubulárním transportním systémem (lidským organickým aniontovým transportérem 1, *human organic anion transporter 1* (hOAT1)) s přibližně 70–80 % intravenózně podané dávky vyloučené močí v nezměněném stavu. Průměrná zjevná clearance tenofoviru byla přibližně 307 ml/min. Renální clearance byla odhadnuta přibližně na 210 ml/min, což je více než stupeň glomerulární filtrace. To naznačuje, že aktivní tubulární sekrece je důležitou součástí eliminace tenofoviru. Po perorálním podání je poločas eliminace tenofoviru přibližně 12 až 18 hodin.

Farmakokinetika ve zvláštních skupinách pacientů

Starší pacienti

Populační analýza farmakokinetiky pacientů infikovaných HIV prokázala, že ve sledovaném věkovém rozmezí (18 až 78 let) není významný rozdíl ve farmakokinetice rilpivirinu, přičemž pouze 2 pacienti byli ve věku 65 let nebo starší.

Pohlaví

Farmakokinetika emtricitabinu a tenofoviru je podobná jak u pacientů tak u pacientek. U rilpivirinu nebyl zjištěn žádný klinicky významný farmakokinetický rozdíl mezi muži a ženami.

Etnikum

Nebyl zjištěn žádný klinicky významný farmakokinetický rozdíl z důvodu etnického původu.

Pediatrická populace

Obecně je farmakokinetika emtricitabinu u kojenců, dětí a dospívajících (ve věku od 4 měsíců do 18 let) podobná jako u dospělých. Farmakokinetika rilpivirinu a tenofovir-disoproxilu u dětí a dospívajících se studuje. Pro nedostatek údajů nelze u pediatrických pacientů doporučit dávkování (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin

Omezené množství údajů z klinických studií podporuje podávání přípravku Eviplera jednou denně pacientům s lehkou poruchou funkce ledvin (CrCl 50–80 ml/min). Údaje o dlouhodobé bezpečnosti pro složky emtricitabin a tenofovir-disoproxil přípravku Eviplera však dosud nebyly u pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin vyhodnoceny. Přípravek Eviplera se proto má používat u pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin pouze v případě, že se potenciální přínos léčby považuje za převažující její možné riziko (viz body 4.2 a 4.4).

Přípravek Eviplera se nedoporučuje u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin (CrCl < 50 ml/min). Pacienti se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin vyžadují úpravu intervalu mezi dávkami emtricitabinu a tenofovir-disoproxilu, které nelze dosáhnout pomocí kombinované tablety (viz body 4.2 a 4.4).

Farmakokinetické parametry byly převážně stanoveny po podání jednorázových dávek emtricitabinu 200 mg nebo tenofovir-disoproxilu 245 mg pacientům neinfikovaným HIV s různým stupněm poruch funkce ledvin. Stupeň poruchy funkce ledvin byl definován podle výchozí CrCl (normální funkce ledvin je při CrCl > 80 ml/min; lehká porucha funkce je při CrCl = 50–79 ml/min; středně těžká porucha funkce při CrCl = 30–49 ml/min a těžká porucha funkce při CrCl = 10–29 ml/min).

Průměrná hodnota (koeficient odchylky v %) expozice emtricitabinu 12 (25 %) µg•h/ml u pacientů s normální funkcí ledvin, je zvýšena na 20 (6 %) µg•h/ml u pacientů s lehkou poruchou, na

25 (23 %) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ u pacientů se středně těžkou poruchou a na 34 (6 %) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ u pacientů se těžkou poruchou funkce ledvin.

Průměrná hodnota (koeficient odchylky v %) expozice tenofoviru 2 185 (12 %) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ u pacientů s normální funkcí ledvin, je zvýšena na 3 064 (30 %) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ u pacientů s lehkou poruchou, na 6 009 (42 %) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ u pacientů se středně těžkou poruchou a na 15 985 (45 %) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin.

U pacientů v terminálním stádiu onemocnění ledvin (*end-stage renal disease*, ESRD), kteří potřebují hemodialýzu, se podstatně zvýšila léková expozice v čase mezi dialýzami a to během 72 hodin na 53 (19 %) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ emtricitabinu, a během 48 hodin na 42 857 (29 %) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ tenofoviru.

U pacientů infikovaných HIV s poruchou funkce ledvin byla provedena malá klinická studie hodnotící bezpečnost, antivirovou aktivitu a farmakokinetiku tenofovir-disoproxilů v kombinaci s emtricitabinem. Podskupina pacientů s výchozí CrCl mezi 50 a 60 ml/min, užívajících jednu dávku denně, měla 2 až 4krát vyšší expozici tenofoviru a zhoršení funkce ledvin.

