

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Eviplera 200 mg/25 mg/245 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 200 mg af emtrícítabíni, 25 mg af rilpivíríni (sem hýdróklóríð) og 245 mg af tenófóvír tvísóproxíli (sem fúmarat).

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 227 mg laktósa einhýdrat og 4 míkrogrömm af sunset yellow aluminium lake (E110).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Fjólublá-bleik, hylkisлага, filmuhúðuð tafla, 19 mm x 8,5 mm að stærð, þrykkt með „GSI“ á annarri hliðinni og óþrykkt á hinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Eviplera er notað sem meðferð fullorðinna sem eru sýktir af völdum alnæmisveiru af gerð 1 (HIV-1) án þekktra stökkbreytinga í tengslum við ónæmi fyrir flokki bakritahemla sem ekki eru núkleósíð (NNRTI), tenófóvíri eða emtrícítabíni, og með veirutalningu ≤ 100.000 HIV-1 RNA eintök/ml (sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.1).

Byggja skal notkun Eviplera á arfgerðarfræðilegum ónæmisprófum og/eða fyrri upplýsingar um ónæmi (sjá kafla 4.4 og 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð með Eviplera skal hafin af lækni með reynslu í meðferð HIV-sýkinga.

Skammtar

Fullorðnir

Ráðlagður skammtur af Eviplera er ein tafla til inntöku einu sinni á dag. Eviplera **verður að taka með fæðu** (sjá kafla 5.2).

Þegar hættu á meðferð með einu af virku efnunum í Eviplera eða nauðsynlegt er að aðlaga skammtinn, er unnt að fá emtrícítabín, rilpivírín hýdróklóríð og tenófóvír tvísóproxíl sem aðskilin lyf. Vinsamlegast leitið upplýsinga í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir þau.

Ef sjúklingur tekur ekki skammt af Eviplera en innan við 12 klst. hafa liðið frá þeim tíma þegar skammturinn er venjulega tekinn, skal sjúklingurinn taka Eviplera með fæðu eins fljótt og auðið er og halda áfram eðlilegri skammtaáætlun. Ef meira en 12 klst. hafa liðið síðan sjúklingur átti að taka skammtinn af Eviplera skal sjúklingur ekki taka skammtinn sem gleymdist heldur halda áfram venjulegri skammtaáætlun.

Ef sjúklingurinn kastar upp innan 4 klst. eftir töku Eviplera, skal taka aðra Eviplera töflu með fæðu. Ef sjúklingurinn kastar upp meira en 4 klst. eftir töku Eviplera þarf hann ekki að taka annan skammt af Eviplera fyrr en kemur að næsta áætlaða skammti.

Skammtaaðlögun

Ef Eviplera er notað samhliða rifabutíni, er mælt með því að tekin sé til viðbótar 25 mg tafla á dag af rilpivíríni samtímis Eviplera á meðan samhliða lyfjagjöf með rifabutíni stendur (sjá kafla 4.5).

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Eviplera hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum eldri en 65 ára. Sýna ætti varúð ef Eviplera er gefið öldruðum sjúklingum (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Meðferð með Eviplera olli snemmbúinni smávægilegri aukningu á meðalmagni kreatíníns í sermi sem hélst stöðug og er ekki talin hafa klínísku þýðingu (sjá kafla 4.8).

Takmarkaðar upplýsingar úr klínískum rannsóknum styðja skömmun Eviplera einu sinni á dag hjá sjúklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 50–80 ml/mín.). Hins vegar hafa langtíma öryggisupplýsingar varðandi emtrícítabín og tenófóvír tvísóproxíl hluta Eviplera ekki verið metnar hjá sjúklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi. Því skal aðeins nota Eviplera hjá sjúklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi ef hugsanlegur ávinningur af meðferð vegur þyngra en hugsanleg áhætta (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Eviplera er ekki ráðlagt hjá sjúklingum með miðlungsskerta eða alvarleg skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun <50 ml/mín.). Aðlaga þarf skammtabil emtrícítabíns og tenófóvírs tvísóproxíls hjá sjúklingum með miðlungsskerta eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi en það er ekki mögulegt með samsettu töflunni (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun Eviplera hjá sjúklingum með vægt eða miðlungsskerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh-Turcotte (CPT) stig A eða B). Ekki þarf að aðlaga skammta af Eviplera fyrir sjúklinga með vægt eða miðlungsskerta lifrarstarfsemi. Sýna skal aðgát við notkun Eviplera hjá sjúklingum með miðlungsskerta lifrarstarfsemi. Eviplera hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (CPT stig C). Því er ekki mælt með Eviplera fyrir sjúklinga með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Ef hætt er að gefa Eviplera sjúklingum sem eru samhliða sýktir af HIV og lifrabólgu B veiru (HBV) skal hafa náð eftirlit með þessum sjúklingum til að leita vísbendinga um versnun lifrabólgu (sjá kafla 4.4).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Eviplera hjá börnum yngri en 18 ára. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í kafla 5.2, en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

Meðganga

Lægri útsetning fyrir rilpivíríni (einu af innihaldsefnum Eviplera) kom fram á meðgöngu; því skal fylgjast náið með veirumagni í blóði. Að öðrum kosti mætti íhuga að skipta yfir í aðra andretróveirumeðferð (sjá kafla 4.4, 4.6, 5.1 og 5.2).

Lyfjagjöf

Eviplera töflur verður að taka inn einu sinni á dag, með fæðu (sjá kafla 5.2). Mælt er með því að kyngja Eviplera í heilu lagi með vatni. Ekki skal tyggja, mylja eða kljúfa filmuhúðuðu töfluna þar sem slíkt kann að hafa áhrif á frásog Eviplera.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

Eviplera skal ekki gefa samhliða eftirfarandi lyfjum þar sem styrkur rilpivírins í plasma kann að minnka verulega (vegna virkjunar sýtókróm P450 [CYP]3A ensíms eða pH hækkunar í maga) sem getur dregið úr meðferðarhrifum Eviplera:

- krampalyfin karbamazepín, oxcarbazepín, fenóbarbítal, fenýtóín
- lyf gegn mykóbakteríu stofum, svo sem rifampicín, rifapentín
- prótonupumpuhemlar, svo sem omeprazól, esomeprazól, lansoprazól, pantoprazól, rabeprazól
- sykursterinn dexametasón til altækrar verkunar, nema sem meðferð með einum stökum skammti
- jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*)

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Meðferðarbrestur og myndun ónæmis

Eviplera hefur ekki verið metið hjá sjúklingum sem áður sýndu meðferðarbrest gagnvart einhverri annarri meðferð gegn retróveirum. Ekki liggja fyrir nægar upplýsingar til að réttlæta notkun hjá sjúklingum sem áður hafa sýnt meðferðarbrest með NNRTI. Notkun Eviplera skal byggja á ónæmisprófum og/eða fyrri upplýsingar um ónæmi (sjá kafla 5.1).

Í samantektargreiningu upplýsinga varðandi verkun á 96 vikna tímabili úr tveimur III. stigs klínískum rannsóknunum (C209 [ECHO] og C215 [THRIVE]) áttu sjúklingar sem fengu emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl + rilpivírín og voru með veirutalningu við grunnviðmið >100.000 HIV-1 RNA eintök/ml meiri hættu á meðferðarbresti (17,6% með rilpivíríni á móti 7,6% með efavirenzi) en sjúklingar með veirutalningu við grunnviðmið ≤100.000 HIV-1 RNA eintök/ml (5,9% með rilpivíríni á móti 2,4% með efavirenzi). Tíðni meðferðarbrests hjá sjúklingum sem fengu emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl + rilpivírín í viku 48 og viku 96 reyndist 9,5% og 11,5%, í þessari röð, og 4,2% og 5,1% í arminum sem fékk emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl + efavírenz. Munurinn á tíðni nýrra tilfella meðferðarbrests á milli rilpivírín armsins og efavírenz armsins frá viku 48 fram í viku 96 var ekki tölfræðilega marktækur. Sjúklingar með veirutalningu við grunnviðmið >100.000 HIV-1 RNA eintök/ml með meðferðarbrest sýndu hærri tíðni ónæmis vegna meðferðar gagnvart flokki NNRTI. Fleiri sjúklingar sem sýndu meðferðarbrest með rilpivíríni heldur en þeir sem sýndu meðferðarbrest með efavirenzi mynduðu ónæmi í tengslum við lamívúdín/emtrícítabín (sjá kafla 5.1).

Hjarta og æðakerfi

Við skammta sem voru stærri en meðferðarskammtar (75 mg og 300 mg einu sinni á dag) var rilpivírín sett í samhengi við lengingu QTc bils á hjartalínuriti (ECG) (sjá kafla 4.5 og 5.1). Rilpivírín við ráðlagða 25 mg skammta einu sinni á dag var ekki sett í samhengi við klínískt marktæk áhrif á QTc. Sýna skal aðgát þegar Eviplera er gefið samhliða lyfjum sem þekkt er að valda hættu á margbreytilegum sleglahraðtakti (*Torsade de Pointes*).

Samhliða gjöf með öðrum lyfjum

Ekki skal gefa Eviplera samhliða öðrum lyfjum sem innihalda emtrícítabín, tenófóvír tvísóproxíl, tenófóvír alafenamíð eða aðrar cýtidínhlíðstæður, á borð við lamívúdín (sjá kafla 4.5). Ekki skal gefa Eviplera samhliða rilpivírín hýdróklóríði nema það sé nauðsynlegt fyrir skammtaaðlögun með rifabutíni (sjá kafla 4.2 og 4.5). Ekki skal gefa Eviplera samhliða adefóvír tvípívoxíli (sjá kafla 4.5).

Samhliða gjöf Eviplera og didanósins er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5).

Skert nýrnastarfsemi

Eviplera er ekki ráðlagt hjá sjúklingum með miðlungsskerta eða alvarleg skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun <50 ml/mín.). Aðlaga þarf skammtabil emtrícítabíns og tenófóvírs tvísóproxíls hjá sjúklingum með miðlungsskerta eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi en það er ekki mögulegt með samsettu töflunni (sjá kafla 4.2 og 5.2). Forðast skal notkun Eviplera samtímis eða stuttu eftir notkun lyfs sem veldur eiturverkunum á nýru (sjá kafla 4.5). Ef óhjákvæmilegt er að nota Eviplera samhliða lyfi sem veldur eiturverkunum á nýru skal hafa vikulegt eftirlit með nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.5 og 4.8).

Tilkynnt hefur verið um tilvik bráðrar nýrnabilunar eftir að meðferð var hafin með stórum skömmtum af bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAIDs) eða fleiri en einu bólgueyðandi gigtarlyfi, hjá sjúklingum sem fengu meðferð með tenófóvír tvísóproxíli og sem voru með áhættuþætti hvað varðar truflun á nýrnastarfsemi. Ef Eviplera er gefið samhliða bólgueyðandi gigtarlyfi, skal fylgjast með nýrnastarfsemi á fullnægjandi hátt.

Tilkynnt hefur verið um nýrnabilun, skerta nýrnastarfsemi, kreatínínhækkun, blóðfosfatsskort og aðlægan píplukvilla (þ.m.t. Fanconi heilkenni) við klíniska notkun tenófóvírs tvísóproxíls (sjá kafla 4.8).

Mælt er með að ákvarða kreatínínúthreinsun hjá öllum sjúklingum áður en meðferð með Eviplera er hafin og einnig að haft sé eftirlit með nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun og fosfat í sermi) eftir tvær til fjórar vikur meðferðar, eftir þrjá mánuði meðferðar og á þriggja til sex mánaða fresti eftir það hjá sjúklingum án áhættuþátta hvað varðar nýru. Tíðara eftirlit þarf með nýrnastarfsemi hjá sjúklingum sem eiga skerta nýrnastarfsemi á hættu.

Ef fosfat í sermi er <1,5 mg/dl (0,48 mmól/l) eða kreatínínúthreinsun lækkuð í <50 ml/mín. hjá sjúklingi sem fær Eviplera, skal nýrnastarfsemi metin aftur innan viku, þ.m.t. með mælingum á þétni glúkósa í blóði, kalíum í blóði og glúkósa í þvagi (sjá kafla 4.8, aðlægur píplukvilli). Þar sem Eviplera er samsett lyf og ekki er hægt að breyta skammtabili stakra innihaldsefna þarf að stöðva meðferð með Eviplera hjá sjúklingum með staðfesta minnkun kreatínínúthreinsunar í <50 ml/mín. eða lækun þétni fosfats í sermi í <1,0 mg/dl (0,32 mmól/l). Einnig má íhuga að stöðva meðferð með Eviplera ef nýrnastarfsemi versnar smátt og smátt og engar aðrar orsakir liggja fyrir. Ef hætta þarf meðferð með einu innihaldsefni Eviplera eða ef þörf er á skammtaaðlögun er hægt að fá emtrícítabín, rilpivírín hýdróklóríð, tenófóvír tvísóproxíl í aðskildu formi.

Áhrif á bein

Í undirranssókn með DXA-beinþéttnimælingu, sem var hluti af báðum III. stigs rannsóknunum (C209 og C215), voru rannsókuð áhrif rilpivíríns samanborið við samanburðarhóp, á heildina litið og samkvæmt bakgrunnsmeðferð á breytingar á beinþétni (BMD) í öllum líkamanum og steinefnainnihaldi beina (BMC) í viku 48 og viku 96. DXA undirranssóknir sýndu litla en tölfræðilega marktæka minnkun miðað við grunnildi BMD í öllum líkamanum og BMC sem var svipuð hvað varðar rilpivírín og samanburðarhóp í viku 48 og viku 96. Enginn munur var á BMD í öllum líkamanum eða BMC miðað við grunnildi hvað varðar rilpivírín samanborið við samanburðarhóp, heildarþýði eða bakgrunnsmeðferð með tenófóvíri tvísóproxíli.

Afbrigðileiki í beinum eins og beinmeyra, sem getur komið fram sem þrálátur eða versnandi beinverkur og getur í sjaldgæfum tilvikum stuðlað að broti, getur tengst aðlægum píplukvilla í nýrum af völdum tenófóvír tvísóproxíls (sjá kafla 4.8).

Einnig getur verið að tenófóvír tvísóproxíl valdi minnkaðri beinþétni (bone mineral density, BMD). Í 144 vikna klíniskri rannsókn með samanburði við annað lyf, þar sem tenófóvír tvísóproxíl var borið saman við stavúdín í samsettri meðferð með lamívúdíní og efavírenzí hjá sjúklingum sem ekki höfðu fengið meðferð gegn retróveirum áður, kom fram smávægileg minnkun á BMD í mjöðm og hrygg í

báðum meðferðarhópum. Minnkun á BMD í hrygg og breytingar á beinvisum frá upphafsgildum voru marktækt meiri í meðferðarhópnum sem fékk tenófóvír tvísóproxíl í 144. viku. Minnkun á BMD í mjöðm var marktækt meiri í þessum hópi fram að 96. viku. Hins vegar reyndist hvorki vera aukin hætta á brotum né vísbendingar um afbrigðileika í beinum sem máli skipta klínískt á 144 vikum í þessari rannsókn.

Í öðrum rannsóknum (framsýnum og þversniðs) kom mesta lækkunin á beinþéttni fram hjá sjúklingum sem fengu meðferð með tenófóvír tvísóproxíli sem hluta meðferðar sem innihélt örvaðan próteasahemil. Á heildina litið, í ljósi afbrigðileika í beinum í tengslum við tenófóvír tvísóproxíl og takmarkana langtímagagna um áhrif tenófóvír tvísóproxíls á heilbrigði beina og hættu á beinbrotum, skal íhuga aðrar meðferðaráætlanir handa sjúklingum með beinþynningu sem eru í mikilli hættu á beinbrotum.

Ef grunur leikur á afbrigðileika í beinum eða slíkt greinist skal leita viðeigandi sérfræðiráðgjafar.

Sjúklingar með HIV sem samhliða eru sýktir af lifrabólgu B eða C veiru

Sjúklingar með langvinna lifrabólgu B eða C sem eru á meðferð gegn retróveirum eru í aukinni hættu á að fá alvarlegar, og hugsanlega banvænar, aukaverkanir frá lifur.

Læknum ber að skoða leiðbeiningar sem nú eru í gildi varðandi meðferð við HIV til að hafa sem bestan hemil á HIV-sýkingu hjá sjúklingum sem einnig eru sýktir af HBV.

Ef samhliða er gefin meðferð gegn veirum við lifrabólgu B eða C, ber einnig að kynna sér viðeigandi samantektir á eiginleikum lyfs fyrir þau lyf.

Öryggi og virkni Eviplera hafa ekki verið staðfest til meðferðar við langvinnri sýkingu af völdum lifrabólgu B veiru. Emtrícítabín og tenófóvír hafa bæði hvort um sig og saman reynst verka gegn lifrabólgu B veiru í rannsóknum á lyfhrifum (sjá kafla 5.1).

Þegar Eviplera meðferð er hætt hjá sjúklingum sem eru samhliða sýktir af HIV og lifrabólgu B veiru getur slíkt tengst alvarlegri og bráðri versnun lifrabólgu. Hafa skal náð eftirlit með sjúklingum sem eru samhliða sýktir af HIV og lifrabólgu B veiru sem hætta notkun Eviplera, bæði með klínísku eftirliti og rannsóknum, í að minnsta kosti nokkra mánuði eftir að meðferð lýkur. Ef við á má fyrirskipa að meðferð gegn lifrabólgu B sé hafin á ný. Hjá sjúklingum með langt genginn lifrarsjúkdóm eða skorpulífur er ekki mælt með að meðferð sé hætt þar sem versnun lifrabólgu eftir að meðferð lýkur gæti leitt til lifrabilunar.

Lifrarsjúkdómar

Öryggi og virkni Eviplera hafa ekki verið staðfest hjá sjúklingum með umtalsverða undirliggjandi kvilla í lifur. Lyfjahvörf emtrícítabíns hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Emtrícítabín umbrotnar aðeins að litlu leyti fyrir tilstilli lifrarensíma þannig að áhrif skertrar lifrarstarfsemi ættu að vera takmörkuð. Ekki er þörf á að aðlaga skammta af rilpívíríni hýdróklóríði hjá sjúklingum með væga eða miðlungsskerta lifrarstarfsemi (CPT stig A eða B). Rilpívírín hýdróklóríð hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi (CPT stig C). Lyfjahvörf tenófóvírs hafa verið rannsökuð hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi og engrar aðlögunar er þörf á skömmtum hjá þessum sjúklingum.

Ólíklegt er að aðlaga þurfi skammta af Eviplera fyrir sjúklinga með væga eða miðlungsskerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2 og 5.2). Sýna skal aðgát við notkun Eviplera hjá sjúklingum með miðlungsskerta lifrarstarfsemi (CPT stig B) og ekki er mælt með notkun þess hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi (CPT stig C).

Hjá sjúklingum sem fyrir hafa starfstruflun í lifur, þ.m.t. langvinna, virka lifrabólgu, er aukin tíðni afbrigðilegrar lifrarstarfsemi við samsetta meðferð gegn retróveirum (CART, *combination antiretroviral therapy*) og hafa skal eftirlit með þeim í samræmi við hefðbundna starfshætti. Ef

vísbendingar eru um versnun lifrarsjúkdómsins hjá slíkum sjúklingum verður að íhuga að rjúfa eða hætta meðferð.

Alvarlegar aukaverkanir á húð

Tilkynnt var um alvarlegar aukaverkanir á húð ásamt altækum einkennum eftir markaðssetningu Eviplera, þar með talin en ekki eingöngu útbrot ásamt hita, blöðrumyndun, tárubólgu, ofsabjúg, hækkuðum lifrarprófum og/eða rauðkyrningageri. Þessi einkenni gengu til baka eftir að notkun Eviplera var hætt. Strax og alvarlegar aukaverkanir koma fram á húð og/eða slímhúð skal hætta notkun Eviplera og hefja viðeigandi meðferð.

