

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Eviplera 200 mg/25 mg/245 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 200 mg emtricitabīna (*Emtricitabine*), 25 mg rilpivirīna (*Rilpivirine*) (hidrohlorīda veidā) un 245 mg tenofovīra disoproksila (*Tenofovir disoproxil*) (fumarāta veidā).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 277 mg laktozes monohidrāta un 4 mikrogramus saulrieta dzelteno alumīnija krāsvielu (E110).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Violeti-rozā, kapsulas formas apvalkotās tabletes, ar izmēru 19 mm x 8,5 mm, ar iegravētu uzrakstu „GSI” vienā pusē un gludu otru pusi.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Eviplera ir paredzēts pieaugušo ārstēšanai, kas inficēti ar 1. tipa cilvēka imūndeficīta vīrusu (HIV-1) bez zināmām mutācijām, kas saistītas ar rezistenci pret nenuklozīdu reversās transkriptāzes inhibitoriem (NNRTI), tenofovīru vai emtricitabīnu un ar vīrusa slodzi $\leq 100\,000$ HIV-1 RNS kopijas/ml (skatīt 4.2., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Eviplera lietošana jāveic saskaņā ar genotipiskās rezistences testu rezultātiem un/vai vēsturiskajiem rezistences datiem (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Eviplera kurss jāuzsāk HIV infekcijas ārstēšanā pieredzējušam ārstam.

Devas

Pieaugušie

Ieteicamā Eviplera deva ir viena tablete iekšķīgi reizi dienā. Eviplera **jālieto kopā ar uzturu** (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Ja jāpārtrauc terapija ar kādu no Eviplera sastāvdaļām vai nepieciešama devas pielāgošana, ir pieejami atsevišķi emtricitabīna, rilpivirīna hidrohlorīda un tenofovīra disoproksila līdzekļi. Lūdzu skatīt šo zāļu aprakstus.

Ja pacients izlaidis Eviplera devas lietošanu 12 stundu laikā kopš paredzētā lietošanas laika, pacientam jālieto Eviplera deva, cik ātri vien iespējams kopā ar uzturu, un tad jāatsāk nākamo devu lietošana atbilstoši parastajam plānam. Ja pacients izlaidis Eviplera devas lietošanu un ir pagājušas vairāk nekā 12 stundas kopš paredzētā lietošanas laika, pacientam deva ir jāizlaiž un jāatsāk nākamo devu lietošana atbilstoši parastajam plānam.

Ja 4 stundu laikā pēc Eviplera lietošanas pacientam sākas vemšana, jālieto otra Eviplera tablete kopā ar uzturu. Ja pacientam sākas vemšana vēlāk nekā 4 stundas pēc Eviplera lietošanas, otra Eviplera deva nav jālieto, līdz ir pienācis laiks nākamās plānotās devas lietošanai.

Devas pielāgošana

Ja Eviplera lieto vienlaicīgi ar rifabutīnu, ieteicama papildu 25 mg rilpivirīna tablete dienā, kas jālieto vienlaicīgi ar Eviplera, visu rifabutīna vienlaicīgās lietošanas laiku (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Vecāka gadagājuma cilvēki

Eviplera nav pētīta pacientiem, kuri vecāki par 65 gadiem. Vecāka gadagājuma pacientiem Eviplera jālieto piesardzīgi (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Ārstēšana ar Eviplera izraisīja agrīnu, nelielu kreatinīna vidējā līmeņa paaugstināšanos serumā, kas laika gaitā saglabājās stabils un netiek uzskatīts par klīniski nozīmīgu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ierobežotie klīnisko pētījumu dati atbalsta Eviplera lietošanu vienreiz dienā pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrens (CL_{kr}) 50–80 ml/min). Tomēr pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem nav novērtēts Eviplera sastāvdaļu emtricitabīna un tenofovīra disoprosila drošums ilgtermiņā. Tādēļ pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem Eviplera drīkst lietot tikai tad, ja iespējamie ārstēšanas ieguvumi atsver iespējamās riskus (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Eviplera nav ieteicams pacientiem ar vidējiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem (CL_{kr} <50 ml/min). Pacientiem ar vidējiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem nepieciešama emtricitabīna un tenofovīra disoprosila devu intervāla pielāgošana, kas nav iespējama, lietojot kombinētu tableti (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Informācija par Eviplera lietošanu pacientiem ar viegliem vai vidējiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh-Turcotte* (CPT) A vai B klase) ir ierobežota. Nav nepieciešama Eviplera devas pielāgošana pacientiem ar viegliem vai vidējiem aknu darbības traucējumiem. Pacientiem ar vidējiem aknu darbības traucējumiem Eviplera jālieto piesardzīgi. Eviplera lietošana nav pētīta pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (CPT C klase). Tāpēc pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem Eviplera lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Ja Eviplera lietošana pārtraukta pacientiem, kuri vienlaikus ir inficēti ar HIV un B hepatīta vīrusu (HBV), tad šiem pacientiem ir stingri jākontrolē rādītāji, kas liecina par hepatīta saasināšanos (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Eviplera drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 5.2. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām nevar sniegt.