Farmakokinetika rilpivirinu nebyla studována u pacientů s renální insuficiencí. Vylučování rilpivirinu ledvinami je zanedbatelné. U pacientů se těžkou poruchou funkce ledvin nebo pacientů v ESRD se plazmatické koncentrace mohou zvýšit z důvodu změn v absorpci, distribuci a/nebo metabolismu jako sekundární projev renální dysfunkce. Protože se rilpivirin vysoce váže na proteiny plazmy, je nepravděpodobné, že by byl významně odstraňován hemodialýzou nebo peritoneální dialýzou (viz bod 4.9).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater není nutná úprava dávkování, avšak u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater by se měl přípravek Eviplera používat s opatrností. Přípravek Eviplera nebyl studován u pacientů se těžkou poruchou funkce jater (CPT skóre C). Proto se používání přípravku Eviplera u pacientů s těžkou poruchou funkce jater nedoporučuje (viz body 4.2 a 4.4).

Farmakokinetika emtricitabinu nebyla studována u pacientů s různým stupněm jaterní insuficience.

Rilpivirin-hydrochlorid se primárně metabolizuje a eliminuje játry. Ve studii porovnávající 8 pacientů s lehkou poruchou funkce jater (CPT skóre A) s 8 shodnými kontrolami a 8 pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (CPT skóre B) s 8 shodnými kontrolami byla expozice při opakovaných dávkách rilpivirinu o 47 % vyšší u pacientů s mírnou poruchou funkce jater a o 5 % vyšší u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater. Rilpivirin nebyl studován u pacientů se těžkou poruchou funkce jater (CPT skóre C) (viz bod 4.2). U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater se však nedá vyloučit významně zvýšená expozice farmakologicky aktivnímu, volnému rilpivirinu.

Jedincům neinfikovaným HIV s různým stupněm poruchy funkce jater hodnocené podle CPT klasifikace byla podána jednorázová dávka 245 mg tenofovir-disoproxilů. Farmakokinetika tenofoviru nebyla u jedinců s poruchou funkce jater podstatněji změněna, což nasvědčuje tomu, že u těchto jedinců není nutná úprava dávkování. Průměrné hodnoty (koeficient odchylky v %) C_{max} a $\text{AUC}_{0-\infty}$ tenofoviru u zdravých jedinců byly 223 (34,8 %) ng/ml , resp. 2.050 (50,8 %) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ v porovnání s 289 (46,0 %) ng/ml a 2.310 (43,5 %) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ u jedinců se středně těžkou poruchou funkce jater a 305 (24,8 %) ng/ml a 2.740 (44,0 %) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ u jedinců se těžkou poruchou funkce jater.

Pacienti se souběžnou infekcí virem hepatitidy B a/nebo C

Obecně řečeno byla farmakokinetika emtricitabinu u pacientů infikovaných HBV podobná jako farmakokinetika u zdravých jedinců a u pacientů infikovaných HIV.

Farmakokinetická analýza pro tuto populaci naznačuje, že souběžná infekce virem hepatitidy B nebo C nemá klinicky významný vliv na expozici rilpivirinu.

Přechod z režimu založeného na efavirenzu

Údaje o účinnosti ze studie GS-US-264-0111 (viz bod 5.1) naznačují, že krátké období nižší expozice rilpivirinu nemá vliv na antivirovou účinnost přípravku Eviplera. V důsledku poklesu plazmatických hladin efavirenzu se indukční účinek snížil a koncentrace rilpivirinu se začaly normalizovat. Během poklesu plazmatických hladin efavirenzu a zvyšování plazmatických hladin rilpivirinu nebyly po přechodu u žádného z pacientů ve stejnou dobu hladiny efavirenzu nebo rilpivirinu pod jejich příslušnými hodnotami IC₉₀. Při přechodu z režimu obsahujícího efavirenz není potřebná žádná úprava dávky.

Těhotenství a období po porodu

Po užití rilpivirinu v dávce 25 mg jednou denně jako součásti antiretrovirového režimu byla celková expozice rilpivirinu nižší během těhotenství (podobné hodnoty ve 2. a 3. trimestru) v porovnání s hodnotami v období po porodu. Snížení expozice nevázané volné frakce rilpivirinu (tj. aktivní) během těhotenství v porovnání s obdobím po porodu bylo méně výrazné než u celkové expozice rilpivirinu.

U žen užívajících rilpivirin v dávce 25 mg jednou denně během 2. trimestru těhotenství byly průměrné intraindividuální hodnoty pro celkové hodnoty C_{max}, AUC_{24h} a C_{min} rilpivirinu o 21 %, 29 %, resp. o 35 % nižší v porovnání s hodnotami v období po porodu; během 3. trimestru těhotenství byly hodnoty C_{max}, AUC_{24h} a C_{min} o 20 %, 31 %, resp. o 42 % nižší v porovnání s hodnotami v období po porodu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje o emtricitabinu získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Neklinické údaje o rilpivirin-hydrochloridu získané na základě farmakologických studií bezpečnosti, lékové dispozice, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Byla pozorovaná jaterní toxicita související s indukci jaterních enzymů u hlodavců. U psů byly pozorovány účinky podobné cholestáze.

Studie kancerogenity s rilpivirinem u potkanů a myši odhalily kancerogenní potenciál specifický pro tyto druhy, ale tyto údaje nejsou považovány za významné pro člověka.