Líkamsþyngd og efnaskiptabreytur

Aukning í líkamsþyngd og gildum blóðfitu og glúkósa getur komið fram við retróveirulyfjameðferð. Þær breytingar geta að hluta tengst stjórnun sjúkdómsins og lífsstíl. Hvað varðar blóðfitu eru í sumum tilvikum vísbendingar um að meðferðin sjálf hafi þessi áhrif en varðandi aukningu líkamsþyngdar eru ekki sterkar vísbendingar um að nein ákveðin meðferð hafi þessi áhrif. Vísað er til samþykktra leiðbeininga um HIV meðferð vegna eftirlits með blóðfitu og glúkósa. Blóðfituröskun skal meðhöndla eins og klínískt á við.

Starfstruflun í hvatberum eftir útsetningu í móðurkviði

Núkleós(t)íðhliðstæður kunna að hafa áhrif á starfsemi hvatbera mismunandi mæli, sem kemur greinilegast fram með stavúdíni, dídanósíni og zídóvúdíni. Greint hefur verið frá starfstruflun í hvatberum hjá HIV neikvæðum ungbörnum sem voru útsett fyrir núkleósíðhliðstæðum í móðurkviði og/eða eftir fæðingu; slíkt hefur að mestu tengst meðferð með zídóvúdíni. Helstu aukaverkanir sem greint hefur verið frá eru truflanir í blóði (blóðleysi, daufkyrningafæð) og truflanir á efnaskiptum (laktathækkun í blóði, lípasahækkun í blóði). Þessar aukaverkanir voru oft skammvinnar. Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið greint frá truflunum í taugakerfi sem koma seint fram (ofstælingu, krömpum, óeðlilegri hegðun). Hvort slíkar truflanir í taugakerfi eru skammvinnar eða varanlegar er enn ekki vitað. Þessar niðurstöður skal íhuga varðandi hvert það barn, sem útsett er í móðurkviði fyrir núkleós(t)íðhliðstæðum, með alvarlegar klínískar niðurstöður af óþekktum orsökum, einkum taugafræðilegar niðurstöður. Þessar niðurstöður hafa ekki áhrif á núgildandi ráðleggingar hér á landi um notkun meðferðar gegn retróveirum hjá þunguðum konum til að hindra HIV-smit frá móður til barns.

Ónæmisendurvirkjunarheilkenni (*Immune Reactivation Syndrome*)

Hjá HIV-sýktum sjúklingum, með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf CART, getur komið fram bólgusvörun við einkennalausum tækifærissýklum eða leifum þeirra og valdið alvarlegu klínísku ástandi eða versnun einkenna. Að jafnaði hefur slík svörun komið fram á fyrstu vikum eða mánuðum eftir að CART er hafin. Dæmin sem um ræðir eru sjónubólga vegna cýtómegalóveiru, útbreiddar og/eða afmarkaðar sýkingar af völdum mýkóbaktería og lungnabólga af völdum *Pneumocystis jirovecii*. Meta skal öll bólgueinkenni og hefja meðferð þegar þarf.

Einnig hefur verið greint frá því að sjálfsofnæmissjúkdómar (eins og Graves sjúkdómur og sjálfsofnæmis lifrabólga) hafi komið fram við ónæmisendurvirkjun. Hinsvegar er breytilegt hvenær það gerist og geta slík tilfelli komið fram mörgum mánuðum eftir upphaf meðferðar.

Beindrep

Þrátt fyrir að orsökina sé talin margþætt (þar með talin notkun barkstera, áfengisneysla, öflug ónæmisbæling, hár líkamsþyngdarstuðull (BMI)) hefur einkum verið greint frá beindrepi hjá sjúklingum með langt genginn HIV-sjúkdóm og/eða sjúklingum sem hafa notað CART í langan tíma. Sjúklingum skal ráðlagt að leita læknaaðstoðar ef þeir finna fyrir verkjum eða sársauka í liðum, stífleika í liðum eða eiga erfitt með hreyfingar.

Aldraðir

Eviplera hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum eldri en 65 ára. Þar sem líkur á skertri nýrnastarfsemi eru meiri hjá öldruðum sjúklingum skal gæta varúðar þegar Eviplera er gefið öldruðum sjúklingum (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Meðganga

Lægri útsetning fyrir rilpivíríni kom fram þegar rilpivírín 25 mg var tekið einu sinni á dag á meðgöngu. Í III. stigs rannsóknunum (C209 og C215) hefur lægri útsetning fyrir rilpivíríni, svipuð þeirri sem komið hefur fram á meðgöngu, verið tengd aukinni hættu á veirufæðilegum meðferðarbresti og því skal fylgjast náið með veirumagni í blóði (sjá kafla 4.6, 5.1 og 5.2). Að öðrum kosti mætti íhuga að skipta yfir í aðra andretróveirumeðferð.

Hjálparefni

Eviplera inniheldur laktósa einhýdrat. Sjúklingar með galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem eru mjög sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki taka lyfið.

Eviplera inniheldur litarefni sem nefnist sunset yellow aluminium lake (E110), sem kann að valda ofnæmisviðbrögðum.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Þar sem Eviplera inniheldur emtrícítabín, rilpivírín hýdróklóríð og tenófóvír tvísóproxíl geta allar þær milliverkanir sem greindar hafa verið hjá hverju þessara virku efna átt við um Eviplera. Rannsóknir á milliverkunum við þessi virku efni hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

Rilpivírín umbrotnar fyrst og fremst fyrir tilstilli CYP3A. Lyf sem örva eða hamla CYP3A kunna því að hafa áhrif á úthreinsun rilpivíríns (sjá kafla 5.2).

Samhliða notkun óæskileg

Samhliða lyfjagjöf Eviplera og lyfja sem örva CYP3A hefur reynst minnka styrk rilpivíríns í plasma sem getur þar með dregið úr meðferðaráhrifum Eviplera (sjá kafla 4.3).

Samhliða lyfjagjöf Eviplera og prótonupumpuhemla hefur reynst minnka styrk rilpivíríns í plasma (vegna hækkads pH stigs í meltingarvegi) sem getur þar með dregið úr meðferðaráhrifum Eviplera (sjá kafla 4.3).

Samhliða notkun ekki ráðlögð

Ekki skal gefa Eviplera samhliða öðrum lyfjum sem innihalda emtrícítabín, tenófóvír tvísóproxíl eða tenófóvír alafenamíð. Ekki skal gefa Eviplera samhliða rilpivírín hýdróklóríði nema það sé nauðsynlegt fyrir skammtaæðlögun með rifabutíni (sjá kafla 4.2).

Vegna sameiginlegra eiginleika með emtrícítabíni skal ekki gefa Eviplera samhliða öðrum cytidín hliðstæðum, svo sem lamívúdíni (sjá kafla 4.4). Ekki skal gefa Eviplera samhliða adefóvír tvípívoxíli.

Dídanósín

Ekki er mælt með samhliða lyfjagjöf Eviplera og dídanósíns (sjá kafla 4.4 og töflu 1).

Lyf sem hverfa brott um nýru

Þar sem emtrícítabín og tenófóvír hverfa fyrst og fremst brott um nýru getur samhliða lyfjagjöf Eviplera og lyfja sem draga úr nýrnastarfsemi eða eru í samkeppni um virka pípluseytingu (t.d. cídófóvír) aukið sermisstyrk emtrícítabíns, tenófóvírs og/eða lyfja sem eru gefin samhliða.

Forðast skal notkun Eviplera samtímis eða stuttu eftir notkun lyfs sem veldur eiturverkunum á nýru. Nokkur dæmi um slík lyf eru, en eru ekki bundin við, amínóglýkósíð, amfóterísín B, foskarnet, gancíklóvír, pentamídín, vankómýsín, cídófóvír eða interleukín-2 (nefnist einnig aldesleukín).

Aðrir bakritahemlar sem ekki eru núkleósíð

Ekki er mælt með að gefa Eviplera samhliða öðrum bakritahemlum sem ekki eru núkleósíð.

Samhliða notkun þar sem mælt er með að sýna aðgát

Sýtókróm P450 ensímhemlar

Samhliða lyfjagjöf Eviplera og lyfja sem hamla CYP3A ensímvirgni hefur reynst valda auknum styrk rilpivíríns í plasma.

Lyf sem lengja QT bil

Eviplera skal nota með varúð við samhliða lyfjagjöf með lyfjum sem þekkt er að valdi hættu á margbreytilegum sleglahraðtakti (*Torsade de Pointes*). Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um möguleika á milliverkunum hvað varðar lyfhrif milli rilpivíríns og lyfja sem lengja QTc bil á hjartalínuriti. Í rannsókn hjá heilbrigðum einstaklingum reyndust skammtar af rilpivíríni sem voru stærri en meðferðarskammtar (75 mg einu sinni á dag og 300 mg einu sinni á dag) lengja QTc bil á hjartalínuriti (sjá kafla 5.1).

P-glýkóprótein hvarfefni:

Rilpivírín hamlar P-glýkópróteini (P-gp) *in vitro* (IC₅₀ er 9,2 µM). Í klínískri rannsókn hafði rilpivírín ekki áhrif að neinu marki á lyfjahvörf digoxíns. Hins vegar er ekki hægt að útiloka algjörlega að rilpivírín geti aukið útsetningu fyrir öðrum lyfjum sem flutt eru með P-gp og eru næmari fyrir hömlun P-gp í þörmum (t.d. dabígaþran etexílat).

Rilpivírín er hemill flutningspróteins MATE-2K *in vitro* með IC₅₀ sem nemur <2,7 nM. Klínísk áhrif þessara niðurstaðna eru ekki þekkt eins og er.

Aðrar milliverkanir

Milliverkanir milli efnispátta Eviplera eða stakra efnispátta þess og lyfja sem gefin eru samhliða eru taldar upp í töflu 1 hér á eftir (aukning er gefin til kynna sem „↑“, lækkun sem „↓“ og engin breyting sem „↔“).

Tafla 1: Milliverkanir milli Eviplera eða stakra efnispátta þess og annarra lyfja

Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjapéttni. Meðal prósentubreyting á AUC, C_{max} , C_{min}	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með Eviplera
SÝKLALYF		
Lyf gegn retróveirum		
Núkleósíð- eða núkleótíðbakritahemlar (NRTIs/N[t]RTIs)		
Dídanósín/emtrícítabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	Ekki er mælt með samhliða lyfjagjöf Eviplera og dídanósíns (sjá kafla 4.4). Aukning á heildarútsetningu fyrir dídanósíni getur aukið hættuna á aukaverkunum sem tengjast dídanósíni. Mjög sjaldan hefur verið greint frá brisbólgu og mjólkursýrublóðsýringu, stundum banvænum. Samhliða gjöf tenófóvír tvísóproxíls og dídanósíns í 400 mg skömmtum á dag hefur verið sett í samhengi við verulega lækkaðan fjölda CD4+ frumna, hugsanlega vegna milliverkunar innan frumu sem eykur magn fosfórýleraðs (þ.e. virks) dídanósíns. Minnkaður 250 mg skammtur af dídanósíni gefinn samhliða meðferð með tenófóvír tvísóproxíli hefur verið tengdur við háa tíðni meðferðarbrests (<i>virological failure</i>) við ýmsar prófaðar meðferðasamsetningar til meðferðar gegn HIV-1 sýkingu.
Dídanósín (400 mg einu sinni á dag)/rilpivírín ¹	Dídanósín: AUC: ↑ 12% C_{min} : N/A C_{max} : ↔ Rilpivírín: AUC: ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔	
Dídanósín/tenófóvír tvísóproxíl	Þegar tenófóvír tvísóproxíl er gefið samhliða dídanósíni leiðir það til 40–60% aukningar á heildarútsetningu fyrir dídanósíni.	

Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjapéttni. Meðal prósentubreyting á AUC, C _{max} , C _{min}	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með Eviplera
Próteasahemlar – styrktir (með samhliða lyfjagjöf lágskammta rítónavírs)		
Atazanavír/rítónavír/emtrícítabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	Samhliða notkun Eviplera og próteasahemla sem styrktir eru með rítónavíri eykur plasmastyrk rilpivíríns (hemlun CYP3A ensíma). Engin þörf á skammtaaðlögun.
Atazanavír/rítónavír/rilpivírín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Atazanavír (300 mg einu sinni á dag)/rítónavír (100 mg einu sinni á dag)/ tenófóvír tvísóproxíl (245 mg einu sinni á dag)	Atazanavír: AUC: ↓ 25% C _{max} : ↓ 28% C _{min} : ↓ 26% Tenófóvír: AUC: ↑ 37% C _{max} : ↑ 34% C _{min} : ↑ 29%	
Darúnavír/rítónavír/emtrícítabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Darúnavír (800 mg einu sinni á dag)/rítónavír (100 mg einu sinni á dag)/rilpivírín ¹	Darúnavír: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 11% C _{max} : ↔ Rilpivírín: AUC: ↑ 130% C _{min} : ↑ 178% C _{max} : ↑ 79%	
Darúnavír (300 mg einu sinni á dag)/rítónavír (100 mg einu sinni á dag)/tenófóvír tvísóproxíl (245 mg einu sinni á dag)	Darúnavír: AUC: ↔ C _{min} : ↔ Tenófóvír: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	
Lópínavír/rítónavír/emtrícítabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Lópínavír (400 mg tvisvar á dag)/rítónavír (100 mg tvisvar á dag)/rilpivírín ¹ (mjúkt hylki)	Lópínavír: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 11% C _{max} : ↔ Rilpivírín: AUC: ↑ 52% C _{min} : ↑ 74% C _{max} : ↑ 29%	
Lópínavír (400 mg tvisvar á dag)/rítónavír (100 mg tvisvar á dag)/tenófóvír tvísóproxíl (245 mg einu sinni á dag)	Lópínavír/Rítónavír: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenófóvír: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51%	
CCR5 blokkar		
Maravíroc/emtrícítabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	Ekki búist við neinum klínískt marktækum lyfjamilliverkunum. Engin þörf á skammtaaðlögun.
Maravíroc/rilpivírín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Maravíroc (300 mg tvisvar á dag)/tenófóvír tvísóproxíl (245 mg einu sinni á dag)	AUC: ↔ C _{max} : ↔ Styrkur tenófóvírs ekki mældur, ekki búist við neinum áhrifum.	

Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjapéttni. Meðal prósentubreyting á AUC, C_{max} , C_{min}	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með Eviplera
Hemlar á flutning við samþættingu strengja		
Raltegravír/emtrícítabín Raltegravír/rilpivírín	Milliverkanir ekki rannsakaðar. Raltegravír: AUC: ↑ 9% C_{min} : ↑ 27% C_{max} : ↑ 10% Rilpivírín: AUC: ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔	Ekki búist við neinum klínískt marktækum lyfjamilliverkunum. Engin þörf á skammtaaðlögun.
Raltegravír (400 mg tvisvar á dag)/ tenófóvír tvisóproxíl	Raltegravír: AUC: ↑ 49% C_{12h} : ↑ 3% C_{max} : ↑ 64% (verknarháttur milliverkana ekki þekktur) Tenófóvír: AUC: ↓ 10% C_{12h} : ↓ 13% C_{max} : ↓ 23%	
Önnur veirulyf		
Ledipasvír/sófosbúvír (90 mg/400 mg einu sinni á dag)/ emtrícítabín/rilpivírín/ tenófóvír tvisóproxíl (200 mg/25 mg/245 mg einu sinni á dag)	Ledipasvír: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Sófosbúvír: AUC: ↔ C_{max} : ↔ GS-331007 ⁴ : AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Emtrícítabín: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Rilpivírín: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Tenófóvír: AUC: ↑ 40% C_{max} : ↔ C_{min} : ↑ 91%	Engar breytingar á skömmtum eru ráðlagðar. Þessi aukna útsetning fyrir tenófóvíri gæti aukið tíðni eða alvarleika aukaverkana sem tengjast tenófóvír tvisóproxíli, þar á meðal raskana á nýrnastarfsemi. Fylgjast skal náð með nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).

Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjapéttni. Meðal prósentubreyting á AUC, C _{max} , C _{min}	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með Eviplera
Sófosbúvír/velpatasvír (400 mg/100 mg einu sinni á dag)/ Emtrícítabín/rilpívírín/tenófóvír tvísóproxíl (200 mg/25 mg/245 mg einu sinni á dag)	<p>Sófosbúvír: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007⁴: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvír: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtrícítabín: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpívírín: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenófóvír: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↑ 44% C_{min}: ↑ 84%</p>	Engar breytingar á skömmtum eru ráðlagðar. Þessi aukna útsetning fyrir tenófóvíri gæti aukið tíðni eða alvarleika aukaverkana sem tengjast tenófóvír tvísóproxíli, þar á meðal raskana á nýrnastarfsemi. Fylgjast skal náið með nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).

Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjapéttni. Meðal prósentubreyting á AUC, C _{max} , C _{min}	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með Eviplera
<p>Sófosbúvír/velpatasvír/ Voxilaprevír (400 mg/100 mg/ 100 mg + 100 mg einu sinni á dag)⁵/ rilpivírín/emtrícítabín (25 mg/200 mg einu sinn á dag)⁶</p>	<p>Milliverkanir ekki rannsakaðar með Eviplera.</p> <p><i>Áætlað:</i> Sófosbúvír: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007⁴: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvír: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Voxilaprevír AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivírín: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Emtrícítabín: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenófóvír: AUC: ↑ C_{max}: ↑ C_{min}: ↑</p>	<p>Engar breytingar á skömmtum eru ráðlagðar. Þessi aukna útsetning fyrir tenófóvíri gæti aukið tíðni eða alvarleika aukaverkana sem tengjast tenófóvír tvísóproxíli, þar á meðal raskana á nýrnastarfsemi. Fylgjast skal náið með nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).</p>

Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjapéttni. Meðal prósentubreyting á AUC, C_{max} , C_{min}	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með Eviplera
Sófosbúvír/emtrícítabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	Engin þörf á skammtaaðlögun.
Sófosbúvír (400 mg einu sinni á dag)/rilpivírín (25 mg einu sinni á dag)	Sófosbúvír: AUC: ↔ C_{max} : ↑ 21% GS-331007 ⁴ : AUC: ↔ C_{max} : ↔ Rilpivírín: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔	
Sófosbúvír/tenófóvír tvísóproxíl	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Ríbavírín/tenófóvír tvísóproxíl	Ríbavírín: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : N/A	Engin þörf á skammtaaðlögun.
Herpesveirulyf		
Famciclóvír/emtrícítabín	Famciclóvír: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : N/A Emtrícítabín: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : N/A	Engin þörf á skammtaaðlögun.
Sveppalyf		
Ketókónasól/emtrícítabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	Samhliða notkun Eviplera ásamt azól sveppalyfjum kann að auka plasmastyrk rilpivíríns (hömlun CYP3A ensíma). Engin þörf er á skammtaaðlögun við 25 mg skammta af rilpivíríni.
Ketókónasól (400 mg einu sinni á dag)/rilpivírín ¹	Ketókónasól: AUC: ↓ 24% C_{min} : ↓ 66% C_{max} : ↔	
Flukónasól ²	Rilpivírín: AUC: ↑ 49%	
Itrakónasól ²	C_{min} : ↑ 76%	
Posakónasól ²	C_{max} : ↑ 30%	
Ketókónasól/tenófóvír tvísóproxíl	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	

Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjapéttni. Meðal prósentubreyting á AUC, C _{max} , C _{min}	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með Eviplera
Lyf gegn mýkóbakteríum		
Rifabutín/emtrícítabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	Samhliða lyfjagjöf er líkleg til að minnka verulega plasmastyrk rilpivírins (virkjun CYP3A ensíma). Þegar Eviplera er notað samhliða rifabutíni er mælt með því að tekin sé til viðbótar 25 mg tafla á dag af rilpivíríni samtímis Eviplera á meðan samhliða lyfjagjöf með rifabutíni stendur.
Rifabutín (300 mg einu sinni á dag)/rilpivírín ³	Rifabutín: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ 25-O-desacetýl-rifabutín: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
Rifabutín (300 mg einu sinni á dag)/rilpivírín (25 mg einu sinni á dag)	Rilpivírín: AUC: ↓ 42% C _{min} : ↓ 48% C _{max} : ↓ 31%	
Rifabutín (300 mg einu sinni á dag)/rilpivírín (50 mg einu sinni á dag)	Rilpivírín: AUC: ↑ 16%* C _{min} : ↔* C _{max} : ↑ 43%* *samanborið við 25 mg eins sinni á dag af rilpivíríni eingöngu	
Rifabutín/tenófóvír tvísóproxíl	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	Eviplera má ekki nota með rifampicíni þar sem samhliða lyfjagjöf er líkleg til að minnka verulega plasmastyrk rilpivírins (virkjun CYP3A ensíma). Þetta getur valdið skorti á meðferðaráhrifum Eviplera (sjá kafla 4.3).
Rifampicín/emtrícítabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Rifampicín (600 mg einu sinni á dag)/rilpivírín ¹	Rifampicín: AUC: ↔ C _{min} : N/A C _{max} : ↔ 25-desacetýl-rifampicín: AUC: ↓ 9% C _{min} : N/A C _{max} : ↔ Rilpivírín: AUC: ↓ 80% C _{min} : ↓ 89% C _{max} : ↓ 69%	
Rifampicín (600 mg einu sinni á dag)/tenófóvír tvísóproxíl (245 mg einu sinni á dag)	Rifampicín: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenófóvír: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Rifapentín ²	Milliverkanir ekki rannsakaðar á lyfjapáttum Eviplera.	Eviplera má ekki nota með rifapentíni þar sem samhliða lyfjagjöf er líkleg til að minnka verulega plasmastyrk rilpivírins (virkjun CYP3A ensíma). Þetta getur valdið skorti á meðferðaráhrifum Eviplera (sjá kafla 4.3).

Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjapéttni. Meðal prósentubreyting á AUC, C_{max} , C_{min}	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með Eviplera
Makrólíðasýklalyf		
Klarithromycín Erythromycín	Milliverkanir ekki rannsakaðar á lyfjapáttum Eviplera.	Samsetning Eviplera ásamt þessum makrólíðasýklalyfjum kann að auka plasmastyrk rilpivíríns (hemlun CYP3A ensíma). Ef mögulegt er, skal íhuga aðra kosti svo sem azitrómecín.
KRAMPALYF		
Karbamazepín Oxcarbazeþín Fenóbarbital Fenýtóín	Milliverkanir ekki rannsakaðar á lyfjapáttum Eviplera.	Eviplera má ekki nota ásamt þessum krampalyfjum þar sem samhliða lyfjagjöf kann að minnka verulega plasmastyrk rilpivíríns (virkjun CYP3A ensíma). Þetta getur valdið skorti á meðferðaráhrifum Eviplera (sjá kafla 4.3).
SYKURSTERAR		
Dexametasón (til altækrar verkunar, nema til notkunar í einum stökum skammti)	Milliverkanir ekki rannsakaðar á lyfjapáttum Eviplera.	Ekki er mælt með samhliða lyfjagjöf Eviplera og dexametasóns til altækrar verkunar (nema í einum stökum skammti) þar sem samhliða lyfjagjöf kann að minnka verulega skammtaháðan plasmastyrk rilpivíríns (virkjun CYP3A ensíma). Þetta getur valdið skorti á meðferðaráhrifum Eviplera (sjá kafla 4.3). Íhuga skal aðra kosti, einkum ef um langtíma notkun er að ræða.
PRÓTONUPUMPUHEMLAR		
Omeprazol/emtrícitabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	Eviplera má ekki nota ásamt prótonupumpuhemlum þar sem samhliða lyfjagjöf er líkleg til að minnka verulega plasmastyrk rilpivíríns (minnkað frásog, hækkun pH gildis í meltingarvegi). Þetta getur valdið skorti á meðferðaráhrifum Eviplera (sjá kafla 4.3).
Omeprazol (20 mg einu sinni á dag)/rilpivírín ¹	Omeprazol: AUC: ↓ 14% C_{min} : N/A C_{max} : ↓ 14%	
Lansoprazól ² Rabeprazól ² Pantoprazól ² Esomeprazol ²	Rilpivírín: AUC: ↓ 40% C_{min} : ↓ 33% C_{max} : ↓ 40%	
Omeprazole/renófóvír tvísóproxíl	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	

Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjapéttni. Meðal prósentubreyting á AUC, C _{max} , C _{min}	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með Eviplera
H₂-VIÐTAKABLOKKAR		
Famotidín/emtrícítabín Famotidín (40 mg stakur skammtur tekinn 12 klst. á undan rilpivíríni)/rilpivírín ¹ Cimetidín ² Nizatidín ² Ranitidín ²	Milliverkanir ekki rannsakaðar. Rilpivírín: AUC: ↓ 9% C _{min} : N/A C _{max} : ↔	Nota skal samsetningu Eviplera og H ₂ -viðtakablokka með sérstakri varúð þar sem samhliða lyfjagjöf kann að minnka verulega plasmastyrk rilpivíríns (minnkað frásog, hækkun pH gildis í meltingarvegi). Aðeins skal nota H ₂ -viðtakablokka sem skammta má einu sinni á dag. Styðjast skal við stranga skammtaáætlun H ₂ -viðtakablokka þar sem inntaka fer fram minnst 12 klst. á undan eða minnst 4 klst. á eftir Eviplera.
Famotidín (40 mg stakur skammtur tekinn 2 klst. á undan rilpivíríni)/rilpivírín ¹	Rilpivírín: AUC: ↓ 76% C _{min} : N/A C _{max} : ↓ 85%	
Famotidín (40 mg stakur skammtur tekinn 4 klst. á eftir rilpivíríni)/rilpivírín ¹	Rilpivírín: AUC: ↑ 13% C _{min} : N/A C _{max} : ↑ 21%	
Famotidín/tenófóvír tvísóproxíl	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
SÝRUBINDANDI LYF		
Sýrubindandi lyf (t.d. alumíníum eða magnesíum hýdroxíð, kalsíumkarbónat)	Milliverkanir ekki rannsakaðar á lyfjapáttum Eviplera.	Nota skal samsetningu Eviplera og sýrubindandi lyfja með varúð þar sem samhliða lyfjagjöf kann að minnka verulega plasmastyrk rilpivíríns (minnkað frásog, hækkun pH gildis í meltingarvegi). Aðeins skal gefa sýrubindandi lyf minnst 2 klst. á undan eða minnst 4 klst. á eftir Eviplera.
DEYFANDI VERKJALYF		
Metadón/emtrícítabín Metadón (60–100 mg einu sinni á dag, einstaklingsbundinn skammtur)/rilpivírín	Milliverkanir ekki rannsakaðar. R(-) metadón: AUC: ↓ 16% C _{min} : ↓ 22% C _{max} : ↓ 14% Rilpivírín: AUC: ↔* C _{min} : ↔* C _{max} : ↔* *byggt á fyrri samanburði	Engin þörf er á skammtaáðlögun þegar samhliða notkun metadóns og Eviplera er hafin. Hins vegar er mælt með klínísku eftirliti þar sem hugsanlega þarf að aðlaga viðhaldsmeðferð með metadóni hjá sumum sjúklingum.
Metadón/tenófóvír tvísóproxíl	Metadón: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Tenófóvír: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	

Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjapéttni. Meðal prósentubreyting á AUC, C_{max} , C_{min}	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með Eviplera
VERKJALYF		
Paracetamól/emtrícítabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	Engin þörf á skammtaaðlögun.
Paracetamól (500 mg stakur skammtur)/rilpivírín ¹	Paracetamól: AUC: ↔ C_{min} : N/A C_{max} : ↔ Rilpivírín: AUC: ↔ C_{min} : ↑ 26% C_{max} : ↔	
Paracetamól/tenófóvír tvísóproxíl	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
GETNAÐARVARNIR TIL INNTÖKU		
Etínýlestradíól/noretíndrón/ Emtrícítabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	Milliverkanir ekki rannsakaðar.
Etínýlestradíól (0,035 mg einu sinni á dag)/rilpivírín	Etínýlestradíól: AUC: ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↑ 17%	
Noretíndrón (1 mg einu sinni á dag)/rilpivírín	Noretíndrón: AUC: ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔ Rilpivírín: AUC: ↔* C_{min} : ↔* C_{max} : ↔* * byggt á fyrri samanburði	
Etínýlestradíól/noretíndrón/ Tenófóvír tvísóproxíl	Etínýlestradíól: AUC: ↔ C_{max} : ↔ Tenófóvír: AUC: ↔ C_{max} : ↔	
Norgestimat/etínýlestradíól/tenófóvír tvísóproxíl	Norgestimat: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : N/A Etínýlestradíól: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔	
LYF VIÐ HJARTSLÁTTARÓREGLU		
Dígoxín/emtrícítabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	Engin þörf á skammtaaðlögun.
Dígoxín/rilpivírín	Dígoxín: AUC: ↔ C_{min} : N/A C_{max} : ↔	
Dígoxín/tenófóvír tvísóproxíl	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	

Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjapéttni. Meðal prósentubreyting á AUC, C_{max} , C_{min}	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með Eviplera
BLÓÐÞYNNINGARLYF		
Dabigatran etexilat	Milliverkanir ekki rannsakaðar á lyfjapáttum Eviplera.	Ekki er hægt að útiloka hættu á aukningu á styrk dabigatrans í plasma (hömlun P-gp í þörmum). Sýna skal aðgát þegar Eviplera er notað ásamt dabigatran etexilati.
ÓNÆMISBÆLANDI LYF		
Tacrolimus/tenófóvir tvísóproxíl/emtrícítabín	Tacrolimus: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : N/A Emtrícítabín: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : N/A Tenófóvir: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : N/A	Engin þörf á skammtaaðlögun.
SYKURSÝKISLYF		
Metformín/emtrícítabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	Engin þörf á skammtaaðlögun.
Metformín (850 mg stakur skammtur)/rilpivírín	Metformín: AUC: ↔ C_{min} : N/A C_{max} : ↔	
Metformín/tenófóvir tvísóproxíl	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
JURTALYF		
Jóhannesarjurt (<i>Hypericum perforatum</i>).	Milliverkanir ekki rannsakaðar á lyfjapáttum Eviplera.	Eviplera má ekki nota ásamt lyfjum sem innihalda jóhannesarjurt þar sem samhliða lyfjagjöf kann að minnka verulega plasmastyrk rilpivíríns. Þetta getur valdið skorti á meðferðaráhrifum Eviplera (sjá kafla 4.3).
HMG CO-A REDÚKTASAHEMLAR		
Atorvastatin/emtrícítabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	Engin þörf á skammtaaðlögun.
Atorvastatin (40 mg einu sinni á dag)/rilpivírín ¹	Atorvastatin: AUC: ↔ C_{min} : ↓ 15% C_{max} : ↑ 35% Rilpivírín: AUC: ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↓ 9%	
Atorvastatin/tenófóvir tvísóproxíl	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	

Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjapéttni. Meðal prósentubreyting á AUC, C _{max} , C _{min}	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með Eviplera
FOSFÓDÍESTERASAHEMLAR AF GERÐ 5 (PDE5)		
Sildenafil/emtrícítabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	Engin þörf á skammtaaðlögun.
Sildenafil (50 mg stakur skammtur)/ rilpivírín ¹	Sildenafil: AUC: ↔ C _{min} : N/A C _{max} : ↔ Rilpivírín: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
Vardenafil ² Tadalafil ²		
Sildenafil/tenófóvír tvísóproxíl	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	

N/A = á ekki við

- Þessi rannsókn á milliverkunum var framkvæmd með skammti sem var stærri en ráðlagður skammtur af rilpivíríni hýdróklóríði til þess að meta hámarks áhrif á lyf sem gefið var samhliða. Ráðleggingar varðandi skammta eiga við um ráðlagðan 25 mg skammt af rilpivíríni einu sinni á dag.
- Þetta eru lyf af flokki þar sem búast má við svipuðum milliverkunum.
- Þessi rannsókn á milliverkunum var framkvæmd með skammti sem var stærri en ráðlagður skammtur af rilpivíríni hýdróklóríði til þess að meta hámarks áhrif á lyf sem gefið var samhliða.
- Aðalumbrotsefni sófosbúvírs í blóðrásinni.
- Rannsókn með 100 mg aukaskammti af voxílaprevíri til að ná útsetningu sem gert er ráð fyrir hjá sjúklingum með lifrabólguveiru C (HCV) smit.
- Rannsókn með samsettri töflu með föstum skömmtum af emtrícítabíni/rilpivíríni/tenófóvír alafenamíði.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri / getnaðarvarnir karla og kvenna

Samhliða notkun Eviplera þarf að nota örugga getnaðarvörn.

Meðganga

Ekki hafa verið gerðar fullnægjandi samanburðarrannsóknir á Eviplera eða innihaldsefnum þess á meðgöngu. Allnokkrar upplýsingar liggja fyrir um notkun lyfsins á meðgöngu (á bilinu 300-1.000 þunganir) og þær benda til þess að rilpivírín valdi hvorki vansköpun né eiturvekunum á fóstur/nýbura (sjá kafla 4.4, 5.1 og 5.2). Lægri útsetningar fyrir rilpivíríni sáust á meðgöngu; því skal fylgjast náið með veirumagni í blóði. Umtalsverðar upplýsingar liggja fyrir um notkun lyfsins á meðgöngu (yfir 1.000 þunganir) og þær benda til þess að emtrícítabín og tenófóvír tvísóproxíl valdi hvorki vansköpun né eiturvekunum á fóstur/nýbura.

Dýrarrannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á æxlun (sjá kafla 5.3) vegna efnispáttu Eviplera.

Íhuga má notkun Eviplera á meðgöngu ef nauðsyn krefur.

Brjóstgjöf

Emtrícítabín og tenófóvír tvísóproxíl skiljast út í brjóstamjólk. Ekki er þekkt hvort rilpivírín skilst út í brjóstamjólk. Rilpivírín skilst út í móðurmjólk hjá rottum.

Ekki liggja fyrir nægar upplýsingar um áhrif Eviplera á börn sem eru á brjósti.

Vegna hugsanlegra aukaverkana hjá brjóstmylkingum skal leiðbeina konum um að hafa ekki barn á brjósti meðan á notkun Eviplera stendur..

Til að koma í veg fyrir að HIV smit berist til barnsins er mælt með því að konur með HIV hafi börn sín ekki á brjósti.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif Eviplera á frjósemi manna. Dýrarannsóknir benda ekki til skaðlegra áhrifa emtrícítabíns, rilpivírín hýdróklóríðs eða tenófóvír tvísóproxíls á frjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Eviplera hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Hins vegar skal upplýsa sjúklinga um að greint hefur verið frá tilvikum um þreytu, sundl og svefnhöfuga meðan á meðferð með efnisþáttum Eviplera stóð (sjá kafla 4.8). Þetta ber að hafa í huga við mat á hæfni sjúklings til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Samsetning emtrícítabíns, rilpivíríns og tenófóvír tvísóproxíls hefur verið rannsökuð sem efnisþættir hjá sjúklingum sem ekki hafa þegar fengið meðferð (III. stigs rannsóknir C209 og C215). Meðferðaráætlun með einni töflu af Eviplera hefur verið rannsökuð hjá veirufræðilega bældum sjúklingum sem skiptu úr meðferðaráætlun með próteasahemli örvuðum með rítónavíri (III. stigs rannsókn GS-US-264-0106) eða úr efavirenzi/emtrícítabíni/tenófóvír tvísóproxíli (IIb. stigs rannsókn GS-US-264-0111). Hjá sjúklingum sem ekki höfðu áður fengið meðferð voru aukaverkanir sem oftast var tilkynnt um og sem talið var að gætu tengst eða tengdust líklega rilpivírín hýdróklóríði og emtrícítabíni/tenófóvíri tvísóproxíli ógleði (9%), sundl (8%), afbrigðilegir draumar (8%), höfuðverkur (6%), niðurgangur (5%) og svefnleysi (5%) (uppsafnaðar upplýsingar úr III. stigs klínískum rannsóknum C209 og C215, sjá kafla 5.1). Hjá veirufræðilega bældum sjúklingum sem skiptu yfir í Eviplera voru aukaverkanirnar sem oftast var tilkynnt um og sem talið var að gætu tengst eða tengdust líklega Eviplera, þreyta (3%), niðurgangur (3%), ógleði (2%) og svefnleysi (2%) (gögn úr viku 48 í III. stigs rannsókninni GS-US-264-0106). Öryggismynstur emtrícítabíns og tenófóvírs tvísóproxíls í þessum rannsóknum var í samræmi við fyrri reynslu af þessum lyfjum þegar hvort um sig var gefið með öðrum lyfjum gegn retróveirum.

Í mjög sjaldgæfum atvikum hefur verið tilkynnt um skerta nýrnastarfsemi, nýrnabilun og í sjaldgæfum tilvikum aðlægan píplukvilla í nýrum (þ.m.t. Fanconi heilkenni) sem leiða stundum til afbrigðileika í beinum (sem stuðlar í sjaldgæfum tilvikum að broti) hjá sjúklingum sem fengu tenófóvír tvísóproxíl. Mælt er með eftirliti með nýrnastarfsemi hjá sjúklingum sem fá Eviplera (sjá kafla 4.4).

Þegar Eviplera meðferð er hætt hjá sjúklingum sem eru samhliða sýktir af HIV og lifrabólgu B veiru getur slíkt tengst alvarlegri og bráðri versnun lifrabólgu (sjá kafla 4.4).

Tafla með samantekt á aukaverkunum

Þær aukaverkanir sem talið er að gætu a.m.k. tengst meðferð með lyfjaþáttum Eviplera, skv. reynslu sem fengist hefur úr klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu, eru taldar upp hér á eftir í töflu 2, flokkaðar eftir líffærakerfum og tíðni. Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst. Aukaverkanir eru flokkaðar eftir tíðni sem mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$) eða mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$).