Studie na zvířatech prokázaly omezený průchod rilpivirinu placentou. Není známo, zda dochází k přenosu rilpivirinu placentou u těhotných žen. Nebyl prokázán žádný teratogenní účinek rilpivirinu u potkanů a králíků.

Neklinické údaje o tenofovir-disoproxilulu získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Poznatky ze studií toxicity po opakovaném podávání u potkanů, psů a opic po systémové expozici vyšší nebo rovné expozici při klinickém podávání a které mohou být důležité pro klinické použití, zahrnují změny na ledvinách a kostech a pokles koncentrace fosfátů v séru. Kostní toxicita byla diagnostikována jako osteomalacie (opice) a snížení BMD (potkani a psi).

Ve studiích genotoxicity a studiích po opakovaném podávání s použitím kombinace emtricitabinu a tenofovir-disoproxilulu, trvajících jeden měsíc nebo kratších, nebyla ve srovnání se studii s jednotlivými složkami nalezena exacerbace toxikologických účinků.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Sodná sůl kroskarmelosy
Monohydrát laktosy
Magnesium-stearát
Mikrokrystalická celulóza
Polysorbát 20
Povidon
Předbobtnalý kukuřičný škrob

Potahová vrstva

Hypromelosa
Hlinitý lak indigokarmínu
Monohydrát laktosy
Makrogol
Červený oxid železitý
Hlinitý lak oranžové žluti (E110)
Oxid titaničitý
Triacetin

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v původní lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lahvička z polyethylenu s vysokou hustotou (HDPE) s polypropylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem, obsahující 30 potahovaných tablet a vysoušedlo silikagel.

K dispozici jsou následující velikosti balení: krabička obsahující 1 lahvičku s 30 potahovanými tabletami a krabička s 90 (3 lahvičky po 30) potahovanými tabletami. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 28. listopadu 2011
Datum posledního prodloužení registrace: 22. července 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCE ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU

OZNAČENÍ NA LAHVIČCE A KRABIČCE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Eviplera 200 mg/25 mg/245 mg potahované tablety
emtricitabinum/rilpivirinum/tenofovirum disoproxilum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje emtricitabinum 200 mg, rilpivirinum 25 mg (ve formě rilpivirini hydrochloridum) a tenofovirum disoproxilum 245 mg (ve formě tenofoviri disoproxili fumaras).

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Obsahuje monohydrát laktosy a hlinitý lak oranžové žluti (E110), viz příbalovou informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 potahovaných tablet.
90 (3 lahvičky po 30) potahovaných tablet.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/737/001 30 potahovaných tablet
EU/1/11/737/002 90 (3 lahvičky po 30) potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Eviplera [pouze na vnějším obalu]

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem. [Pouze na vnějším obalu]

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC {číslo}
SN {číslo}
NN {číslo}
[pouze na vnějším obalu]

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Eviplera 200 mg/25 mg/245 mg potahované tablety emtricitabinum/rilpivirinum/tenofovirum disoproxilum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Eviplera a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Eviplera užívat
3. Jak se přípravek Eviplera užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Eviplera uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Eviplera a k čemu se používá

Přípravek Eviplera obsahuje tři léčivé látky, které se používají k léčbě infekce virem lidské imunodeficiency (HIV):

- Emtricitabin, nukleosidový inhibitor reverzní transkriptázy (NRTI).
- Rilpivirin, nenukleosidový inhibitor reverzní transkriptázy (NNRTI).
- Tenofovir-disoproxil, nukleotidový inhibitor reverzní transkriptázy (NtRTI).

Tyto léčivé látky, nazývané jako antiretrovirové přípravky, působí tak, že ovlivňují enzym (nazývaný „reverzní transkriptáza“), který je nezbytný k tomu, aby se virus mohl rozmnožovat.

Přípravek Eviplera snižuje množství viru HIV ve Vašem těle. Tím se zlepší Váš imunitní systém a sníží riziko vzniku onemocnění souvisejících s infekcí virem HIV.

Přípravek Eviplera se používá k léčbě infekce virem lidské imunodeficiency (HIV) u dospělých ve věku 18 let a starších.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Eviplera užívat

Neužívejte přípravek Eviplera

- **Jestliže jste alergický(á)** na emtricitabin, rilpivirin, tenofovir-disoproxil nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

→ **Je-li tomu tak ve Vašem případě, ihned informujte svého lékaře.**

- **Jestliže v současnosti užíváte kterýkoli z následujících léčivých přípravků**
 - **karbamazepin, oxkarbazepin, fenobarbital a fenytoin** (přípravky užívané k léčbě epilepsie a prevenci záchvatů)

- **rifampicin a rifapentin** (užívané k léčbě některých bakteriálních infekcí, jako je například tuberkulóza)
- **omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol a esomeprazol** (inhibitory protonové pumpy, což jsou přípravky užívané k prevenci a léčbě žaludečních vředů, pálení žáhy, refluxní choroby jícnu)
- **dexamethason** (kortikosteroid užívaný k léčbě zánětu a potlačení imunitního systému) užívaný perorálně nebo ve formě injekcí (s výjimkou jednorázové dávky)
- **přípravky obsahující třezalku** tečkovanou (*Hypericum perforatum*) (rostlinný přípravek užívaný k léčbě deprese a stavů úzkosti)

Upozornění a opatření

Během léčby přípravkem Eviplera zůstáváte v péči svého lékaře.