Tafla 2: Tafla með samantekt á aukaverkunum Eviplera, byggt á reynslu af klínískri rannsókn og í kjölfar markaðssetningar á Eviplera og stökum lyfjapáttum þess

Tíðni	Aukaverkun
<i>Blóð og eitlar</i>	
Algengar:	daufkyrningafæð ¹ , fækkun hvítra blóðkorna ² , lækkun blóðrauða ² , fækkun blóðflagna ²
Sjaldgæfar:	blóðleysi ^{1,4}
<i>Ónæmiskerfi</i>	
Algengar:	Ofnæmisviðbrögð ¹
Sjaldgæfar:	ónæmis-endurvirkjunarheilkenni
<i>Efnaskipti og næring</i>	
Mjög algengar:	aukið heildarkólesteról (fastandi) ² , aukið LDL-kólesteról (fastandi) ² , blóðfosfatsskortur ^{3,5}
Algengar:	þríglýseríðahækkun í blóði ^{1,2} , blóðsykurshækkun ¹ , minnkuð matarlyst ²
Sjaldgæfar:	blóðkalíumlækkun ^{3,5}
Mjög sjaldgæfar:	mjólkursýrublóðsýring ³
<i>Geðræn vandamál</i>	
Mjög algengar:	svefnleysi ^{1,2}
Algengar:	þunglyndi ² , geðlægð ² , svefnraskanir ² , óeðlilegir draumar ^{1,2}
<i>Taugakerfi</i>	
Mjög algengar:	höfuðverkur ^{1,2,3} , sundl ^{1,2,3}
Algengar:	svefnhöfgi ²
<i>Meltingarfæri</i>	
Mjög algengar:	aukinn brisamýlasi ² , uppköst ^{1,2,3} , niðurgangur ^{1,3} , ógleði ^{1,2,3}
Algengar:	aukinn amýlasi þ.m.t. aukinn brisamýlasi ¹ , aukinn lípasi í sermi ^{1,2} , kviðverkir ^{1,2,3} , óþægindi í kvið ² , þaninn kviður ³ , meltingartruflanir ¹ , vindgangur ³ , munnþurrkur ²
Sjaldgæfar:	brísbólga ³
<i>Lifur og gall</i>	
Mjög algengar:	auknir transamínasar (ASAT og/eða ALAT) ^{1,2,3}
Algengar:	aukinn gallrauði ^{1,2}
Mjög sjaldgæfar:	lifrabólga ³ , fituhrönnun lifrar ³
<i>Húð og undirhúð</i>	
Mjög algengar:	útbrot ^{1,2,3}
Algengar:	blóðruútbrot ¹ , graftarbóluútbrot ¹ , ofsakláði ¹ , litabreytingar á húð (litaraukning) ^{1,4} , dröfnuörðuútbrot ¹ , kláði ¹
Sjaldgæfar:	Ofsabjúgur ^{1,3,6} , alvarlegar aukaverkanir á húð ásamt altækum einkennum ⁷
<i>Stoðkerfi og bandvefur</i>	
Mjög algengar:	aukinn kreatínínasi ¹
Sjaldgæfar:	rákvöðvalýsa ^{3,5} , vöðvaslen ^{3,5}
Mjög sjaldgæfar:	beinmeyra (kemur fram sem beinverkir og stuðlar í sjaldgæfum tilvikum að broti) ^{3,5,8} , vöðvakvilli ^{3,5}
<i>Nýru og þvagfæri</i>	
Sjaldgæfar:	aðlægur píplukvilli í nýrum þ.m.t. Fanconi heilkenni ³ , hækkað kreatínín ³ , prótein í þvagi ³
Mjög sjaldgæfar:	nýrnabilun (bráð og langvinn) ³ , brátt pípludrep ³ , nýrnabólga (þ.m.t. bráð millivefsnýrnabólga) ^{3,8} , nýrnaþvaghlaup (<i>nephrogenic diabetes insipidus</i>) ³
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</i>	
Mjög algengar:	þröttleysi ^{1,3}
Algengar:	verkir ¹ , þreyta ²

1 Aukaverkun kom fram við notkun emtrícítabíns.

2 Aukaverkun kom fram við notkun rilpivírín hýdrólóríðs.

3 Aukaverkun kom fram við notkun tenófóvín tvísóproxíls.

4 Blóðleysi var algengt og litabreytingar á húð (litaraukning) mjög algengar þegar emtrícítabín var gefið börnum (sjá kafla 4.8, *Börn*).

5 Þessi aukaverkun kann að koma fram sem afleiðing aðlægs píplukvilla í nýrum. Hún er ekki talin vera í orsakasamhengi við tenófóvín tvísóproxíl þegar þessi sjúkdómur er ekki til staðar.

6 Þessi aukaverkun kom mjög sjaldan fram við notkun tenófóvín tvísóproxíls. Hún kom einnig fram við öryggiseftirlit í kjölfar markaðssetningar á emtrícítabíni en kom ekki fram við slembiraðaðar klínískar samanburðartilraunir hjá fullorðnum eða klínískar rannsóknir á notkun emtrícítabíns hjá börnum með HIV. Tíðniflokkurinn sjaldgæfar var áætlaður samkvæmt tölfræðilegum útreikningi, byggðum á heildarfjölda sjúklinga sem fengu emtrícítabín í þessum klínísku rannsóknum (n = 1.563).

- 7 Þessi aukaverkun kom fram við öryggiseftirlit í kjölfar markaðssetningar á Eviplera (föst samsetning) en ekki í slembiröðuðum klínískum samanburðarrannsóknum á Eviplera. Tíðniflokkurinn var áætlaður samkvæmt tölfræðilegum útreikningi, byggt á heildarfjölda sjúklinga sem fengu Eviplera eða alla lyfjapætti þess í slembiröðuðum klínískum samanburðartilraunum (n = 1.261). Sjá kafla 4.8, *Lýsing á völdum aukaverkunar*.
- 8 Þessi aukaverkun kom fram við öryggiseftirlit í kjölfar markaðssetningar á tenófóvír tvísóproxíli en ekki í slembiröðuðum klínískum samanburðarrannsóknum og undanþágumeðferðinni með tenófóvír tvísóproxíli. Tíðniflokkurinn var áætlaður samkvæmt tölfræðilegum útreikningi, byggt á heildarfjölda sjúklinga sem fengu tenófóvír tvísóproxíl í slembiröðuðum klínískum samanburðarrannsóknum og undanþágumeðferðinni (n = 7.319).

Óeðlilegar rannsóknaniðurstöður

Lípið

Í samansöfnuðum upplýsingum frá viku 96 úr III. stigs rannsóknunum C209 og C215 hjá sjúklingum sem ekki höfðu fengið meðferð áður var miðgildi breytingar frá grunnildi í rilpivírín arminum 5 mg/dl hvað varðar heildarkólesteról (fastandi), 4 mg/dl hvað varðar háþéttni fituprótein (HDL) kólesteról (fastandi), 1 mg/dl hvað varðar lágbéttni fituprótein (LDL) kólesteról (á fastandi maga), -7 mg/dl hvað varðar þríglýseríð (fastandi). Í viku 48 í III. stigs rannsókninni GS-US-264-0106 hjá veirufraðilega bældum sjúklingum sem skiptu yfir í Eviplera úr meðferðaráætlun með próteasahemli örvuðum með rítónavíri var miðgildi breytingar frá grunnildi -24 mg/dl hvað varðar heildarkólesteról (á fastandi maga), -2 mg/dl hvað varðar HDL kólesteról (fastandi), -16 mg/dl hvað varðar LDL kólesteról (á fastandi maga) og -64 mg/dl hvað varðar þríglýseríð (á fastandi maga).

Lýsing á völdum aukaverkunar

Skert nýrnastarfsemi

Þar sem Eviplera getur valdið nýrnaskaða er mælt með eftirliti með nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4 og 4.8, *Samantekt á öryggi*). Aðlægur píplukvilli í nýrum gekk venjulega til baka eða batnaði eftir að notkun tenófóvír tvísóproxíls var hætt. Hjá sumum sjúklingum gekk versnun kreatínínúthreinsunar ekki algjörlega til baka þrátt fyrir að notkun tenófóvír tvísóproxíls væri hætt. Sjúklingar sem eiga skerta nýrnastarfsemi á hættu (svo sem sjúklingar með áhættuþætti við grunnviðmið, langt genginn HIV-sjúkdóm, eða sjúklingar sem fengu samhliða lyf með eiturverkun á nýru) eiga aukna hættu því að ná ekki fullum bata hvað varðar nýrnastarfsemi þrátt fyrir að notkun tenófóvír tvísóproxíls sé hætt (sjá kafla 4.4).

Mjólkursýrublóðsýring

Greint hefur verið frá tilvikum um mjólkursýrublóðsýringu við notkun tenófóvír tvísóproxíls einu sér eða samhliða öðrum andretróveirulyfjum. Sjúklingar með fornæmisþætti (predisposing factors) svo sem sjúklingar með vantempraða (decompensated) lifrabilun eða sjúklingar sem fá samhliða gjöf lyfja sem þekkt eru að valdi mjólkursýrublóðsýringu eru í aukinni hættu á að fá alvarlega mjólkursýrublóðsýringu meðan á meðferð með tenófóvír tvísóproxíli stendur, þar með talið banvæna.

Efnaskiptabreytur

Líkamsþyngd og gildi blóðfitu og glúkósa geta aukist á meðan á retróveirulyfjameðferð stendur (sjá kafla 4.4).

Ónæmisendurvirkjunarheilkenni (Immune Reactivation Syndrome)

Hjá HIV-sýktum sjúklingum, með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf CART getur komið fram bólgusvörun við einkennalausum tækifærissýkingum eða leifum þeirra. Einnig hefur verið tilkynnt um sjálfsofnæmissjúkdóma (eins og Graves sjúkdóm og sjálfsofnæmislifrabólgu). Hinsvegar er breytilegt hvenær þeir koma fram og geta slík tilfelli komið fram mörgum mánuðum eftir upphaf meðferðar (sjá kafla 4.4).

Beindrep

Skýrt hefur verið frá beindrepi, einkum hjá sjúklingum sem eru með almennt viðurkennda áhættuþætti, langt genginn HIV-sjúkdóm eða eftir notkun CART í langan tíma. Tíðni þessa er ekki þekkt (sjá kafla 4.4).

Alvarlegar aukaverkanir á húð

Tilkynnt var um alvarlegar aukaverkanir á húð ásamt altækum einkennum eftir markaðssetningu Eviplera, þar með talin útbrot ásamt hita, blöðrumyndun, tárubólgu, ofsabjúg, hækkuðum lifrarprófum og/eða rauðkyrningageri (sjá kafla 4.4).

Börn

Ekki liggja fyrir nægjanlegar upplýsingar um öryggi fyrir börn yngri en 18 ára. Ekki er mælt með notkun Eviplera fyrir þetta þýði (sjá kafla 4.2).

Þegar emtrícítabín (eitt af innihaldsefnum Eviplera) var gefið börnum komu eftirfarandi aukaverkanir oftast fram til viðbótar við þær aukaverkanir sem tilkynnt var um hjá fullorðnum: blóðleysi var algengt (9,5%) og litabreytingar á húð (litaraukning) voru mjög algengar (31,8%) hjá börnum (sjá kafla 4.8, Tafla með samantekt á aukaverkunum).

Aðrir sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Eviplera hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum eldri en 65 ára. Þar sem líkur á skertri nýrnastarfsemi eru meiri hjá öldruðum sjúklingum skal gæta varúðar þegar Eviplera er gefið öldruðum sjúklingum (sjá kafla 4.4).

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Þar sem tenófóvír tvísóproxíl kann að valda eiturverkunum á nýrnastarfsemi er mælt með nánu eftirliti með nýrnastarfsemi sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi sem eru meðhöndlaðir með Eviplera (sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.2).

Sjúklingar samhliða sýktir af HIV/lifrabólgu B veiru eða lifrabólgu C veiru

Mynstur aukaverkana af emtrícítabíni, rilpivíríni hýdróklóríði og tenófóvíri tvísóproxíli fúmarati hjá sjúklingum sem samhliða eru sýktir af HIV/lifrabólgu B veiru eða HIV/lifrabólgu C veiru var svipað og það sem komið hefur í ljós hjá sjúklingum sem sýktir eru af HIV án samhliða sýkingar. Eins og búast má við hjá þessum sjúklingahópi voru hins vegar aukningar á ASAT og ALAT algengari en í hópi HIV-sýktra sjúklinga almennt.

Versnun lifrabólgu eftir að meðferð var hætt

Hjá HIV-sýktum sjúklingum, samhliða sýktum af lifrabólgu B veiru, hafa komið fram klínískar vísbendingar og rannsóknarniðurstöður um lifrabólgu eftir að meðferð var hætt (sjá kafla 4.4).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmun

Aukin hætta kann að vera á aukaverkunum tengdum Eviplera og lyfjapáttum þess við ofskömmun.

Við ofskömmun skal fylgjast náið með sjúklingi um merki eitrunar (sjá kafla 4.8), og gefa viðeigandi stuðningsmeðferð eftir þörfum, svo sem skoðun á klínísku ástandi sjúklings og eftirlit með lífsmörkum og hjartalínuriti (QT bil).

Ekki er til neitt sérstakt móteitur gegn ofskömmun Eviplera. Unnt er að fjarlægja allt að 30% af skammtinum af emtrícítabíni og u.þ.b. 10% af skammtinum af tenófóvíri með blóðskilun. Ekki er vitað hvort unnt er að fjarlægja emtrícítabín eða tenófóvír með kviðskilun. Þar sem rilpivírín er afar

próteinbundið er ólíklegt að skilun fjarlægi virka efnið í verulegu magni. Frekari meðferð ætti að fara eftir klínísku ástandi eða samkvæmt ráðleggingum eitrunarmiðstöðvar á hverjum stað, ef hún er tiltæk.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Veirulyf til almennrar verkunar; veirulyf til meðferðar á HIV sýkingum, blöndur. ATC flokkur: J05AR08

Verkunarháttur og lyfhrif

Emtrícítabín er núkleósíðhliðstæða cýtidíns. Tenófóvír tvísóproxíl umbrotnar *in vivo* í tenófóvír, sem er núkleósíð einfosfat (núkleótíð) hliðstæða adenósín einfosfats. Bæði emtrícítabín og tenófóvír eru með virkni sem er sértæk fyrir HIV-1, HIV-2 og HBV.

Rilpivírín er díarýlpýrimidín HIV-1 bakritahemill sem ekki er núkleósíð (NNRTI). Virkni rilpivíríns verður fyrir tilstilli samkeppnislausrar blokkunar HIV-1 bakrita (RT).

Emtrícítabín og tenófóvír fosfórást fyrir tilstilli frumuensíma í emtrícítabín þrífosfat og tenófóvír tvífosfat, eftir því sem við á. Rannsóknir *in vitro* hafa leitt í ljós að bæði emtrícítabín og tenófóvír geta fosfórást fullkomlega þegar þau eru bæði fyrir hendi í frumum. Emtrícítabín þrífosfat og tenófóvír tvífosfat eru samkeppnishemlar á HIV-1 bakrita, og leiða þannig til stöðvunar á lengingu DNA keðjunnar (chain termination).

Bæði emtrícítabín þrífosfat og tenófóvír tvífosfat eru veikir hemlar á DNA-pólýmerasa og engar vísbendingar voru um eiturverkanir á hvatbera *in vitro* og *in vivo*. Rilpivírín hamlar ekki DNA-pólýmerasa α , β í frumum eða DNA-pólýmerasa γ í hvatberum hjá mönnum.

Virkni gegn veirum *in vitro*

Þreföld samsett meðferð með emtrícítabíni, rilpivíríni og tenófóvíri sýndi fram á samvirkandi áhrif gegn veirum við frumuræktun.

Áhrif emtrícítabíns gegn veirum var metin gegn HIV-1 á rannsóknarstofustofnum og við klínískar aðstæður í frumulínum eítílfumna (lymphoblastoid cell lines), MAGI-CCR5 frumulínu og einkjarna frumum í blóði. Gildi 50% hrifstyrks (EC_{50}) emtrícítabíns voru á bilinu 0,0013 til 0,64 μ M.

Emtrícítabín sýndi fram á áhrif gegn veirum við frumuræktun gagnvart HIV-1 undirgerðum A, B, C, D, E, F og G (EC_{50} gildi voru á bilinu 0,007 til 0,075 μ M) og leiddi í ljós virkni gegn tilteknum stofnum HIV-2 (EC_{50} gildi voru á bilinu 0,007 til 1,5 μ M.)

Í rannsóknum á samsettri lyfjagjöf með emtrícítabíni ásamt núkleósíðbakritahemlum (abacavír, didanósín, lamivúdín, stavúdín, tenófóvír og zidovúdín), bakritahemlum sem ekki eru núkleósíð (delavírdín, efavírenz, nevírapín og rilpivírín) og próteasahemlum (amprenavír, nelfínavír, rítónavír og sakvínavír) komu í ljós samleggjandi til samvirkandi áhrif.

Rilpivírín sýndi fram á virkni gegn rannsóknarstofustofnum af villigerð HIV-1 í sýktri T-frumulínu með miðgildi EC_{50} hvað varðar HIV-1/IIIB sem nemur 0,73 nM (0,27 ng/ml). Þrátt fyrir að rilpivírín hafi sýnt fram á takmarkaða virkni gegn HIV-2 *in vitro* og EC_{50} gildi hafi verið á bilinu 2.510 til 10.830 nM (920 til 3.970 ng/ml) er ekki mælt með því að meðhöndla HIV-2 sýkingu með rilpivíríni hýdróklóríði þar sem klínískar upplýsingar liggja ekki fyrir.

Rilpivírín sýndi einnig fram á virkni gegn breiðum hópi HIV-1 stofna frá sjúklingum af flokki M (undirgerðir A, B, C, D, F, G, H) með EC_{50} gildi á bilinu 0,07 til 1,01 nM (0,03 til 0,37 ng/ml) og stofna af flokki O með EC_{50} gildi á bilinu 2,88 til 8,45 nM (1,06 til 3,10 ng/ml).

Áhrif emtrícítabíns gegn veirum var metin gegn HIV-1 stofnum á rannsóknarstofum og við klínískar aðstæður í frumulínum eítilfrumna (lymphoblastoid cell lines), einkjörnungum/átfrumum og eítilfrumum í blóði. EC₅₀ gildi tenófóvírs voru á bilinu 0,04 til 8,5 µM.

Tenófóvír sýndi fram á áhrif gegn veirum við frumuræktun gagnvart HIV-1 undirgerðum A, B, C, D, E, F, G og O (EC₅₀ gildi voru á bilinu 0,5 til 2,2 µM) og leiddi í ljós virkni gegn tilteknum stofnum HIV-2 (EC₅₀ gildi voru á bilinu 1,6 til 5,5 µM).

Í rannsóknum á samsettri lyfjagjöf með tenófóvíri ásamt nukleósíðbakritahemlum (abacavír, didanósín, emtrícítabín, lamívúdín, stavúdín og zídóvúdín), bakritahemlum sem ekki eru nukleósíð (delavírdín, efavírenz, nevírapín og rilpívírín) og próteasahemlum (amprenavír, indinavír, neflínávír, rítónávír og sakvínávír), komu í ljós samleggjandi til samverkandi áhrif.

Ónæmi

Samkvæmt öllum *in vitro* upplýsingum og upplýsingum um ómeðhöndlaða sjúklinga kunna eftirfarandi ónæmistengdu stökkbreytingar HIV-1 bakrita að hafa áhrif á virkni Eviplera, ef þær voru til staðar við grunnildi: K65R, K70E, K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138Q, E138R, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, M184I, M184V, Y188L, H221Y, F227C, M230I, M230L og samsetningu L100I og K103N.

Ekki er unnt að útiloka neikvæð áhrif vegna annarra NNRTI stökkbreytinga en koma fram hér á undan (t.d. stökkbreytingar K103N eða L100I, sem stakar stökkbreytingar) þar sem þetta hefur ekki verið rannsakað *in vivo* hjá nægilegum fjölda sjúklinga.

Eins og á við um önnur lyf gegn retróveirum skal byggja notkun Eviplera á ónæmisprófum og/eða fyrri upplýsingar um ónæmi (sjá kafla 4.4).

Við frumuræktun

Ónæmis gegn emtrícítabíni eða tenófóvíri hefur orðið vart *in vitro* og hjá sumum HIV-1 sýktum sjúklingum vegna tilkomu M184V eða M184I skiptihvarfs bakrita hvað varðar emtrícítabín eða K65R skiptihvarfs bakrita hvað varðar tenófóvír. Að auki valdi meðferð með tenófóvíri úr stofna með skiptihvarfið K70E í HIV-1 bakrita og leiðir það til skerts næmis á lægra stigi gagnvart abacavíri, emtrícítabíni, tenófóvíri og lamívúdíni. Ekki hafa greinst neinar aðrar ónæmisleiðir gegn emtrícítabíni eða tenófóvíri. Veirur með M184V/I stökkbreytinguna sem voru ónæmar gegn emtrícítabíni höfðu krossónæmi gegn lamívúdíni, en viðhéldu næmi sínu gagnvart dídanósíni, stavúdíni, tenófóvíri, zalcítabíni og zídóvúdíni. K65R stökkbreytinguna er einnig hægt að finna með abacavíri eða dídanósíni og hún leiðir til skerts næmis gegn þeim lyfjum auk lamívúdíns, emtrícítabíns og tenófóvírs. Fordast skal notkun tenófóvír tvísóproxíls hjá sjúklingum sem eru með HIV-1 þar sem K65R stökkbreytinguna er að finna. K65R, M184V og K65R+M184V stökkbrigði HIV-1 viðhalda fullkomlega næmi gagnvart rilpívíríni.

Stofnar með ónæmi gagnvart rilpívíríni voru valdir í frumuræktun, svo sem villigerð HIV-1 af ýmsum uppruna og undirgerðum og HIV-1 með ónæmi fyrir bakritahemlum sem ekki eru nukleósíð. Þær ónæmistengdu stökkbreytingar sem oftast varð vart við voru meðal annars L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C og M230I.

HIV-1 sýktir sjúklingar sem ekki hafa fengið meðferð áður

Við greiningu á ónæmi var notast við breiðari skilgreiningu á meðferðarþresti (*virologic failure*) en í megingreiningu á verkun. Í heildar safngreiningu á ónæmi í viku 96 hjá sjúklingum sem fengu rilpívírín ásamt emtrícítabíni/tenófóvír tvísóproxíli, varð vart við meiri hættu á meðferðarþresti hjá sjúklingum í rilpívírín arminum á fyrstu 48 vikum rannsóknanna (11,5% í rilpívírín arminum og 4,2% í efavírenz arminum) en lítil tíðni meðferðarþrests, svipuð í báðum meðferðarörmum, kom fram við greiningu frá viku 48 fram í viku 96 (15 sjúklingar eða 2,7% í rilpívírín arminum og 14 sjúklingar eða 2,6% í efavírenz arminum). Af þessum tilvikum meðferðarþrests komu 5/15 (rilpívírín) og 5/14 (efavírenz) fram hjá sjúklingum með veirutalningu við grunnviðmið ≤100.000 eintök/ml.

Í safngreiningu á ónæmi í viku 96 á sjúklingum sem fengu emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl + rilpivírín hýdróklóríð í III. stigs klínísku rannsóknunum C209 og C215, varð vart við meðferðarþrest hjá 78 sjúklingum og upplýsingar lágu fyrir um arfgerðarfræðilegt ónæmi hjá 71 þeirra. Í þessari greiningu voru þær ónæmistengdu stökkbreytingar sem oftast varð vart við í tengslum við ónæmi fyrir bakritahemlum sem ekki eru núkleósíð hjá þessum sjúklingum: V90I, K101E, E138K/Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y og F227C. Algengustu stökkbreytingarnar voru þær sömu við greiningu í viku 48 og viku 96. Í rannsóknunum höfðu stökkbreytingarnar V90I og V189I við grunnviðmið ekki áhrif á veirusvörun. E138K skiptihvarfið kom oftast fram við meðferð með rilpivíríni, oft ásamt M184I skiptihvarfi. 52% sjúklinga með meðferðarþrest í rilpivírín arminum sýndu fram á stökkbreytingar hvað varðar núkleósíðbakritahemla og bakritahemla sem ekki eru núkleósíð. Þær stökkbreytingar sem komu fram hjá 3 eða fleiri sjúklingum í tengslum við ónæmi fyrir núkleósíðbakritahemlum voru: K65R, K70E, M184V/I og K219E meðan á meðferðartímabilinu stóð.

Út viku 96 sýndu færri sjúklingar í rilpivírín arminum með veirutalningu við grunnviðmið ≤ 100.000 eintök/ml fram á skiptihvörf í tengslum við ónæmi og/eða svipgerðarónæmi gagnvart rilpivíríni (7/288) en sjúklingar með veirutalningu við grunnviðmið > 100.000 eintök/ml (30/262). Meðal þeirra sjúklinga sem mynduðu ónæmi gagnvart rilpivíríni voru 4/7 sjúklingar með veirutalningu við grunnviðmið ≤ 100.000 eintök/ml og 28/30 sjúklingar með veirutalningu við grunnviðmið > 100.000 eintök/ml með krossónæmi gagnvart öðrum öðrum bakritahemlum sem ekki eru núkleósíð.

Veirufraeðilegabældir sjúklingar með HIV-1 sýkingu Rannsókn GS-US-264-0106

Af þeim 469 sjúklingum sem fengu meðferð með Eviplera [317 sjúklingar sem skiptu yfir í Eviplera við grunnviðmið (Eviplera-armurinn) og 152 sjúklingum sem skiptu í viku 24 (armur þar sem síðbúin skipti fóru fram)], voru samtals 7 sjúklingar greindir með tilliti til þróunar ónæmis og allir voru með tiltækar upplýsingar um arfgerð og svipgerð. Út viku 24 mynduðu tveir sjúklingar sem skiptu yfir í Eviplera við grunnviðmið (2 sjúklingar af 317, 0,6%) og einn sjúklingur sem hélt sig við meðferðaráætlun með próteasahemli örvuðum með rítónavíri [armur sem var áfram í grunnmeðferð (SBR)] (1 sjúklingur af 159, 0,6%) arfgerðarfræðilegt og/eða svipgerðarfræðilegt ónæmi fyrir rannsóknarlyfjunum. Eftir viku 24 hafði HIV-1 veiran myndað ónæmi hjá tveimur sjúklingum til viðbótar í Eviplera arminum þegar kom að viku 48 (samtals 4 sjúklingar af 469, 0,9%). Hinir sjúklingarnir 3 sem fengu Eviplera mynduðu ekki ónæmi.

Algengasta nýja ónæmisstökkbreytingin hjá sjúklingum sem fengu Eviplera voru M184V/I og E138K í bakritum. Allir sjúklingar voru áfram næmir fyrir tenófóvíri. Af þeim 24 sjúklingum sem fengu meðferð með Eviplera með K103N skiptihvörf tengd bakritahemlum sem ekki eru núkleósíð sem fyrir voru við grunnviðmið í HIV-1 veirunni, hélst veirubælingin hjá 17 af 18 sjúklingum í Eviplera arminum og 5 af 6 sjúklingum í SBR-arminum eftir að þeir skiptu yfir í Eviplera út 48 vikna og 24 vikna meðferð, í þessari röð. Einn sjúklingur sem fyrir var með K103N við grunnviðmið sýndi meðferðarþrest og hafði auk þess myndað ónæmi þegar kom að viku 48.

Rannsókn GS-US-264-0111

Út viku 48, kom ekki fram neitt ónæmi hjá þeim 2 sjúklingum með meðferðarþrest meðal þeirra sem skiptu yfir í Eviplera úr efavírenzi/emtrícítabíni/tenófóvír tvísóproxíli (0 af 49 sjúklingum).

Krossónæmi

Ekki hefur verið sýnt fram á marktækt krossónæmi milli afbrigða HIV-1 með ónæmi fyrir rilpivíríni og emtrícítabíns eða tenófóvírs, eða milli afbrigða með ónæmi fyrir emtrícítabíni eða tenófóvíri og rilpivíríns.

Við frumuræktun

Emtrícítabín

Veirur með ónæmi fyrir emtrícítabíni og M184V/I skiptihvarf sýndu krossónæmi gagnvart lamivúdíni en viðhéldu næmi gagnvart didanosíni, stavúdíni, tenófóvíri og zidóvúdíni.

Veirur með skiptihvörf sem ollu minna næmi fyrir stavudíni og zidóvúdíni – stökkbreytingar tengdar týmidínhlíðstæðum, TAM – (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, K219Q/E) eða didanósíni (L74V) viðhéldu næmi gagnvart emtrícítabíni. HIV-1 sem innihélt K103N skiptihvörfin eða önnur skiptihvörf í tengslum við ónæmi fyrir rilpivíríni og öðrum bakritahemlum sem ekki eru núkleósíð reyndist næmt fyrir emtrícítabíni.

Rilpivírín hýdróklóríð

Í úrtaki sem innihélt 67 raðbrigða HIV-1 rannsóknarstofustofna með einni ónæmistengdri stökkbreytingu í bakritastöðum sem tengdust ónæmi fyrir bakritahemlum sem ekki eru núkleósíð, meðal annars þeim algengustu sem eru K103N og Y181C, sýndi rilpivírín fram á virkni gegn veirum gagnvart 64 (96%) þessara stofna. Eina ónæmistengdu stökkbreytingarnar sem tengjast minnkuðu næmi fyrir rilpivíríni voru: K101P og Y181V/I. K103N skiptihvarfið eitt og sér dró ekki úr næmi gagnvart rilpivíríni, en samsetning K103N og L100I olli 7-falt minna næmi gagnvart rilpivíríni. Í annarri rannsókn minnkaði Y188L skiptihvarfið næmi gagnvart rilpivíríni 9-falt hvað varðar klíniska stofna og 6-falt hvað varðar stökkbrigði með endurröðun.

Tenófóvír tvísóproxíl

K65R og einnig K70E skiptihvarfið minnka næmi fyrir abacavíri, didanósíni, lamívúdíni, emtrícítabíni og tenófóvíri, en það viðhélt næmi gagnvart zidóvúdíni.

Sjúklingar þar sem HIV-1 tjáði þrjár eða fleiri TAM sem fólu í sér annaðhvort M41L eða L210W skiptihvarf í bakritum, sýndu minnkaða svörun gagnvart tenófóvír tvísóproxíli.

Ekki dró úr *veirufraeðilegri* svörun gagnvart tenófóvír tvísóproxíli hjá sjúklingum með HIV-1 sem tjáði M184V skiptihvarf í tengslum við ónæmi fyrir abacavíri/emtrícítabíni/lamívúdíni.

HIV-1 sem innihélt K103N, Y181C eða rilpivírín tengd skiptihvörf með ónæmi fyrir bakritahemlum sem ekki eru núkleósíð var næmt fyrir tenófóvíri.

Sjúklingar sem ekki hafa fengið meðferð áður

Niðurstöður varðandi ónæmi, þar með talið krossónæmi gagnvart öðrum bakritahemlum sem ekki eru núkleósíð, hjá sjúklingum sem fengu rilpivírín hýdróklóríð ásamt emtrícítabíni/tenófóvír tvísóproxíli í III. stigs rannsóknum (safn gagna úr C209 og C215) og urðu fyrir meðferðarbresti, koma fram á töflu 3 hér á eftir.

Tafla 3: Niðurstöður varðandi svipgerðarónæmi og krossónæmi úr rannsóknum C209 og C215 (safn gagna) fyrir sjúklinga sem fengu rilpivírín hýdróklóríð ásamt emtrícítabíni/tenófóvír tvísóproxíli í viku 96 (byggt á greiningu á ónæmi)

	Hjá sjúklingum með svipgerðargögn (n = 66)	Hjá sjúklingum með veirutalningu við grunnviðmið ≤100.000 eintök/ml (n = 22)	Hjá sjúklingum með veirutalningu við grunnviðmið >100.000 eintök/ml (n = 44)
Ónæmi fyrir rilpivíríni ¹	31/66	4/22	27/44
Krossónæmi ² gagnvart			
etravíríni	28/31	3/4	25/27
efavírenz	27/31	3/4	24/27
nevírapíni	13/31	1/4	12/27
Ónæmi gagnvart emtrícítabíni/lamívúdíni (M184I/V)	40/66	9/22	31/44
Ónæmi gagnvart tenófóvíri (K65R)	2/66	0/22	2/44

1 Svipgerðarónæmi gagnvart rilpivíríni (>3,7-föld breyting samanborið við samanburðarhóp).

2 Svipgerðarónæmi (Antivirogram).

Veirufræðilega bældir sjúklingar með HIV-1 sýkingu

Í rannsókninni GS-US-264-0106 voru 4 af þeim 469 sjúklingum sem skiptu úr meðferðaráætlun með próteasahefli örvuðum með rítónavíri í Eviplera með HIV-1 veiru með minna næmi gagnvart að minnsta kosti einum þætti Eviplera út viku 48. *De novo* ónæmi gagnvart emtrícítabíni/lamivúdíni kom fram í 4 tilvikum, einnig gagnvart rilpivíríni í 2 tilvikum, því fylgdi krossónæmi gagnvart efavírenzi (2/2), nevirapíni (2/2) og etravíríni (1/2).

Áhrif á hjartalínurit

Áhrif rilpivíríns hýdróklóríðs á QTcF bil, við ráðlagða skammta sem nemur 25 mg einu sinni á dag, voru metin í slembiraðaðri, víxlaðri samanburðarrannsókn með lyfleysu og virku lyfi (moxifloxacín 400 mg einu sinni á dag) hjá 60 heilbrigðum einstaklingum, með 13 mælingum á 24 klst. tímabili við stöðugt ástand. Rilpivírín hýdróklóríð í ráðlögðum við ráðlagða skammta sem nemur 25 mg einu sinni á dag tengist engum klínískt marktækum áhrifum á QTc.

Þegar stærri skammtar en venjulegir meðferðarskammtar, sem nemur 75 mg einu sinni á dag og 300 mg einu sinni á dag af rilpivírín hýdróklóríði, voru rannsakaðir hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum, reyndust hámarks tímasett miðgildi (95% efri öryggimörk) hvað varðar mun á QTcF bili miðað við lyfleysu eftir leiðréttingu grunnviðmiðs vera 10,7 (15,3) og 23,3 (28,4) ms, í þessari sömu röð. Lyfjagjöf 75 mg einu sinni á dag og 300 mg einu sinni á dag af rilpivírín hýdróklóríði við stöðugt ástand leiddi til miðgilda C_{max} sem voru u.þ.b. 2,6-falt og 6,7-falt hærri, í þessari sömu röð, en miðgildi C_{max} við stöðugt ástand sem fram komu við ráðlagðan 25 mg skammt einu sinni á dag af rilpivírín hýdróklóríði.

Klínísk reynsla

HIV-1 sýktir sjúklingar sem ekki hafa fengið meðferð áður

Verkun Eviplera byggist á greiningu á upplýsingum eftir 96 vikur úr slembiröðuðu, tvíblindu samanburðarrannsóknunum tveimur, C209 og C215. HIV-1 sýktir sjúklingar sem ekki höfðu fengið meðferð gegn retróveirum áður tóku þátt ($n = 1,368$), sem voru með HIV-1 RNA ≥ 5.000 eintök/ml í plasma og höfðu verið skimaðir með tilliti til næmis gagnvart núkleósíð-/núkleótíðbakritahemlum og vöntunar á sértækum ónæmistengdum stökkbreytingum bakritahemla sem ekki eru núkleósíð. Rannsóknirnar eru settar upp á sama hátt að undanskilinni bakgrunnsmeðferðinni (BR). Sjúklingum var slembiraðað í hlutfallinu 1:1 til þess að fá ýmist rilpivírín hýdróklóríð 25 mg ($n = 686$) einu sinni á dag eða efavírenz 600 mg ($n = 682$) einu sinni á dag auk BR. Í rannsókn C209 ($n = 690$) var BR emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl. Í rannsókn C215 ($n = 678$) samanstóð BR af 2 núkleósíð-/núkleótíðbakritahemlum sem valdir voru af rannsóknaraðilum: emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl (60%, $n = 406$) eða lamívúdín/zídóvúdín (30%, $n = 204$) eða abacavíri auk lamívúdíns (10%, $n = 68$).

Í safngreiningu á C209 og C215 hvað varðar sjúklinga sem fengu emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl bakgrunnsmeðferð voru lýðfræðilegar upplýsingar og upplýsingar um grunnviðmið svipaðar í bæði rilpivírín og efavírenz arminum. Tafla 4 sýnir valdar lýðfræðilegar upplýsingar og upplýsingar um sjúkdóm við grunnviðmið. Miðgildi plasma HIV-1 RNA var 5,0 og 5,0 \log_{10} eintök/ml og miðgildi CD4+ fjölda voru 247×10^6 frumur/l og 261×10^6 frumur/l hjá sjúklingum sem var slembiraðað í rilpivírín og efavírenz arminn, í þessari sömu röð.

Tafla 4: Lýðfræðilegar upplýsingar og upplýsingar varðandi grunnviðmið úr rannsóknum C209 og C215 hvað varðar fullorðna HIV-1 smitaða sjúklinga sem ekki hafa fengið meðferð gegn retróveirum áður (samansafnaðar upplýsingar varðandi sjúklinga sem fengu rilpivírín hýdróklóríð eða efavírenz ásamt emtrícítabíni/tenófóvír tvísóproxíli) í viku 96

	Rilpivírín + Emtrícítabín/Tenófóvír tvísóproxíl n = 550	Efavírenz + Emtrícítabín/Tenófóvír tvísóproxíl n = 546
Lýðfræðilegar upplýsingar		
Miðgildi aldurs (bil), ár	36,0 (18–78)	36,0 (19–69)
Kyn		
Karlkyns	78%	79%
kvenkyns	22%	21%
Uppruni		
Hvítir	64%	61%
Svartir/Bandaríkjamenn af afrískum uppruna	25%	23%
Asíubúar	10%	13%
Aðrir	1%	1%
Ekki leyfilegt að spyrja vegna staðbundinna reglugerða	1%	1%
Upplýsingar um sjúkdóm við grunnviðmið		
Miðgildi HIV-1 RNA (bil), log ₁₀ eintök/ml í plasma við grunnviðmið	5,0 (2–7)	5,0 (3–7)
Miðgildi CD4+ frumutalningar (bil), × 10 ⁶ frumur/l við grunnviðmið	247 (1–888)	261 (1–857)
Hundraðshluti sjúklinga með samhliða HBV/HCV sýkingu	7,7%	8,1%

Greining á veirusvörum hjá undirhóp (<50 HIV-1 RNA eintök/ml) bæði í viku 48 og viku 96, og meðferðarbresti samkvæmt veirutalningu við grunnviðmið (samansafnaðar upplýsingar úr tveimur III. stigs klínískum rannsóknum, C209 og C215, hjá sjúklingum sem fengu emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl bakgrunnsmeðferð) kemur fram á töflu 5. Svörunartíðnin (staðfest ógreinanleg veirutalning <50 HIV-1 RNA eintök/ml) í viku 96 var sambærileg í rilpivírín arminum og efavírenz arminum. Nýgengi hvað varðar meðferðarbrest var hærrí í rilpivírín arminum en í efavírenz arminum í viku 96; hins vegar kom meðferðarbrestur oftast fram á fyrstu 48 vikum meðferðar. Meðferð var oftast hætt vegna aukaverkana í efavírenz arminum í viku 96 en í rilpivírín arminum.

Tafla 5: Veirufræðilegar niðurstöður úr slembiröðuðum meðferðum í rannsóknum C209 og C215 (samansafnaðar upplýsingar varðandi sjúklinga sem fengu rilpivírín hýdróklóríð eða efavírenz ásamt emtrícítabíni/tenófóvír tvísóproxíli) í viku 48 (megingreining) og í viku 96

	Rilpivírín + Emtrícítabín/ Tenófóvír tvísóproxíl n = 550	Efavírenz + Emtrícítabín/ Tenófóvír tvísóproxíl n = 546	Rilpivírín + Emtrícítabín/ Tenófóvír tvísóproxíl n = 550	Efavírenz + Emtrícítabín/ Tenófóvír tvísóproxíl n = 546
	Vika 48		Vika 96	
Heildarsvörun (HIV-1 RNA <50 eintök/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)
Samkvæmt veirufjölda við grunnviðmið (eintök/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)
Samkvæmt CD4+ frumufjölda við grunnviðmið (x 10⁶ frumur/l)				
<50	51,7% (15/29) (33,5; 69,9)	79,3% (23/29) 64,6; 94,1	48,3% 28,9; 67,6	72,4% (55,1; 89,7)
≥50–200	80,9% (123/152) (74,7; 87,2)	80,7% (109/135) 74,1; 87,4)	71,1% (63,8; 78,3)	(72,6%) (65,0; 80,2)
≥200–350	86,3% (215/249) (82,1; 90,6)	82,3% (205/249) (77,6; 87,1)	80,7% (75,8; 85,7)	78,7% (73,6; 83,8)
≥350	89,1% (106/119) (83,5; 94,7)	85,0% (113/133) (78,9; 91,0)	84,0 (77,4; 90,7)	80,5% (73,6; 87,3)
Engin veirusvörun				
Meðferðarbrestur (allir sjúklingar)	9,5% (52/550)	4,2% (23/546)	11,5% (63/550) ^c	5,1% (28/546) ^d
Samkvæmt veirufjölda við grunnviðmið (eintök/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)
Dauðsföll	0	0,2% (1/546)	0	0,7% (4/546)
Meðferð hætt vegna aukaverkunar	2,2% (12/550)	7,1% (39/546)	3,6% (20/550)	8,1% (44/546)
Meðferð hætt af öðrum ástæðum en vegna aukaverkunar ^e	4,9% (27/550)	6,0% (33/546)	8% (44/550)	8,8% (48/546)

n = heildarfjöldi sjúklinga í hverjum meðferðarhóp.

a ITT TLOVR = Meðferðartími fram að skorti á veirusvörun.

b Munurinn á svörunartíðni er 1% (95% öryggisbil –3% til 6%) þegar stuðst er við venjulega nálgun.

c Fram komu 17 ný tilvik um meðferðarbrest frá megingreiningu í viku 48 og fram í viku 96 (6 sjúklingar með veirutalningu við grunnviðmið ≤100.000 eintök/ml og 11 sjúklingar með veirutalningu við grunnviðmið >100.000 eintök/ml). Einnig fór fram endurflokkun í megingreiningu í viku 48 þar sem algengast var að meðferðarbrestur væri endurflokkaður sem svo að meðferð hefði verið hætt af öðrum ástæðum en vegna aukaverkunar.

d Fram komu 10 ný tilvik um meðferðarbrest frá megingreiningu í viku 48 og fram í viku 96 (3 sjúklingar með veirutalningu við grunnviðmið ≤100.000 eintök/ml og 7 sjúklingar með veirutalningu við grunnviðmið >100.000 eintök/ml). Einnig fór fram endurflokkun í megingreiningu í viku 48 þar sem algengast var að meðferðarbrestur væri endurflokkaður sem svo að meðferð hefði verið hætt af öðrum ástæðum en vegna aukaverkunar.

e t.d.úrtaksrýrnun brotthvarf úr rannsókninni, reglum ekki fylgt, samþykki dregið til baka.