- Tento léčivý přípravek neléčí infekci HIV. Během užívání přípravku Eviplera se u Vás i nadále může vyvinout infekce nebo jiná onemocnění související s infekcí HIV.
- **Informujte svého lékaře, jestliže máte onemocnění ledvin** nebo pokud Vaše testy ukazovaly na problémy s ledvinami. Přípravek Eviplera může ovlivňovat ledviny. Před zahájením a během léčby Vám může Váš lékař nechat provést krevní testy, aby vyhodnotil funkci ledvin. Užívání přípravku Eviplera se nedoporučuje, jestliže máte středně těžké nebo těžké onemocnění ledvin.

Přípravek Eviplera obvykle není užíván s jinými léčivými přípravky, které mohou poškodit ledviny (viz bod *Další léčivé přípravky a přípravek Eviplera*). Bude-li to nevyhnutelné, bude Váš lékař sledovat funkci ledvin jednou týdně.

- **Poradte se se svým lékařem, pokud máte v anamnéze onemocnění jater, včetně hepatitidy.** HIV pacienti s onemocněním jater (včetně chronické hepatitidy B nebo C), kteří jsou léčeni antiretroviroty, mají vyšší riziko výskytu závažných a potenciálně smrtelných jaterních komplikací. Máte-li hepatitidu B, Váš lékař pečlivě zváží nejlepší léčebný režim pro Vás. Dvě z léčivých látek v přípravku Eviplera (tenofovir-disoproxil a emtricitabin) vykazují jistou aktivitu proti viru hepatitidy B. Máte-li v anamnéze onemocnění jater nebo chronickou hepatitidou B, lékař může vyžadovat provádění krevních testů za účelem sledování funkce jater.

Jestliže trpíte infekcí virem hepatitidy B, mohou se jaterní problémy zhoršit poté, co přestanete užívat přípravek Eviplera. Je důležité nepřestat užívat přípravek Eviplera, aniž byste se poradil(a) se svým lékařem, viz bod 3, *Nepřestávejte užívat přípravek Eviplera*.

- **Informujte ihned svého lékaře a přestaňte užívat přípravek Eviplera, pokud se u Vás objeví kožní vyrážka s následujícími příznaky: horečka, puchýře, zarudnutí očí a otok obličeje, úst nebo těla.** Tyto příznaky mohou vést k závažným nebo život ohrožujícím stavům.
- **Informujte svého lékaře, jste-li starší než 65 let.** Přípravek Eviplera nebyl studován u dostatečného počtu pacientů starších než 65 let. Jste-li starší a byl Vám předepsán přípravek Eviplera, lékař Vás bude pečlivě sledovat.

Po dobu užívání přípravku Eviplera

Jakmile začnete užívat přípravek Eviplera, sledujte:

- jakoukoli známku infekce nebo zánětu
- kostní poruchy (projevující se jako přetrvávající nebo zhoršující se bolest kostí a někdy vedoucí ke zlomeninám) se mohou také objevit z důvodu poškození buněk ledvinných kanálků (viz bod 4, *Možné nežádoucí účinky*). Pokud máte bolesti kostí nebo zlomeniny, informujte o tom svého lékaře.

Tenofovir-disoproxil (složka přípravku Eviplera) může také způsobit úbytek kostní hmoty. Účinky tenofovir-disoproxilu na dlouhodobé zdraví kostí a budoucí riziko zlomenin u dospělých pacientů jsou celkově nejisté. Pokud víte, že trpíte osteoporózou, informujte o tom svého lékaře. U pacientů s osteoporózou je vyšší riziko zlomenin.

→ Jestliže zaznamenáte kterýkoli z těchto příznaků, sdělte to ihned svému lékaři.

Děti a dospívající

Tento léčivý přípravek **nedávejte dětem** a dospívajícím mladším 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek Eviplera

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Toto upozornění se týká i rostlinných přípravků a léčivých přípravků vydávaných bez lékařského předpisu.

Informujte svého lékaře, jestliže užíváte:

- **Jakýkoli jiný lék obsahující:**
 - emtricitabin
 - rilpivirin
 - tenofovir-disoproxil
 - tenofovir-afafenamid
 - a jakékoliv jiné antivirové léky, které obsahují lamivudin nebo adefovir-dipivoxil

Přípravek Eviplera a jiné léčivé přípravky se mohou vzájemně ovlivňovat. Následkem toho může být ovlivněna hladina přípravku Eviplera nebo jiných přípravků v krvi. To může způsobit, že léčivé přípravky přestanou správně působit nebo že se zhorší některé nežádoucí účinky. V některých případech může Váš lékař změnit dávkování přípravků a bude kontrolovat jejich hladiny v krvi.