Sýnt var fram á að emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl + rilpivírín hýdróklóríð hafði ekki síðri virkni til að ná HIV-1 RNA <50 eintökum/ml en emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl + efavírenz.

Í viku 96 voru meðalbreytingar á fjölda CD4+ frumna frá grunnviðmiði +226 x 10⁶ frumur/l og +222 x 10⁶ frumur/l og í rilpivírín arminum og efavírenz arminum, í þessari sömu röð hjá þeim sjúklingum sem fengu emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl bakgrunnsmeðferðina.

Ekki varð vart við ný einkenni krossónæmis í viku 96 miðað við viku 48. Niðurstöður ónæmis hjá sjúklingum sem voru samkvæmt aðferðarlýsingunni skilgreindir með meðferðarþrest eða svipgerðarónæmi í viku 96 koma fram í Töflu 6 hér að neðan:

Tafla 6: Niðurstöður svipgerðarónæmis úr rannsóknum C209 og C215 (uppsafnaðar upplýsingar fyrir sjúklinga sem fengu rilpivírín hýdróklóríð eða efavírenz ásamt emtrícítabíni/tenófóvír tvísóproxíli) í viku 96 (byggt á greiningu á ónæmi)

	Rilpivírín + Emtrícítabín/Tenófóvír tvísóproxíl n = 550	Efavírenz + Emtrícítabín/Tenófóvír tvísóproxíl n = 546
Ónæmi fyrir emtrícítabíni/lamivúdíni	7,3% (40/550)	0,9% (5/546)
Ónæmi fyrir rilpivíríni	5,6% (31/550)	0
Ónæmi fyrir efavírenzi	5,1% (28/550)	2,2% (12/546)

Hjá þeim sjúklingum með meðferðarþrest með Eviplera og sem þróuðu með sér ónæmi fyrir Eviplera kom yfirleitt fram krossónæmi fyrir öðrum viðurkenndum bakritahemlum sem ekki eru núkleósíð (etravírín, efavírenz, nevírapín).

*Veirufræðilega bældir sjúklingar með HIV-1 sýkingu
Rannsókn GS-US-264-0106*

Verkun og öryggi þess að skipta úr próteasahemli örvuðum með rítónavíri ásamt tveimur núkleósíðabakritahemlum í eina töflu af Eviplera voru metin í slembiraðaðri opinni rannsókn hjá veirufræðilega bældum fullorðnum með HIV-1 sýkingu. Sjúklingarnir þurftu að vera í annaðhvort fyrstu eða annarri lyfjameðferð gegn retróveirum og hafa enga sögu um meðferðarþrest, ekki vera með neitt ónæmi eða sögu um ónæmi fyrir neinum af þremur lyfjaþáttum Eviplera og hafa haft stöðuga bælingu (HIV-1 RNA <50 eintök/ml) í minnst 6 mánuði fyrir skimun. Sjúklingum var slembiraðað í hlutfallinu 2:1 annaðhvort til að skipta yfir í Eviplera við grunnlínu (Eviplera armur, n = 317) eða fá áfram grunnmeðferð gegn retróveirum í 24 vikur (armur með einni töflu, n = 159) áður en þeir skiptu yfir í Eviplera í 24 vikur til viðbótar (armur þar sem síðbúin skipti fóru fram, n = 152). Meðalaldur sjúklinga var 42 ár (á bilinu 19–73), 88% voru karlar, 77% voru hvítir að uppruna, 17% voru svartir og 17% voru af spænskum/suður-amerískum uppruna. Meðalgildi CD4 frumutalningar við grunnviðmið var 584×10^6 frumur/l (á bilinu 42–1.484). Slembiröðun var lagskipt með notkun tenófóvír tvísóproxíls og/eða lópinavírs/rítónavírs í meðferðaráætlun við grunnlínu.

Meðferðarniðurstöður út 24 vikur eru sýndar í töflu 7.

Tafla 7: Niðurstöður slembiraðaðra meðferða í rannsókn GS-US-264-0106 í viku 24^a

	Eviplera armur n = 317	Armur áfram í grunnmeðferð n = 159
Veirufræðilegur árangur eftir 24 vikna meðferð^b HIV-1 RNA <50 eintök/ml	94% (297/317)	90% (143/159)
Meðferðarrestur^c	1% (3/317)	5% (8/159)
Engar veirufræðilegar upplýsingar á 24 vikna tímabilinu		
Hætti notkun rannsóknarlyfsins vegna aukaverkana eða dauða ^d	2% (6/317)	0%
Hætti notkun rannsóknarlyfsins af öðrum ástæðum og síðustu tiltæk gögn HIV-1 RNA <50 eintök/ml ^e	3% (11/317)	3% (5/159)
Vantar gögn á tímabilinu en notuðu rannsóknarlyfið	0%	2% (3/159)
CD4+ miðgildi hækkað frá grunnviðmiði (x 10 ⁶ frumur/l)	+10	+22

a Tímabilið vika 24 er frá degi 127 til 210 (að þeim meðtöldum).

b Stöðugreining.

c Þar með talið sjúklingar sem voru með HIV-1 RNA ≥50 eintök/ml á 24 vikna tímabilinu, sjúklingar sem hættu snemma þátttöku vegna lítillar eða engrar verkunar, sjúklingar sem hættu þátttöku af öðrum ástæðum en vegna aukaverkana eða dauða og voru með ≥50 eintök/ml veirugildi þegar þeir hættu.

d Þar með talið sjúklingar sem hættu þátttöku vegna aukaverkana eða dauða hvenær sem er frá degi 1 út tímabilið viku 24 þannig að engin meðferðargögn fengust á þessu tiltekna tímabili.

e Þar með talið sjúklingar sem hættu þátttöku af öðrum ástæðum en vegna aukaverkana, dauða eða lítillar eða engrar verkunar, t.d. drögu til baka samþykki, mættu ekki í eftirfylgni, o.s.frv.

Að skipta yfir í Eviplera reyndist ekki síðra til að viðhalda HIV-1 RNA <50 eintök/ml samanborið við sjúklinga sem héldu áfram á próteasahemli örvuðum með rítónavíri ásamt tveimur núkleósíðabakritahemlum [munur á meðferð (95% CI): + 3,8% (-1,6% til 9,1%)].

Meðal sjúklinga í SBR-armi sem héldu áfram grunnmeðferðinni í 24 vikur og skiptu síðan yfir í Eviplera, voru 92% (140/152) sjúklinga með HIV-1 RNA <50 eintök/ml eftir 24 vikur með Eviplera, í samræmi við niðurstöður í viku 24 hjá sjúklingum sem skiptu yfir í Eviplera við grunnlínu.

Í viku 48, voru 89% (283/317) sjúklinga sem slembivaldir voru til að skipta yfir í Eviplera við grunnlínu (Eviplera) með HIV-1 RNA <50 eintök/ml, 3% (8/317) voru taldir með meðferðarrest (HIV RNA ≥50 eintök/ml) og 8% (26/317) voru ekki með tiltæk gögn á tímabilinu í viku 48. Af þeim 26 sjúklingum sem höfðu engin tiltæk gögn á tímabilinu í viku 48, hættu 7 sjúklingar vegna aukaverkana eða dauða, 16 sjúklingar hættu af öðrum ástæðum og um 3 sjúklinga vantaði gögn en héldu áfram að nota rannsóknarlyfið. Miðgildi breytingar í CD4 frumutalningu í viku 48 var +17 x 10⁶ frumur/l, í greiningu þeirra sem voru í meðferð.

7 af 317 sjúklingum (2%) í Eviplera arminum og 6 af 152 sjúklingum (4%) í armi þar sem síðbúin skipti fóru fram hættu alfarið notkun rannsóknarlyfsins vegna meðferðartengdrar aukaverkunar. Engir sjúklingar hættu notkun rannsóknarlyfsins vegna meðferðartengdra aukaverkana í SBR-arminum.

Rannsókn GS-US-264-0111

Verkun, öryggi og lyfjahvörf í tengslum við það að skipta úr efavírenzi/emtrícítabíni/tenófóvír tvísóproxíli í einni töflu yfir í Eviplera eina töflu voru metin í opinni rannsókn hjá veirufræðilega bældum fullorðnum með HIV-1 sýkingu. Sjúklingarnir þurftu að hafa eingöngu fengið efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl áður við fyrstu lyfjagjöf gegn retróveirum undanfarna þrjá mánuði og vilja skipta um meðferðaráætlun vegna óþols gegn efavírenzi. Sjúklingar þurftu að hafa stöðuga bælingu í minnst 8 vikur áður en þeir hófu þátttöku í rannsókninni, ekki vera með neitt ónæmi eða sögu um ónæmi fyrir neinum af þremur lyfjapáttum Eviplera og með HIV-1 RNA <50 eintök/ml við skimun. Sjúklingum var skipt úr efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíli í Eviplera án útskilnaðartímabils. Meðal 49 sjúklinga sem fengu minnst einn skammt af Eviplera, sýndu 100% sjúklinga áfram bælingu (HIV-1 RNA <50 eintök/ml) í viku 12 og viku 24. Í viku 48, sýndu 94% (46/49) sjúklinga áfram bælingu og 4% (2/49) voru taldir með meðferðarrest

(HIV-1 RNA ≥ 50 eintök/ml). Einn sjúklingur (2%) var ekki með tiltæk gögn á tímabilinu í viku 48; notkun rannsóknarlýfsins var hætt vegna brots á rannsóknaráætlun (þ.e. af annarri ástæðu en vegna aukaverkana eða dauða) og síðasta tiltæka HIV-1 RNA var < 50 eintök/ml.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Eviplera hjá öllum undirhópum barna við meðferð gegn HIV-1 (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Meðganga

Rilpivírín (tekið sem Eviplera hjá 16 af 19 sjúklingum og sem önnur bakgrunnsmeðferð hjá 3 af 19 sjúklingum) var metið í rannsókn TMC114HIV3015 hjá þunguðum konum á 2. og 3. þriðjungi meðgöngu og eftir fæðingu (postpartum). Upplýsingar um lyfjahvörf sýna að heildarútsetning (AUC) fyrir rilpivíríni sem hluta af andretróveirulyfjameðferð var u.þ.b. 30% lægri á meðgöngu en eftir fæðingu (6–12 vikur). Veirusvörunin hélst almennt út rannsóknina: Af þeim 12 sjúklingum sem luku rannsókninni voru 10 sjúklingar bældir í lok hennar; hjá hinum 2 sjúklingunum kom aukið veirumagn aðeins fram eftir fæðingu og hjá a.m.k. öðrum þeirra lék grunur á því að þetta væri vegna þess að meðferðaráætlun hefði ekki verið fylgt nægilega vel. Ekkert smit frá móður til barns átti sér stað hjá þeim 10 ungbörnum sem fædd voru af mæðrum sem luku rannsókninni og voru með þekkta HIV-stöðu. Rilpivírín þoldist vel á meðgöngu og eftir fæðingu. Engar nýjar öryggisniðurstöður komu fram samanborið við þekkt aukaverkanamynstur rilpivíríns hjá fullorðnum einstaklingum með HIV-1 sýkingu (sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.2).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Staðfest var að ein Eviplera filmuhúðuð tafla jafngilti einu emtrícítabín 200 mg hörðu hylki, einni rilpivírín (sem hýdróklóríði) 25 mg filmuhúðaðri töflu og einni tenófóvír tvísóproxíl 245 mg filmuhúðaðri töflu eftir að stakur skammtur var gefinn heilbrigðum einstaklingum eftir neyslu fæðu. Eftir inntöku Eviplera ásamt fæðu, frásogast emtrícítabín hratt og verulega og hámarksstyrkur í plasma kemur fram innan 2,5 klst. eftir að skammtur er tekinn. Hámarksstyrkur tenófóvírs í plasma kemur fram innan 2 klst. og hámarksstyrkur rilpivíríns í plasma næst yfirleitt innan 4–5 klst. Þegar HIV smituðum sjúklingum var gefið tenófóvír tvísóproxíl til inntöku frásogaðist tenófóvír tvísóproxíl hratt og umbreytist í tenófóvír. Heildaraðgengi emtrícítabíns úr 200 mg hörðum hylkjum var metið sem 93%. Aðgengi tenófóvírs í kjölfar inntöku á tenófóvír tvísóproxíl töflum hjá sjúklingum á fastandi maga var u.þ.b. 25%. Heildaraðgengi rilpivíríns er ekki þekkt. Lyfjagjöf Eviplera hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum, ýmist með léttri máltíð (390 kcal) eða venjulegri máltíð (540 kcal) olli aukinni útsetningu fyrir rilpivíríni og tenófóvíri miðað við notkun á fastandi maga. C_{max} rilpivíríns jókst um 34% (létt máltíð) og um 26% (venjuleg máltíð) og AUC rilpivíríns jókst um 9% (létt máltíð) og um 16% (venjuleg máltíð). C_{max} tenófóvírs jókst um 12% (létt máltíð) og um 32% (venjuleg máltíð) og AUC tenófóvírs jókst um 28% (létt máltíð) og um 38% (venjuleg máltíð). Útsetning fyrir emtrícítabíni varð ekki fyrir áhrifum af fæðu. Eviplera verður að gefa með fæðu til þess að tryggja sem mest frásög (sjá kafla 4.2).

Dreifing

Eftir gjöf í æð var dreifingarrúmmál stöku innihaldsefnanna emtrícítabíns u.þ.b. 1.400 ml/kg og tenófóvírs u.þ.b. 800 ml/kg. Eftir inntöku stöku innihaldsefnanna emtrícítabíns og tenófóvír tvísóproxíls, dreifast emtrícítabín og tenófóvír víða um líkamann. Binding emtrícítabíns *in vitro* við plasmaprótein manna var $< 4\%$ og óháð styrk á bilinu 0,02 til 200 $\mu\text{g/ml}$. Binding rilpivíríns *in vitro* við plasmaprótein manna er u.þ.b. 99,7%, að mestu leyti við albúmín. Binding tenófóvírs *in vitro* við plasmaprótein var minni en 0,7% og binding við sermisprótein var minni en 7,2%, við þéttni tenófóvírs á bilinu 0,01 til 25 $\mu\text{g/ml}$.

Umbrot

Umbrot emtrícítabíns eru takmörkuð. Umbrot emtrícítabíns fela meðal annars í sér oxun thíólhlutans sem gefur af sér 3'-súlfoxíð díastereómera (u.þ.b. 9% skammtsins) og tengingu við glúkúronsýru sem gefur af sér 2'-O-glúkúroníð (u.þ.b. 4% skammtsins). Tilraunir *in vitro* gefa til kynna að rilpivírín hýdróklóríð gangist fyrst og fremst undir umbrot með oxun fyrir tilstilli CYP3A kerfisins. Rannsóknir *in vitro* hafa staðfest að hvorki tenófóvír tvísóproxíl né tenófóvír eru hvarfefni fyrir CYP450 ensím. Hvorki emtrícítabín né tenófóvír hömluðu umbrotum lyfja *in vitro* sem verða fyrir milligöngu einhverra af helstu CYP450 samsætuensímum manna sem taka þátt í umbrotum lyfja. Emtrícítabín hafði heldur ekki hamlandi áhrif á úrídín-5'-difosfóglúkúronýl transferasa, ensímið sem annast glúkúronsamtengingu.

Brotthvarf

Emtrícítabín skilst aðallega út um nýru og skammturinn endurheimtist allur í þvagi (u.þ.b. 86%) og saur (u.þ.b. 14%). Þrettán prósent af skammtinum af emtrícítabíni endurheimtist í þvagi sem þrjú umbrotsefni. Úthreinsun emtrícítabíns úr líkamanum var að meðaltali 307 ml/mín. Eftir inntöku er helmingunartími brotthvarfs emtrícítabíns u.þ.b. 10 klst.

Helmingunartími brotthvarfs rilpivíríns er u.þ.b. 45 klst. Í kjölfar inntöku á stökum skammti af [¹⁴C]-rilpivíríni skilaði að meðaltali 85% geislavirkinnar sér í hægðum og 6,1% í þvagi. Í hægðum samsvaraði óbreytt rilpivírín að meðaltali 25% af gefnum skammti. Aðeins greindust leifar af óbreyttu rilpivíríni (<1% af skammtinum) í þvagi.

Útskilnaður tenófóvírs er aðallega um nýru, bæði með síun og virkum flutningi í nýrnápíplum (flutningsprótein lífrænna neikvæðra sjóna hjá mönnum [*human organic anion transporter 1*, hOAT1]), og skilst um 70–80% skammtsins óbreytt út í þvagi eftir gjöf í æð. Sýnileg úthreinsun tenófóvírs var að meðaltali 307 ml/mín. Úthreinsun um nýru hefur verið metin u.þ.b. 210 ml/mín., sem er umfram gauklasíun. Það bendir til þess að virk pípluseyting sé snar þáttur í útskilnaði tenófóvírs. Eftir inntöku er helmingunartími brotthvarfs tenófóvírs hér um bil 12 til 18 stundir.

Lyfjahvörf hjá sérstökum sjúklingahópum

Aldraðir

Þýðisgreining á lyfjahvörfum hjá HIV smituðum sjúklingum sýndi að ekki er munur á lyfjahvörfum rilpivíríns á því aldursbili sem metið var (18 til 78 ára), en aðeins tveir sjúklingar voru 65 ára eða eldri.

Kyn

Lyfjahvörf emtrícítabíns og tenófóvírs eru áþekk hjá karl- og kvenkyns sjúklingum. Ekki hefur komið í ljós klínískt mikilvægur mismunur á lyfjahvörfum rilpivíríns milli karla og kvenna.

Þjóðerni

Ekki hefur komið í ljós klínískt mikilvægur mismunur á lyfjahvörfum sem rekja má til þjóðernis.

Börn

Almennt má segja að lyfjahvörf emtrícítabíns hjá ungbörnum, börnum og unglíngum (á aldrinum 4 mánaða og upp í 18 ára) séu svipuð og sést hjá fullorðnum. Verið er að rannsaka lyfjahvörf rilpivíríns og tenófóvírs tvísóproxíls hjá börnum og unglíngum. Ekki er hægt að gefa ráðleggingar varðandi skammta fyrir börn þar sem ekki liggja fyrir fullnægjandi gögn (sjá kafla 4.2).