- **Léčivé přípravky, které mohou poškodit ledviny, jako například:**
 - aminoglykosidy (jako je streptomycin, neomycin a gentamicin), vankomycin (užívané k léčbě bakteriální infekce)
 - foskarnet, ganciklovir, cidofovir (užívané k léčbě virové infekce)
 - amfotericin B, pentamidin (užívané k léčbě plísňové infekce)
 - interleukin-2, nazývaný také aldesleukin (užívaný k léčbě rakoviny)
 - nesteroidní protizánětlivá léčiva (NSAIDs, užívané k léčbě bolestivých stavů kostí nebo svalů)
- **Léčivé přípravky obsahující didanosin (proti HIV infekci):** Užívání přípravku Eviplera s jinými antivirovými léčivy, která obsahují didanosin, může zvýšit hladinu didanosinu v krvi a snížit počet buněk CD4+. Při souběžném užívání léčiv obsahujících tenofovir-disoproxil a didanosin byly vzácně hlášeny zánět slinivky břišní a laktátová acidóza (nadbytek kyseliny mléčné v krvi), které byly někdy smrtelné. Váš lékař pečlivě zváží, jestli Vás bude léčit jinými léčivými přípravky používanými k léčbě infekce HIV (viz bod *Další léčivé přípravky používané k léčbě infekce HIV*).
- **Další léčivé přípravky užívané k léčbě infekce HIV:** Nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NNRTI). Přípravek Eviplera obsahuje NNRTI (rilpivirin), a proto se přípravek Eviplera nesmí kombinovat s dalšími léčivými přípravky tohoto typu. Lékař Vám poradí, jestli budete potřebovat jiný léčivý přípravek.
- **Rifabutin,** léčivý přípravek, který se používá k léčbě některých bakteriálních infekcí. Tento léčivý přípravek může snižovat množství rilpivirinu (složky přípravku Eviplera) ve Vaší krvi.

Váš lékař Vám může podat dodatečnou dávku rilpivirinu na léčbu Vaší infekce HIV (viz bod 3 *Jak se přípravek Eviplera užívá*).

- **Antibiotika užívaná k léčbě bakteriální infekce**, včetně tuberkulózy:
 - klaritromycin
 - erytromycinTyto léčivé přípravky mohou zvyšovat množství rilpivirinu (složky přípravku Eviplera) ve Vaší krvi. Lékař může změnit dávkování antibiotik nebo Vám podá jiná antibiotika.
- **Léky na žaludeční vředy, pálení žáhy nebo refluxní chorobu jícnu**, jako jsou například:
 - antacida (hydroxid hlinitý/hořečnatý nebo uhličitán vápenatý)
 - H₂-antagonisté (famotidin, cimetidin, nizatidin nebo ranitidin)Tyto léčivé přípravky mohou snižovat množství rilpivirinu (složky přípravku Eviplera) ve Vaší krvi. Jestliže užíváte některý z těchto léčivých přípravků, lékař Vám buď podá jiný léčivý přípravek na žaludeční vředy, pálení žáhy nebo refluxní chorobu jícnu nebo Vám doporučí, jak a kdy máte přípravek užívat.
- **Jestliže užíváte antacidum** (například léky, které obsahují hořčík nebo draslík), užívejte ho alespoň 2 hodiny před nebo alespoň 4 hodiny po užití přípravku Eviplera (viz bod 3 *Jak se přípravek Eviplera užívá*).
- **Jestliže užíváte H₂-antagonistu** (užívané k léčbě překyselení žaludku nebo reflexní choroby jícnu), užívejte ho alespoň 12 hodin před nebo alespoň 4 hodiny po užití přípravku Eviplera. Jestliže užíváte přípravek Eviplera, smíte užívat H₂-antagonistu pouze jednou denně. H₂-antagonisté se nesmí užívat v režimech s podáváním dvakrát denně. Poradte se se svým lékařem o alternativních režimech léčby (viz bod 3 *Jak se přípravek Eviplera užívá*).
- **Metadon**, léčivý přípravek, který se užívá k léčbě opiátové závislosti, protože může být nutné, aby lékař upravil dávky metadonu.
- **Dabigatran-etexilát**, léčivý přípravek, který se užívá k léčbě srdečních onemocnění, protože lékař bude sledovat hladiny tohoto přípravku ve Vaší krvi.

→ **O užívání těchto léčivých přípravků informujte svého lékaře.** Neukončujte léčbu bez konzultace se svým lékařem.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

- V průběhu léčby přípravkem Eviplera **používejte účinnou antikoncepci**.
- **Ihned informujte svého lékaře, pokud otěhotníte nebo pokud plánujete otěhotnět.** Pokud jste těhotná, poradte se o užívání přípravku Eviplera se svým lékařem. Poradte se se svým lékařem o možných přínosech a rizicích terapie přípravkem Eviplera pro Vás a pro Vaše dítě.
- **Pokud jste** v průběhu těhotenství **užívala přípravek Eviplera**, může lékař požadovat v zájmu sledování vývoje dítěte pravidelné krevní a jiné diagnostické testy. U dětí, jejichž matky užívaly v průběhu těhotenství NRTI, převažuje přínos z ochrany proti HIV nad rizikem nežádoucích účinků.