Skert nýrnastarfsemi

Takmarkaðar upplýsingar úr klínískum rannsóknum styðja skömmtun Eviplera einu sinni á dag hjá sjúklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 50–80 ml/mín.). Hins vegar hafa langtíma öryggisupplýsingar varðandi emtrícítabín og tenófóvír tvísóproxíl hluta Eviplera ekki verið metnar hjá sjúklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi. Því skal aðeins nota Eviplera hjá sjúklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi ef hugsanlegur ávinningur af meðferð vegur þyngra en hugsanleg áhætta (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Eviplera er ekki ráðlagt hjá sjúklingum með miðlungsskerta eða alvarleg skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun <50 ml/mín.). Aðlaga þarf skammtabil emtrícítabíns og tenófóvírs tvísóproxíls hjá sjúklingum með miðlungsskerta eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi en það er ekki mögulegt með samsettu töflunni (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Lyfjahvarfabreytur voru að mestu leyti ákvarðaðar eftir að stakir skammtar af emtrícítabíni 200 mg eða tenófóvír tvísóproxíli 245 mg voru gefnir sjúklingum sem ekki höfðu HIV-sýkingu en höfðu mismunandi stig skertrar nýrnastarfsemi. Stig skertrar nýrnastarfsemi var skilgreint miðað við grunnildi kreatínínúthreinsunar (nýrnastarfsemi taldist eðlileg þegar kreatínínúthreinsun >80 ml/mín.; skerðing taldist væg þegar kreatínínúthreinsun = 50–79 ml/mín.; skerðing taldist miðlungs þegar kreatínínúthreinsun = 30–49 ml/mín og skerðing taldist alvarleg þegar kreatínínúthreinsun = 10–29 ml/mín.).

Meðaltal (frávikshlutfall, %CV) lyfjaútsetningar fyrir emtrícítabíni jókst úr 12 (25%) µg•klst./ml hjá einstaklingum með eðlilega nýrnastarfsemi í 20 (6%) µg•klst./ml hjá sjúklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi, 25 (23%) µg•klst./ml hjá sjúklingum með miðlungsskerðingu og 34 (6%) µg•klst./ml, hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi.

Meðaltal (%CV) lyfjaútsetningar fyrir tenófóvíri jókst úr 2.185 (12%) ng•klst./ml hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi í 3.064 (30%) ng•klst./ml hjá sjúklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi, 6.009 (42%) ng•klst./ml hjá sjúklingum með miðlungsskerðingu og 15.985 (45%) ng•klst./ml, hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi.

Hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem þurfa blóðskilun jókst lyfjaútsetning milli skilunarlota umtalsvert á 72 klst. í 53 µg•klst./ml (19%) af emtrícítabíni og á 48 klst. í 42,857 µg•klst./ml (29%) af tenófóvíri.

Lítill klínísk rannsókn var framkvæmd til að meta öryggi, virkni gegn veirum og lyfjahvörf tenófóvír tvísóproxíls ásamt emtrícítabíni hjá HIV-sýktum sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Undirflokkur sjúklinga með grunnildi kreatínínúthreinsunar á milli 50 og 60 ml/mín. sem fékk skömmtun einu sinni á dag varð fyrir 2 til 4-faldri aukningu á útsetningu fyrir tenófóvír og versnun á nýrnastarfsemi.

Lyfjahvörf rilpivíríns hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Brotthvarf rilpivíríns um nýru er óverulegt. Hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdóm á lokastigi kann plasmastyrkur að aukast vegna breytingar á frásogi, dreifingu og/eða umbrotum lyfs í kjölfar nýrnabilunar. Þar sem rilpivírín er verulega bundið plasmapróteinum er ólíklegt að hægt sé að fjarlægja það á marktækan hátt með blóðskilun eða kviðskilun (sjá kafla 4.9).

Skert lifrarstarfsemi

Ekki er mælt með neinni skammtaaðlögun Eviplera en sýna skal aðgát hjá sjúklingum með miðlungsskerta skerðingu á lifrarstarfsemi. Eviplera hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi (CPT stig C). Því er Eviplera ekki ráðlagt fyrir sjúklinga með alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Lyfjahvörf emtrícítabíns hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með starfsbilun í lifur á mismunandi stigum.

Umbrot og brotthvarf rilpivíríns hýdróklóríðs fer að mestu leyti fram í lifur. Í rannsókn þar sem 8 sjúklingar með væga skerðingu á lifrarstarfsemi (CPT stig A) voru bornir saman við 8 einstaklinga í samanburðarhóp og 8 sjúklingar með miðlungsskerta skerðingu á lifrarstarfsemi (CPT stig B) voru bornir saman við 8 einstaklinga í samanburðarhópi, reyndist útsetning eftir marga skammta af rilpivíríni 47% meiri hjá sjúklingum með væga skerðingu á lifrarstarfsemi og 5% meiri hjá sjúklingum með miðlungsskerta skerðingu á lifrarstarfsemi. Rilpivírín hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi (CPT stig C) (sjá kafla 4.2). Hins vegar er ekki hægt að útiloka að útsetning fyrir lyfjafræðilega virku, óbundnu rilpivíríni sé marktækt aukin við miðlungsskerta starfsemi.

Stakur 245 mg skammtur af tenófóvíri tvísóproxíli var gefinn einstaklingum sem ekki voru sýktir af HIV en voru með skerta lifrarstarfsemi á mismunandi stigum, sem skilgreind var samkvæmt CPT skalanum. Lyfjahvörf tenófóvírs breyttust ekki verulega hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi, sem bendir til þess að ekki sé þörf á að aðlaga skammta hjá þeim. Meðalgildi (frávikshlutfall, CV%) tenófóvírs voru C_{max} 223 (34,8%) ng/ml og $AUC_{0-\infty}$ 2.050 (50,8%) ng•klst./ml hjá einstaklingum með eðlilega lifrarstarfsemi samanborið við 289 (46,0%) ng/ml og 2.310 (43,5%) ng•klst./ml hjá sjúklingum með miðlungsskerta lifrarstarfsemi og 305 (24,8%) ng/ml og 2.740 (44,0%) ng•klst./ml hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi.

Samhliða sýking af völdum lifrabólguveiru B og/eða C

Almennt má segja að lyfjahvörf emtrícítabíns hjá lifrabólgu B veiru-sýktum sjúklingum hafi verið svipuð þeim sem sjást hjá heilbrigðum einstaklingum og HIV-sýktum sjúklingum.

Þýðisgreining á lyfjahvörfum gaf til kynna að samhliða sýking af völdum lifrabólguveiru B og/eða C hefði engin klínískt marktæk áhrif á útsetningu fyrir rilpivíríni.

Skipt úr efavírenz-meðferð

Upplýsingar um verkun úr rannsókninni GS-US-264-0111 (sjá kafla 5.1) benda til þess að stutt tímabil lægri útsetningar fyrir rilpivíríni hafi ekki áhrif á verkun Eviplera. Vegna minnkunar efavírenz í blóðvökva dregur úr örvandi áhrifum og styrkur rilpivíríns verður eðlilegur. Meðan efavírenz gildi lækka í blóðvökva og gildi rilpivíríns hækka í blóðvökva eftir að skipt var, sýndi enginn sjúklingur efavírenz eða rilpivírín gildi lægri en sem nam IC_{90} gildum hvors fyrir sig á sama tíma. Ekki þarf að aðlaga skammta eftir að skipt er úr lyfjagjöf með efavírenzi.

Meðganga og eftir fæðingu

Eftir að rilpivírín 25 mg var tekið einu sinni á dag sem hluti af andretróveirulyfjameðferð var heildarútsetning fyrir rilpivíríni lægri á meðgöngu (svipuð á 2. og 3. þriðjungi meðgöngu) en eftir fæðingu. Lækkunin á útsetningu fyrir óbundnum hluta (unbound free fraction) rilpivíríns (þ.e. virku lyfi) á meðgöngu miðað við eftir fæðingu var minni en á heildarútsetningu fyrir rilpivíríni.

Hjá konum sem fengu rilpivírín 25 mg einu sinni á dag á 2. þriðjungi meðgöngu voru gildi C_{max} , $AUC_{24 klst.}$ og C_{min} fyrir rilpivírín hjá hverjum einstaklingi að meðaltali 21%, 29% og 35% lægri, í sömu röð, en eftir fæðingu; á 3. þriðjungi meðgöngu voru gildi C_{max} , $AUC_{24 klst.}$ og C_{min} 20%, 31% og 42% lægri, í sömu röð, en eftir fæðingu.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar um emtrícítabín benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaeefni, krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á æxlun og þroska.

Forklínískar upplýsingar um rilpivírín hýdróklóríði benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, lyfjahvörfum, eiturverkunum á erfðaeefni, krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á æxlun og þroska. Vart varð við eiturverkanir á lifur í tengslum við virkjun lifrarensíma hjá nagdýrum. Hjá hundum varð vart við áhrif sem líktust gallteppu.

Krabbameinsrannsóknir á rilpivíríni hjá músum og rottum sýndu fram á möguleika á æxlismyndun hjá þessum tegundum en eru ekki taldar skipta máli fyrir menn.

Dýrarannsóknir hafa sýnt að rilpivírín berst í takmörkuðu magni um fylgju. Ekki er vitað hvort rilpivírín berst um fylgju hjá þunguðum konum. Engin vansköpun á fósturum kom fram við notkun rilpivíríns hjá rottum og kaninum.

Forklínískar upplýsingar um tenófóvír tvísóproxíl benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum á erfðaeefni,

krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á æxlun og þroska. Niðurstöður rannsókna á eiturverkunum eftir endurtekna skammta hjá rottum, hundum og öpum við útsetningu sem er svipuð eða meiri en útsetning sem fæst við meðferð hjá mönnum og skipta hugsanlega máli við klíniska notkun, sýndu meðal annars fram á breytingar í nýrum og beinum og lækkun á fosfatþéttni í sermi. Eiturverkun á bein greindist sem beinmeyra (apar) og minnkun beinþéttni (rottur og hundar).

Í rannsóknum á eiturverkunum á erfðæfni og eiturverkunum við endurtekna skammta í einn mánuð eða minna þar sem notuð var samsetning emtrícítabíns og tenófóvírs tvísóproxíls reyndist engin versnun verða á eiturefnafræðilegum áhrifum, samanborið við rannsóknir á lyfjapáttunum aðskildum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Kjarni töflu

Krosskarmellósi natríum
Laktósa einhýdrat
Magnesíum sterat
Örkristallaður sellulósi
Pólýsorbit 20
Póvidon
Forthleypt maíssterkja

Filmuhúðun

Hýprómellósi
Indígotín
Laktósa einhýdrat
Pólýetýlen glýkól
Rautt járnóxíð
Sunset yellow aluminium lake (E110)
Títantvíoxíð
Tríasetín

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. Geymið lyfjaglassið vel lokað.

6.5 Gerð fláts og innihald

Lyfjaglas úr háþéttipólýetýleni (HDPE) með barnaöryggisloki úr pólýprópýleni, sem inniheldur 30 filmuhúðaðar töflur og rakadrægt kísilgel.

Eftirtaldar pakkningastærðir eru fáanlegar: Ytri öskjur sem innihalda 1 flösku með 30 filmuhúðuðum töflum og ytri öskjur sem innihalda 90 (3 lyfjaglös með 30) filmuhúðaðar töflur. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 28. nóvember 2011
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 22. júlí 2016

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar (<http://www.serlyfjaskra.is>).

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM

áletrun á lyfjaglas og öskju

1. HEITI LYFS

Eviplera 200 mg/25 mg/245 mg filmhúðaðar töflur
emtrícítabín/rilpivírín/tenófóvír tvísóproxíl

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 200 mg af emtrícítabíni, 25 mg af rilpivíríni (sem hýdróklóríði) og 245 mg af tenófóvír tvísóproxíli (sem fúmarati).

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa einhýdrat og sunset yellow aluminium lake (E110). Lesið fylgiseðilinn til að fá frekari upplýsingar.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 filmhúðaðar töflur
90 (3 glös með 30)filmhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. Geymið lyfjaglassið vel lokað.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/737/001 30 filmuhúðaðar töflur
EU/1/11/737/002 90 (3 glös með 30) filmuhúðaðar töflur.

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Eviplera [eingöngu á ytri umbúðum]

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni. [Aðeins ytri umbúðir]

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC {númer}
SN {númer}
NN {númer}
[Aðeins ytri umbúðir]

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Eviplera 200 mg/25 mg/245 mg filmuhúðaðar töflur emtrícítabín/rilpivírín/tenófóvír tvísóproxíl

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Eviplera og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Eviplera
3. Hvernig nota á Eviplera
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Eviplera
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Eviplera og við hverju það er notað

Eviplera inniheldur þrjú virk efni sem notuð eru til meðferðar við smiti af völdum alnæmisveiru (HIV):

- Emtrícítabín, núkleósíðbakritahemill (NRTI).
- Rilpivírín, bakritahemill sem er ekki núkleósíð (NNRTI).
- Tenófóvír tvísóproxíl, núkleótíðbakritahemill (NtRTI).

Hvert og eitt þessara virku innihaldsefna, sem einnig eru þekkt sem lyf gegn retróveirum, virkar þannig að það truflar ensím (prótein sem nefnist 'bakriti') sem veiran þarf á að halda til þess að fjölga sér.

Eviplera dregur úr fjölda HIV-veira í líkamanum. Þetta bætir ónæmiskerfið og dregur úr líkum á þróun sjúkdóma í tengslum við HIV smit.

Eviplera er meðferð við alnæmisveiru (HIV) í fullorðnum 18 ára og eldri.

2. Áður en byrjað er að nota Eviplera

Ekki má nota Eviplera

- Ef um er að ræða ofnæmi fyrir emtrícítabíni, rilpivíríni, tenófóvír tvísóproxíl eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

→ Ef þetta á við um þig, segðu þá læknum samstundis frá því.

- Ef þú tekur einhver af eftirfarandi lyfjum
 - karbamazepín, oxcarbazepín, fenóbarbítal og fenýtóín (lyf til meðferðar við flogaveiki og til forvarnar gegn flogum)
 - rifampicín og rifapentín (notuð til meðferðar við tilteknum bakteríusýkingum eins og berklum)

- **omeprazól, lansoprazól, rabeprazól, pantoprazól og esomeprazól** (prótonpumpuþemlar sem eru lyf sem notuð eru til forvarnar og meðferðar við magasárum, brjóstsviða og bakflæði)
- **dexamethasón** (barksteri sem er notaður til meðferðar við bólgu og bælingar á ónæmiskerfi) þegar það er tekið inn eða gefið með inndælingu (nema meðferð með einum skammti)
- **efni sem innihalda jóhannesarjurt** (*Hypericum perforatum*) (jurtalyf sem er notað við þunglyndi og kvíða)

Varnaðarorð og varúðarreglur

Læknirinn þarf að hafa umsjón með þér meðan þú tekur Eviplera.

- Þetta lyf er ekki lækning við HIV sýkingu. Meðan á töku Eviplera stendur getur þú áfram fengið sýkingar eða aðra sjúkdóma í tengslum við HIV sýkingu.
- **Láttu lækninn vita ef þú varst með nýrnasjúkdóm** eða ef einhver frávik hafa komið fram í prófum sem gætu gefið til kynna nýrnavandamál. Eviplera getur haft áhrif á nýrun. Áður en meðferð hefst og meðan á henni stendur, gæti læknirinn viljað taka blóðprufur til að mæla nýrnastarfsemi. Ekki er mælt með notkun Eviplera ef um er að ræða miðlungi alvarlegan eða alvarlegan nýrnasjúkdóm.

Eviplera er venjulega ekki tekið með öðrum lyfjum sem geta skaðað nýrun (sjá *Notkun annarra lyfja samhliða Eviplera*). Ef hjá því verður ekki komist mun læknirinn fylgjast með nýrnastarfsemi þinni einu sinni í viku.

- **Láttu lækninn vita ef þú hefur sögu um lifrarsjúkdóma, þar á meðal lifrabólgu.** HIV sjúklingar með lifrarsjúkdóm (þar á meðal langvinna lifrabólgu B eða C), sem fá meðferð með lyfjum gegn retróveirum, eru í aukinni hættu á að fá alvarlega og hugsanlega lífshættulega lifrarkvilla. Ef þú ert með lifrabólgu B mun læknirinn, að vel ígrunduðu máli, taka ákvörðun um bestu meðferðina fyrir þig. Tvö virku efnanna í Eviplera (tenófóvír tvisóproxíl og emtrícítabín) sýna einhverja virkni gegn veirunni sem veldur lifrabólgu B. Hafir þú sögu um lifrarsjúkdóma eða langvinna lifrabólgu B, kann læknirinn að gera blóðrannsóknir til að fylgjast með starfsemi lifrarinnar.

Ef þú ert sýkt/ur af lifrabólgu B er hugsanlegt að lifrarkvillar versni eftir að þú hættir að taka Eviplera. Mikilvægt er að hætta ekki að taka Eviplera nema tala við lækninn: sjá kafla 3, *Ekki hætta töku Eviplera*.

- **Láttu lækninn vita tafarlaust og hættu töku Eviplera ef þú færð húðútbrot ásamt eftirfarandi einkennum: hita, blöðrum, roða í augum og þrota í andliti, munni eða á líkamanum.** Þetta getur orðið alvarlegt eða hugsanlega lífshættulegt.
- **Talaðu við lækninn ef þú ert eldri en 65 ára.** Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á nógu mörgum sjúklingum eldri en 65 ára. Ef þú ert eldri en 65 ára og þér er ávísað Eviplera mun læknirinn hafa náð eftirlit með þér.

Meðan á töku Eviplera stendur

Þegar þú hefur töku Eviplera skaltu fylgjast með:

- merkjum um bólgu eða sýkingu
- beinkvillum (koma fram sem þrálátur eða versnandi beinverkur sem valda stundum brotum) geta einnig komið fram vegna frumskemmda í nýrnapiplum (sjá kafla 4, *Hugsanlegar aukaverkanir*). Látið lækinn vita ef þú ert með beinverki eða beinbrot.

Einnig getur verið að tenófóvír tvísóproxíl (innihaldsefni Eviplera) valdi minnkaðri beinþéttni. Á heildina lítið eru langtímaáhrif tenófóvír tvísóproxíls á heilbrigði beina og hættu á beinbrotum hjá fullorðnum sjúklingum óviss. Látið lækinn vita ef þú veist að þú ert með beinþynningu. Sjúklingar með beinþynningu eru í meiri hættu á beinbrotum.

→ Ef vart verður við einhver þessara einkenna skaltu láta lækinn tafarlaust vita.

Börn og unglingar

Ekki gefa lyf þetta börnum og unglíngum yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Eviplera

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Það á einnig við um lyf og jurtafjöld sem fengin eru án lyfseðils.

Láttu lækinn vita ef þú tekur eitthvað af eftirfarandi:

- **Önnur lyf sem innihalda:**
 - emtrícítabín
 - rilpivírín
 - tenófóvír tvísóproxíl
 - tenófóvír alafenamíð
 - önnur lyf sem innihalda lamívúdín eða adefóvír tvípívoxíl

Eviplera kann að valda milliverkunum við önnur lyf. Magn Eviplera eða annarra lyfja í blóði kann að verða fyrir áhrifum af þessu. Þetta getur hindrað rétta virkni lyfjanna eða gert aukaverkanir verri. Í sumum tilfellum er hugsanlegt að lækinn þurfi að aðlaga skammtinn eða athuga blóðgildin.