V průběhu léčby přípravkem Eviplera nekojte. Důvodem je, že léčivé látky obsažené v tomto léčivu přecházejí do mateřského mléka.

U žen infikovaných HIV se kojení **nedoporučuje**, protože infekce HIV se mateřským mlékem může přenést na dítě.

Pokud kojíte nebo o kojení uvažujete, **porad'te se co nejdříve se svým lékařem.**

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Pocítíte-li při užívání léčivého přípravku únavu, ospalost nebo závratě, neřid'te dopravní prostředek ani neobsluhujte stroje.

Přípravek Eviplera obsahuje laktosu, hlinitý lak oranžové žluti (E110) a sodík

- Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, porad'te se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.
- **Informujte svého lékaře, pokud máte alergii na hlinitý lak oranžové žluti (E110).** Přípravek Eviplera obsahuje hlinitý lak oranžové žluti, nazývaný také „E110“, který může způsobovat alergické reakce.
- Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Eviplera užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), porad'te se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Obvyklá dávka je jedna tableta užívaná denně ústně. Tableta se musí užít spolu s jídlem. Je to důležité, aby se do Vašeho těla dostala správná hladina léčivé látky. Samotný nutriční nápoj jídlo nenahradí.

Tabletu polykejte celou a zapijte ji vodou.

Tabletu nekousejte, nedrt'te ani nedělte – pokud tak učiníte, může to ovlivnit způsob, jakým se uvolňuje lék do těla.

Pokud se Váš lékař rozhodne ukončit podávání jedné složky přípravku Eviplera nebo změnit dávkování přípravku Eviplera, může Vám být podán emtricitabin, rilpivirin a/nebo tenofovir-disoproxil samostatně nebo s jinými léčivými přípravky pro léčbu infekce HIV.

Jestliže užíváte antacidum, například léky, které obsahují hořčík nebo draslík, užívejte ho alespoň 2 hodiny před nebo alespoň 4 hodiny po užití přípravku Eviplera.

Jestliže užíváte H₂-antagonistu, jako je famotidin, cimetidin, nizatidin nebo ranitidin, užívejte ho alespoň 12 hodin před nebo alespoň 4 hodiny po užití přípravku Eviplera. Jestliže užíváte přípravek Eviplera, smíte užívat H₂-antagonistu pouze jednou denně. H₂-antagonisté se nesmí užívat v režimech s podáváním dvakrát denně. Porad'te se se svým lékařem o alternativních režimech léčby.

Jestliže užíváte rifabutin (léčivý přípravek užívaný k léčbě některých bakteriálních infekcí). Váš lékař může podat dodatečnou dávku rilpivirinu. Užívejte tablety rilpivirinu ve stejnou dobu jako přípravek Eviplera. Pokud si nejste jistý(á), porad'te se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Eviplera, než jste měl(a)

Pokud náhodně požijete větší než doporučenou dávku přípravku Eviplera, může se zvýšit riziko možných nežádoucích účinků tohoto léku (viz bod 4, *Možné nežádoucí účinky*).

Vyhleďte ihned svého lékaře nebo nejbližší lékařskou pohotovost a požádejte o radu. Vezměte s sebou lahvičku s tabletami, abyste mohl(a) snadno ukázat, co jste užil(a).

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Eviplera

Je důležité, abyste žádnou dávku přípravku Eviplera nezapomněl(a).

Jestliže jste vynechal(a) dávku přípravku Eviplera:

- **Jestliže si vzpomenete do 12 hodin od doby**, kdy přípravek Eviplera obvykle užíváte, vezměte si tabletu co nejdříve. Tabletu užijte vždy s jídlem. Další dávku užijte v obvyklou dobu.
- **Jestliže si vzpomenete za 12 hodin nebo více od doby**, kdy přípravek Eviplera obvykle užíváte, vynechanou dávku neberte. Vyčkejte a užijte následující dávku v obvyklou dobu s jídlem.

Zvracíte-li za méně než 4 hodiny po užití přípravku Eviplera, užijte s jídlem další tabletu.

Zvracíte-li za více než 4 hodiny po užití přípravku Eviplera, není potřeba užívat další tabletu až do následující naplánované dávky.

Nepřestávejte užívat přípravek Eviplera

Nepřestávejte užívat přípravek Eviplera, aniž byste informoval(a) svého lékaře, Ukončení léčby přípravkem Eviplera může nepříznivě ovlivnit odpověď na budoucí léčbu. Jestliže léčbu přípravkem Eviplera z nějakého důvodu ukončíte, poradte se se svým lékařem dříve, než začnete znovu užívat tablety přípravku Eviplera. Máte-li problémy nebo potřebujete upravit dávkování přípravku, může se lékař rozhodnout podat Vám jednotlivé složky přípravku samostatně.

Jestliže Vám zásoba přípravku Eviplera začne docházet, obstarajte si včas další přípravek od svého lékaře nebo lékárníka. Je to velmi důležité, neboť množství viru se může při přerušení užívání přípravku, a to i na krátkou dobu, významně zvýšit. Může pak být obtížnější onemocnění léčit.

Trpíte-li infekcí HIV a hepatitidou B, je obzvláště důležité neukončovat léčbu přípravkem Eviplera, aniž byste to nejdříve konzultoval(a) se svým lékařem. U některých pacientů výsledky krevních testů nebo příznaky naznačovaly, že po ukončení léčby emtricitabinem nebo tenofovir-disoproxilem (dvě ze tří léčivých látek přípravku Eviplera) u nich došlo ke zhoršení hepatitidy. Jestliže je léčba přípravkem Eviplera ukončena, lékař Vám může doporučit obnovení léčby hepatitidy B. V období 4 měsíců po ukončení léčby mohou být nezbytné krevní testy, aby se zjistila funkce jater. U některých pacientů s pokročilým jaterním onemocněním nebo cirhózou jater se ukončení léčby nedoporučuje, protože to může vést ke zhoršení hepatitidy, které může ohrožovat život.

→ **Ihned informujte svého lékaře** o nových nebo neobvyklých příznacích, které zaznamenáte po ukončení léčby, zvláště o příznacích, které byste spojoval(a) s hepatitidou B.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Možné nežádoucí účinky: ihned informujte svého lékaře

- **Laktátová acidóza** (nadbytek kyseliny mléčné v krvi) je vzácný, ale závažný nežádoucí účinek některých přípravků užívaných k léčbě infekce HIV, který může ohrožovat život. Laktátová acidóza se vyskytuje častěji u žen – zejména s nadváhou a u osob s onemocněním jater. Následující nežádoucí účinky mohou být známkami laktátové acidózy:
 - hluboké, rychlé dýchání
 - únava a pocit ospalosti
 - pocit na zvracení (*nausea*), zvracení
 - bolesti žaludku

→ **Domníváte-li se, že byste mohl(a) mít laktátovou acidózu, ihned vyhledejte svého lékaře.**

Jakékoliv známky zánětu nebo infekce. U některých pacientů s infekcí HIV v pokročilém stádiu (AIDS) a anamnézou oportunních infekcí (infekce objevující se u lidí se slabým imunitním systémem) se mohou známky a příznaky zánětu z dřívějších infekcí objevit brzy po zahájení léčby HIV. Předpokládá se, že tyto příznaky jsou zapříčiněny zlepšením imunitní odpovědi těla, což umožňuje tělu bojovat s infekcí, která mohla být přítomna i bez zřetelných příznaků.

Jakmile začnete užívat léčivé přípravky k léčbě HIV infekce, mohou se u Vás kromě oportunních infekcí vyskytnout autoimunitní onemocnění (stavy, které se vyskytují, když imunitní systém napadá zdravé tkáně). Autoimunitní onemocnění se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby. Pokud zaznamenáte příznaky infekce nebo jiné příznaky jako jsou svalová slabost, slabost začínající v rukách a nohách a postupující směrem k tělesnému trupu, bušení srdce, třes nebo hyperaktivita, prosím, informujte ihned svého lékaře a požádejte o nezbytnou léčbu.

→ **Jestliže zaznamenáte známky a příznaky zánětu nebo infekce, ihned informujte svého lékaře.**

Velmi časté nežádoucí účinky

(mohou se vyskytovat u více než 1 z 10 osob)

- průjem, zvracení, pocit na zvracení (*nausea*)
- nespavost (*insomnie*)
- závratě, bolest hlavy
- vyrážka
- pocity slabosti.

Testy mohou rovněž ukázat:

- snížení hladiny fosfátů v krvi
- zvýšení hladiny kreatinínázy v krvi, což může mít za následek bolest a slabost svalů
- zvýšení hladiny cholesterolu a/nebo pankreatické amylázy v krvi
- zvýšení hladiny jaterních enzymů v krvi

→ **Jestliže se kterýkoli z nežádoucích účinků zhorší, informujte svého lékaře.**

Časté nežádoucí účinky

(mohou se vyskytovat až 1 z 10 osob)

- snížená chuť k jídlu
- deprese a depresivní nálada
- únava, pocit ospalosti (*somnolence*)
- ospalost
- bolesti, bolesti břicha nebo nepříjemný pocit v břiše, pocit nafouknutí, sucho v ústech
- neobvyklé sny, poruchy spánku
- problémy s trávením vedoucí k nepříjemnému pocitu po jídle, nadýmání (*flatulence*)
- vyrážky (včetně červených teček nebo skvrn, někdy s tvorbou puchýřků a otoků kůže), které mohou být alergickou reakcí, svědění, změny barvy kůže, včetně skvrnitého ztmavnutí kůže
- jiné alergické reakce, jako sípání, otoky nebo pocit závratí

Testy mohou rovněž ukázat:

- nízký počet bílých krvinek (snížený počet bílých krvinek může zvyšovat náchylnost k infekci)

- nízký počet krevních destiček (typ krevních buněk podílejících se na srážení krve)
- pokles hemoglobinu v krvi (snížený počet červených krvinek)
- zvýšení mastných kyselin (*triacylglycerolů*), žluči nebo cukru v krvi
- problémy se slinivkou břišní

→ Jestliže se kterýkoli z nežádoucích účinků zhorší, informujte svého lékaře.