- **Lyf sem geta skaðað nýrun,** til dæmis:
 - amínóglýkósíð (svo sem streptómýcín, neomýcín og gentamícín), vankómýsín (við bakteríusýkingum)
 - fosarnet, gancíklóvír, cídófóvír (við veirusýkingum)
 - amfóterísín B, pentamídín (við sveppasýkingum)
 - interleukín-2, einnig nefnt aldesleukín (til meðferðar við krabbameini)
 - bólgueyðandi gígtarlyf (NSAIDs, til að draga úr verkjum í beinum eða vöðvum)
- **Lyf sem innihalda dídánósín (við HIV-sýkingu):** Ef Eviplera er tekið með öðrum lyfjum gegn retróveirum sem innihalda dídánósín getur magn dídánósíns í blóði aukist og dregið getur úr CD4+ frumutalningu. Tilkynnt var um bólgu í brisi og mjólkursýrublóðsýringu (of mikla mjólkursýru í blóðinu) í mjög sjaldgæfum tilfellum, sem stundum olli dauða, þegar lyf sem innihéldu tenófóvír tvísóproxíl og dídánósín voru tekin samhliða. Læknirinn mun íhuga vandlega hvort hann meðhöndli þig með öðrum lyfjum sem ætluð eru til meðferðar við HIV sýkingu (sjá *Önnur lyf sem notuð eru við HIV sýkingu*).

- **Önnur lyf sem notuð eru við HIV sýkingu:** bakritahemlar sem eru ekki núkleósíð (NNRTIs). Eviplera inniheldur NNRTI (rilpivírín) og því skal ekki nota Eviplera ásamt öðrum lyfjum af þessari gerð. Læknirinn mun ræða við þig um annað lyf ef á þarf að halda.
 - **Rifabutin,** lyf sem notað er til meðferðar við tilteknum bakteríusýkingum. Lyfið getur minnkað magn rilpivíríns (lyfjaþáttar Eviplera) í blóðinu. Verið getur að læknirinn þurfi að gefa þér viðbótarskammt af rilpivíríni til meðferðar HIV sýkingunni (sjá kafla 3, *Hvernig nota á Eviplera*).
 - **Sýklalyf sem notuð eru til þess að meðhöndla bakteríusýkingar,** meðal annars berkla:
 - claritrómýcín
 - erytrómýcín
 Þessi lyf geta haft áhrif á magn rilpivíríns (lyfjaþáttar Eviplera) í blóðinu. Hugsanlegt er að læknirinn þurfi að breyta skammti sýklalyfsins eða gefa þér annað sýklalyf.
 - **Lyf við magasárum, brjóstsviða eða bakflæði,** meðal annars:
 - sýrubindandi lyf (ál/magnesium hýdroxíð eða kalsíum karbónat)
 - H₂-blokkar (famotidín, cimetidín, nizatidín eða ranitidín)
 Þessi lyf geta minnkað magn rilpivíríns (lyfjaþáttar Eviplera) í blóðinu. Ef þú tekur eitthvert þessara lyfja mun læknirinn annaðhvort gefa þér annað lyf við magasárum, brjóstsviða eða bakflæði eða ráðleggja þér um hvernig og hvenær skuli taka það lyf.
 - **Ef þú tekur sýrubindandi lyf** (svo sem lyf sem innihalda magnesium eða kalíum), skaltu taka þau minnst 2 klst. á undan eða minnst 4 klst. á eftir Eviplera (sjá kafla 3, *Hvernig nota á Eviplera*).
 - **Ef þú tekur H₂-blokka** (einnig notaðir til að meðhöndla magasýrur eða vélindabakflæði), skaltu taka þá minnst 12 klst. á undan eða minnst 4 klst. á eftir Eviplera. H₂-blokka má aðeins taka einu sinni á dag ef þú tekur Eviplera. H₂-blokka skal ekki taka með meðferðaráætlun tvisvar á dag. Ræddu aðra möguleika varðandi meðferðaráætlun við lækninn (sjá kafla 3, *Hvernig nota á Eviplera*).
 - **Metadón,** lyf sem notað er til meðferðar við ávanabindingu gagnvart ópíóíðum, þar sem hugsanlegt er að læknirinn þurfi að breyta skammtinum af metadóni.
 - **Dabigatran etexilat,** lyf sem er notað við meðferð á hjartasjúkdómum, þar sem læknirinn kann að þurfa að fylgjast með magni þessa lyfs í blóðinu.
- **Láttu lækninn vita ef þú tekur einhver þessara lyfja.** Ekki má hætta meðferð án þess að hafa samband við lækninn.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá lækninum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

- **Nota skal örugga getnaðarvörn** meðan á töku Eviplera stendur.
- **Láttu lækninn vita tafarlaust ef þú verður þunguð eða ef þú ráðgerir að verða þunguð.** Þungaðar konur skulu ræða notkun Eviplera við lækninn. Læknirinn mun ræða hugsanlegan ávinning og áhættu af töku Eviplera fyrir þig og barn þitt.
- **Ef þú hefur tekið Eviplera** á meðgöngu getur læknirinn óskað eftir reglulegum blóðrannsóknnum og öðrum rannsóknnum til að fylgjast með þroska barnsins. Hjá börnum mæðra sem tóku NRTI-lyf á meðgöngu er ávinningur þess að nota vörn gegn HIV meiri en hættan á aukaverkunum.

Ekki má hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Eviplera stendur. Þetta er vegna þess að virku efnin í þessu lyfi skiljast út í brjóstamjólk kvenna.

Ekki er mælt með brjóstagjöf hjá konum með HIV þar sem HIV-smit getur borist til barnsins með brjóstamjólkinni.

Ef þú ert með barn á brjósti eða íhugar brjóstagjöf átt þú að **ræða það við lækinn eins fljótt og auðið er.**

Akstur og notkun véla

Aktu ekki og stjórnaðu ekki vélum ef þú finnur fyrir þreytu, syfju eða sundli eftir að þú tekur lyfið.

Eviplera inniheldur laktósa, sunset yellow aluminium lake (E110) og natríum

- Ef lækinn hefur sagt þér að þú sért með óþol gegn sumum sykurtegundum, skaltu hafa samband við lækinn áður en þú tekur þetta lyf.
- **Láttu lækinn vita ef þú ert með ofnæmi fyrir sunset yellow aluminium lake (E110).** Eviplera inniheldur sunset yellow aluminium lake, einnig nefnt E110, sem kann að valda ofnæmisviðbrögðum.
- Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Eviplera

Notið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Venjulegur skammtur er ein tafla á dag. Töfluna verður að taka með fæðu. Þetta er mikilvægt til þess að ná fram réttu magni virka innihaldsefnisins í líkamanum. Næringardrykkur einn og sér kemur ekki í stað fæðu.

Gleypið töfluna í heilu lagi með vatni.

Ekki skal tyggja, mylja eða brjóta töfluna – ef slíkt er gert kann það að hafa áhrif á það hvernig lyfið er losað í líkamanum.

Ef lækinn ákveður að hætta að gefa einn lyfjapáttinn í Eviplera eða breyta skammtinum af Eviplera, gæti þér verið gefið emtrícítabín, rilpivírín og/eða tenófóvír tvísóproxíl hvert fyrir sig eða ásamt öðrum lyfjum til meðferðar við HIV sýkingu.

Ef þú tekur sýrubindandi lyf, svo sem lyf sem innihalda magnesíum eða kalíum. Taktu þau minnst 2 klst. á undan eða minnst 4 klst. á eftir Eviplera.

Ef þú tekur H₂-blokka svo sem famotidín, cimetidín, nizatidín eða ranitidín. Taktu þá minnst 12 klst. á undan eða minnst 4 klst. á eftir Eviplera. H₂-blokka má aðeins taka einu sinni á dag ef þú tekur Eviplera. H₂-blokka skal ekki taka tvísvar á dag. Ræddu aðra möguleika varðandi meðferðaráætlun við lækinn.

Ef þú tekur rifabutín. Verið getur að lækinn þurfi að gefa þér viðbótarskammt af rilpivíríni. Taktu rilpivírín töfluna á sama tíma og þú tekur Eviplera. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Ef stærri skammtur en mælt er fyrir um er tekinn af Eviplera

Ef tekinn er í ógáti meiri en ráðlagður skammtur af Eviplera er hugsanlegt að þú finnr fyrir aukaverkunum með lyfinu (sjá kafla 4, *Hugsanlegar aukaverkanir*).

Tafarlaust skal hafa samband við lækinn eða næstu bráðamóttöku til að fá ráðleggingar. Taktu töfluglasið með þér svo að þú getir auðveldlega lýst því sem þú hefur tekið.

Ef gleymist að taka Eviplera

Mikilvægt er að gleyma engum skammti af Eviplera.

Ef skammtur gleymist:

- **Ef þú tekur eftir því innan við 12 klst.** frá þeim tíma sem þú tekur Eviplera **vanalega inn**, skaltu taka töfluna eins fljótt og mögulegt er. Taktu töfluna ávallt með fæðu. Taktu síðan næsta skammt eins og venjulega.
- **Ef þú tekur eftir því þegar meira en 12 klst. eru liðnar frá því** þú tekur Eviplera vanalega inn skaltu ekki taka skammtinn sem gleymdist. Bíðið og takið næsta skammt með fæðu á venjulegum tíma.

Ef kastað er upp innan 4 klst. eftir að Eviplera er tekið, skal taka aðra töflu með fæðu. Ekki er þörf á að taka aðra töflu fyrr en kemur að næstu áætluðu töflu **ef kastað er upp seinna en 4 klst. eftir að Eviplera er tekið**.

Ekki hætta að taka Eviplera

Ekki hætta að taka Eviplera nema ræða við lækinn. Það að hætta meðferð með Eviplera getur haft alvarleg áhrif á svörun við síðari meðferð. Ef notkun Eviplera er af einhverjum ástæðum hætt skaltu ræða við lækinn áður en þú byrjar aftur að taka Eviplera töflur. Hugsanlegt er að læknirinn ákveði að gefa þér lyfjaþætti Eviplera í aðskildu formi ef vandamál koma upp eða ef aðlaga þarf skammtinn.

Ef birgðir þínar af Eviplera eru farnar að minnka skaltu biðja lækinn eða lyfjafræðinginn um meira. Þetta er mjög mikilvægt þar sem veirusjúkdómurinn kann að aukast ef hætt er að nota lyfið, jafnvel aðeins í stuttan tíma. Mögulegt er að erfiðara verði að meðhöndla veiruna í kjölfarið.

Ef þú ert með HIV-sýkingu og lifrabólgu B er sérstaklega mikilvægt að hætta ekki meðferðinni með Eviplera án þess að ræða fyrst við lækinn. Hjá sumum sjúklingum hafa niðurstöður úr blóðprufum eða einkenni bent til þess að lifrabólga hafi versnað eftir að hætt er að taka emtrícítabín eða tenófóvír tvísóproxíl (tvö af þremur virkum efnum Eviplera). Ef notkun Eviplera er hætt er hugsanlegt að læknirinn mæli með því að þú hefjir meðferð við lifrabólgu B á ný. Þú kannt að þurfa á blóðrannsókn að halda til að athuga lifrarstarfsemi 4 mánuðum eftir að meðferð er hætt. Hjá sumum sjúklingum með langt genginn lifrarsjúkdóm eða skorpulifur er ekki mælt með að hætta meðferð þar sem slíkt getur leitt til versunar lifrabólgu, sem getur reynst lífshættulegt.

→ **Segðu læknum samstundis** frá öllum nýjum eða óvenjulegum einkennum að meðferð lokinni, einkum einkennum sem þú tengir við sýkinguna af lifrabólgu B.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Hugsanlegar aukaverkanir: látið lækninn vita tafarlaust

- **Mjólkursýrublóðsýring** (of mikil mjólkursýra í blóðinu) er mjög sjaldgæf en hugsanlega lífshættuleg aukaverkun sumra HIV lyfja. Mjólkursýrublóðsýring kemur oftast fyrir hjá konum, einkum ef þær eru í yfirþyngd, og hjá einstaklingum sem eru með lifrarsjúkdóm. Eftirfarandi atriði kunna að vera merki um mjólkursýrublóðsýringu:
 - Djúp, hröð öndun
 - Þreyta eða svefnhöfgi
 - Flökurleiki (*ógleði*), uppsala (*uppköst*)
 - Magaverkur

→ Ef þú telur að þú gætir verið með mjólkursýrublóðsýringu skaltu láta lækninn vita tafarlaust.

Merki um bólgu eða sýkingu. Hjá sumum sjúklingum með langt gengna HIV sýkingu (alnæmi) og sögu um tækifærissýkingar (sýkingar sem koma fram hjá fólki með veiklað ónæmiskerfi) er hugsanlegt að einkenni um bólgu frá fyrri sýkingum komi fram fljótlega eftir að meðferð við HIV er hafin. Talið er að þessi einkenni séu vegna bættrar ónæmissvörunar líkamans sem gerir líkamanum kleift að berjast gegn sýkingum sem kunna að hafa verið til staðar án greinilegra einkenna.

Til viðbótar við tækifærissýkingarnar, geta sjálfsofnæmissjúkdómar (ástand sem kemur fram þegar ónæmiskerfið ræðst á heilbrigðan líkamsvef) einnig komið fram eftir að þú byrjar að taka lyf til meðhöndlunar á HIV-sýkingunni. Sjálfsofnæmissjúkdómar geta komið fram mörgum mánuðum eftir upphaf meðferðar. Ef þú tekur eftir einhverjum einkennum sýkingar eða öðrum einkennum eins og vöðvamáttleysi, máttleysi sem byrjar í höndum og fótum og færir upp eftir líkamanum í átt að bolnum, hjartsláttarónotum, skjálfta eða ofvirkni, skaltu segja læknum strax frá því til að fá nauðsynlega meðferð.

→ Ef vart verður við einkennum um bólgu eða sýkingu skaltu láta lækninn vita tafarlaust.

Mjög algengar aukaverkanir

(geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Niðurgangur, uppköst, ógleði
- Svefnörðugleikar (*svefnleysi*)
- Sundl, höfuðverkur
- Útbrot
- Slappleiki

Niðurstöður úr prófum geta einnig leitt í ljós:

- Minnkað fosfat í blóði
- Aukið magn kreatínínasa í blóði sem kann að valda verkjum og slappleika í vöðvum
- Aukið magn kólesteróls og/ eða brisamýlása í blóði
- Aukið magn lifrarensíma í blóði

→ Gerið læknum viðvart ef einhver aukaverkun verður alvarleg.

Algengar aukaverkanir

(geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Minnkuð matarlyst
- Þunglyndi og geðlægð
- Þreyta, syfja (*svefnhöfgi*)
- Svefnrungi
- Verkir, kviðverkir eða óþægindi, uppþemba, munnþurrkur
- Óeðlilegir draumar, svefnröskun
- Meltingarvandamál sem valda óþægindum eftir máltíðir, vindgangur
- Útbrot (þ.m.t. rauðir dílar eða flekkir stundum með blöðrumyndun og þrota í húð), sem geta verið af ofnæmistoga, kláði, breytingar á húðlit, þ.m.t. dökkar litaskellur á húð
- Önnur ofnæmisviðbrögð, á borð við öngljóð, þrota eða vönkun

Niðurstöður úr prófum geta einnig leitt í ljós:

- Lítinn fjöldi hvítra blóðfrumna (fækkun hvítra blóðfrumna getur gert þig næmari fyrir sýkingum)
- Lítinn fjöldi blóðflagna (tegund blóðfrumna sem tekur þátt í blóðstorknun)
- Lækkun blóðrauða í blóðinu (lág rauðkornatalning)
- Auknar fitusýrur (þríglýseríð), gallrauða eða blóðsykur
- Briskvilla

→ Gerið lækninum viðvart ef einhver aukaverkun verður alvarleg.

Sjaldgæfar aukaverkanir

(geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Blóðleysi (lítill fjöldi rauðra blóðfrumna)
- Kviðverkir (magaverkir) vegna bólgu í brisi
- Niðurbrot vöðva, verkir eða slappleiki í vöðvum
- Þroti í andliti, á vörum, tungu eða hálsi
- Einkenni um bólgu eða sýkingu
- Alvarlegar aukaverkanir á húð þar með talin útbrot ásamt hita, þrota og lifrarkvillum
- Frumuskemmdir í nýrnarpíplum

Niðurstöður úr prófum geta einnig leitt í ljós:

- Minnkað kalíum í blóði
- Aukið kreatínín í blóðinu
- Breytingar á þvagi

→ Gerið lækninum viðvart ef einhver aukaverkun verður alvarleg.

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir

(geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- Mjólkursýrublóðsýring (sjá *Hugsanlegar aukaverkanir: látið lækninn vita tafarlaust*)
- Bakverkur af völdum nýrnvandamála, þ.á m. nýrnabilunar. Læknirinn tekur hugsanlega blóðprufur til þess að tryggja að starfsemi nýrnanna sé í lagi.
- Fitulifur
- Gul húð eða augu, kláði eða kviðverkir vegna bólgu í lifur
- Bólga í nýrum, mikil þvaglát og þorsti
- Mýking beina (með beinverkjum og sem veldur stundum brotum)

Niðurbrot vöðva, mýking beina (með beinverkjum og sem stundum leiðir til brots), vöðvaverkur, vöðvaslappleiki og lækkun á kalíumi eða fosfötum í blóði geta komið fram vegna frumuskemmda í nýrnarpíplum.

→ Gerið lækninum viðvart ef einhver aukaverkun verður alvarleg.

Aðrar verkanir sem geta komið fram við HIV meðferð

Tíðni eftirfarandi aukaverkana er ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

- **Beinkvillar.** Sumir sjúklingar sem taka samsett lyf gegn retróveirum eins og Eviplera kunna að þróa með sér beinsjúkdóm sem kallast *beindrep* (dauði beinvefs vegna skorts á aðveitu blóðs til beinsins). Taka þessarar tegundar lyfja um langt skeið, taka barkstera, áfengisdrykkja, mjög veiklað ónæmiskerfi og yfirþyngd eru hugsanlega nokkrir af mörgum áhættuþáttum hvað varðar þróun þessa sjúkdóms. Merki um beindrep eru:
 - Stífleiki
 - Óþægindi og verkir í liðum (einkum í mjöðm, hné og öxl)
 - Erfiðleikar við hreyfingu

→ Gerið lækninum viðvart ef vart verður við einhver þessara einkenna.

Á meðan á HIV-meðferð stendur getur líkamsþyngd, gildi blóðfitu og glúkósa aukist. Þetta er að hluta tengt betri heilsu og lífsstíl og hvað varðar blóðfitu er það stundum tengt HIV-lyfjunum sjálfum. Læknirinn mun gera próf vegna breytinganna.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Eviplera

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á lyfjaglasinu og öskjunni á eftir {EXP}. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. Geymið lyfjaglassið vel lokað.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Hvað inniheldur Eviplera

- **Virku innihaldsefnin eru** *emtricitabín, rilpivírín* og *tenófóvír tvísóproxíl*. Hver filmuhúðuð Eviplera tafla inniheldur 200 mg af emtricitabíni, 25 mg af rilpivíríni (sem hýdróklóríði) og 245 mg af tenófóvír tvísóproxíli (sem fúmarati).

- **Önnur innihaldsefni eru:**

Töflukjarni:

Örkristallaður sellúlósi, laktósaeinhýdrat, póvidon, forhleypt maísterkja, pólýsorbat 20, krosskarmellósi natríum og magnesíum stearat.

Filmuhúð:

Hýprómellósi, indígótín, laktósa einhýdrat, pólýetýlen glýkól, rautt járnnoxíð, sunset yellow aluminium lake (E110), títantvíoxíð og tríacetín.

Útlit Eviplera og pakkningastærðir

Eviplera eru fjólublá-bleikar, hylkisлага, filmuhúðaðar töflur, og í þær er grafið „GSI“ á annarri hliðinni og ekkert á hinni. Eviplera er afgreitt í lyfjaglösum með 30 töflum og í pakkningum með 3 lyfjaglösum sem hvert inniheldur 30 töflur. Hvert lyfjaglas inniheldur rakadrægt kísilgel sem geyma þarf í lyfjaglasinu til þess að vernda töflurnar. Rakadræga kísilgelið er í sérstökum posa eða hylki og forðast skal að gleypa það.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írland

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað, ef óskað er frekari upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður .

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar (<http://www.serlyfjaskra.is>).