Méně časté nežádoucí účinky

(mohou se vyskytovat až 1 ze 100 osob)

- anémie (nízký počet červených krvinek)
- bolesti břicha, jejichž příčinou je zánět slinivky břišní
- rozpad svalové tkáně, bolest ve svalech či svalová slabost
- otoky obličeje, rtů, jazyka nebo hrdla
- známky a příznaky zánětu a infekce
- závažné kožní reakce, včetně vyrážky doprovázené horečkou, otokem a problémy s játry
- poškození buněk ledvinných kanálků

Testy mohou rovněž ukázat:

- snížení hladiny draslíku v krvi
- zvýšenou hladinu kreatininu v krvi
- změny moči

→ Jestliže se kterýkoli z nežádoucích účinků zhorší, informujte svého lékaře.

Vzácné nežádoucí účinky

(mohou se vyskytovat až 1 z 1 000 osob)

- laktátová acidóza (viz bod *Možné nežádoucí účinky. Ihned informujte svého lékaře*)
- bolesti v zádech, jejichž příčinou jsou problémy s ledvinami, včetně selhání ledvin. Lékař si může vyžádat krevní testy, aby zjistil, zda Vaše ledviny pracují správně.
- zvýšený tuk v játrech
- žlutá kůže nebo oči, svědění nebo bolesti břicha, jejichž příčinou je zánět jater
- zánět ledvin, vylučování velkého množství moči a pocit žízně
- měknutí kostí (spojeno s bolestí kostí a někdy vedoucí ke zlomeninám)

Z důvodu poškození buněk ledvinných kanálků se může objevit rozpad svalové tkáně, měknutí kostí (spojeno s bolestí kostí a někdy vedoucí ke zlomeninám), bolest ve svalech, svalová slabost a snížení hladiny draslíku nebo fosfátů v krvi.

→ Jestliže se kterýkoli z nežádoucích účinků zhorší, informujte svého lékaře.

Další účinky, které mohou být pozorovány v průběhu léčby HIV

Frekvence následujících nežádoucích účinků není známa (frekvenci z dostupných údajů nelze určit).

- **Problémy s kostmi.** U některých pacientů užívajících kombinované antiretrovirové přípravky, jako je přípravek Eviplera, se může vyvinout onemocnění kostí nazývané *osteonekróza* (odumírání kostní tkáně následkem ztráty krevního zásobení kosti). Dlouhodobé užívání léků tohoto typu, užívání kortikosteroidů, pití alkoholu, velmi slabý imunitní systém a nadváha jsou některými z mnoha rizikových faktorů pro rozvoj tohoto onemocnění. Známkami osteonekrózy jsou:
 - ztuhlost kloubů
 - bolesti kloubů (zejména v kyčli, koleni, rameni)
 - potíže při pohybu

→ Jestliže se u Vás vyskytne kterýkoliv z těchto příznaků, informujte svého lékaře.

Během léčby HIV může dojít ke zvýšení tělesné hmotnosti a zvýšení hladin lipidů (tuků) a glukózy v krvi. To je částečně spojeno se zlepšením zdravotního stavu a životním stylem a v případě lipidů v krvi někdy se samotnou léčbou HIV. Váš lékař bude provádět vyšetření, aby tyto změny zjistil.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Eviplera uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na lahvičce a krabičce za {EXP}. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Eviplera obsahuje

- **Léčivými látkami jsou** *emtricitabinum, rilpivirinum a tenofovirum disoproxilum*. Jedna potahovaná tableta přípravku Eviplera obsahuje emtricitabinum 200 mg, rilpivirinum 25 mg (ve formě rilpivirini hydrochloridum) a tenofovirum disoproxilum 245 mg (ve formě tenofoviri disoproxili fumaras).
- **Dalšími složkami jsou:**
Jádro tablety:
Mikrokrytalická celulóza, monohydrát laktosy, povidon, předbobtnalý kukuřičný škrob, polysorbát 20, sodná sůl kroskarmelosy a magnesium-stearát.

Potahová vrstva:
Hypromelosa, hlinitý lak indigokarmínu, monohydrát laktosy, makrogol, červený oxid železitý, hlinitý lak oranžové žluti (E110), oxid titaničitý a triacetin.

Jak přípravek Eviplera vypadá a co obsahuje toto balení

Eviplera potahované tablety jsou fialovo-růžové potahované tablety ve tvaru tobolky, na jedné straně je vyraženo „GSI“, druhá strana je hladká. Přípravek Eviplera je dodáván v lahvičkách obsahujících 30 tablet a v balení obsahujícím 3 lahvičky, každá po 30 tabletách. Každá lahvička obsahuje vysoušedlo silikagel, které musí zůstat v lahvičce, protože chrání tablety. Vysoušedlo silikagel je obsaženo v samostatném sáčku nebo nádobce a není určeno k užití.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irsko

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.