Grūtniecība

Grūtniecības laikā konstatēta vājāka rilpivirīna (viena no Eviplera sastāvdaļām) iedarbība; tāpēc rūpīgi jākontrolē vīrusu slodze. Alternatīva iespēja ir terapijas nomaiņa uz citu pretretrovīrusu terapijas shēmu (skatīt 4.4., 4.6., 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Eviplera jālieto iekšķīgi, reizi dienā, kopā ar uzturu (skatīt 5.2. apakšpunktu). Eviplera tabletes ieteicams norīt veselās, kopā ar ūdeni. Apvalkoto tableti nedrīkst sakošļāt, sasmalcināt vai sadalīt, jo tas var ietekmēt Eviplera uzsūkšanos.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Eviplera nedrīkst lietot vienlaicīgi ar zemāk minētajām zālēm, jo rilpivirīna koncentrācija plazmā var ievērojami kristies (citohroma P450 [CYP]3A enzīmu indukcijas dēļ vai kuņģa pH palielināšanās rezultātā), mazinot Eviplera terapeitisko efektu:

- antikonvulsanti — karbamazepīns, okskarbazepīns, fenobarbitāls, fenitoīns
- līdzekļi mikobaktēriju infekciju ārstēšanai — rifampicīns, rifapentīns
- protona sūkņu inhibitori kā omeprazols, esomeprazols, lansoprazols, pantoprazols, rabeprazols
- sistēmiskas darbības glikokortikoīds deksametazons, izņemot vienreizēju devu
- divšķautņu asinszāle (*Hypericum perforatum*)

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Virusoloģiskās ārstēšanas neveiksme un rezistences veidošanās

Eviplera lietošana nav pētīta pacientiem ar iepriekšēju virusoloģiskās ārstēšanas neveiksmi, izmantojot cita veida pretretrovīrusu līdzekļi. Nav pietiekami daudz datu, lai pamatotu lietošanu pacientiem ar iepriekšēju NNRTI neveiksmi. Eviplera lietošana jāveic saskaņā ar rezistences testu rezultātiem un/vai vēsturiskajiem rezistences datiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

III fāzes divu klīnisko pētījumu (C209 [ECHO] un C215 [THRIVE]) kopējā efektivitātes analīze par 96 nedēļām uzrādīja, ka, ārstējot pacientus ar emtricitabīnu/tenofovīra disoproksilu + rilpivirīnu, pacientiem ar sākotnējo vīrusu slodzi >100 000 HIV-1 RNS kopijas/ml bija salīdzinoši lielāks virusoloģiskās neveiksmes risks (17,6% ar rilpivirīnu salīdzinājumā ar 7,6% ar efavirenu), nekā pacientiem, kuriem sākotnējā vīrusu slodze bija ≤100 000 HIV-1 RNS kopijas/ml (5,9% ar rilpivirīnu salīdzinājumā ar 2,4% ar efavirenu). Virusoloģiskās ārstēšanas neveiksmes biežums, ārstējot pacientus ar emtricitabīnu/tenofovīra disoproksilu + rilpivirīnu pēc 48 nedēļām un 96 nedēļām bija attiecīgi 9,5% un 11,5%, un 4,2% un 5,1% emtricitabīna/tenofovīra disoproksila + efavirena grupā. Analizējot virusoloģiskās ārstēšanas neveiksmes jaunus gadījumus no 48. nedēļas līdz 96. nedēļai, nenovēroja statistiski nozīmīgu atšķirību starp rilpivirīna un efavirena grupām. Pacientiem, kuriem sākotnējā vīrusu slodze bija >100 000 HIV-1 RNS kopijas/ml un kuriem konstatēta virusoloģiskās ārstēšanas neveiksme, biežāk novēroja ārstēšanas izraisītu rezistenci pret NNRTI. Vairāk pacientiem, kuriem ārstēšanā ar rilpivirīnu bija virusoloģiskā neveiksme, biežāk izveidojās rezistence pret lamivudīnu/emtricitabīnu nekā pacientiem, kuriem virusoloģiskā neveiksme bija ārstēšanā ar efavirenu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Sirds un asinsvadu sistēma

Rilpivirīna lietošana supratherapeitiskās devās (75 mg un 300 mg reizi dienā) ir saistīta ar QTc intervāla pagarināšanos elektrokardiogrammā (EKG) (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu). Rilpivirīna lietošana ieteicamajā 25 mg devā vienu reizi dienā netiek saistīta ar klīniski nozīmīgu ietekmi uz QTc. Eviplera jālieto ar piesardzību, ja vienlaicīgi tiek saņemtas zāles, kas varētu izraisīt *Torsade de Pointes* aritmiju.

Citu zāļu vienlaicīga lietošana

Eviplera nedrīkst lietot vienlaicīgi ar citām zālēm, kas satur emtricitabīnu, tenofovīra disoproksilu, tenofovīra alafenamīdu vai citus citidīna analogus, piemēram, lamivudīnu (skatīt 4.5. apakšpunktu). Eviplera nedrīkst lietot vienlaicīgi ar rilpivirīna hidrohlorīdu, izņemot, ja tas nepieciešams devas pielāgošanai ar rifabufīnu (skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktu). Eviplera nedrīkst lietot vienlaicīgi ar adefovīra dipivoksilu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Eviplera un didanozīna vienlaicīga lietošana nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Eviplera nav ieteicams pacientiem ar vidējiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem ($CL_{kr} < 50$ ml/min). Pacientiem ar vidējiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem nepieciešama emtricitabīna un tenofovīra disoproksila devu intervāla pielāgošana, kas nav iespējama, lietojot kombinētu tableti (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu). No Eviplera lietošanas vajadzētu izvairīties, ja vienlaicīgi vai nesen lietotas nefrotoksiskas zāles (skatīt 4.5. apakšpunktu). Ja no vienlaicīgas Eviplera un nefrotoksisku zāļu lietošanas nav iespējams izvairīties, katru nedēļu jāpārbauda nieru darbība (skatīt 4.5. un 4.8. apakšpunktu).

Sākot lietot augstas devas vai vairākus nesteroidos pretiekaisuma līdzekļus (NPL), pacientiem ar nieru darbības traucējumu riska faktoriem, kuri ārstēti ar tenofovīra disoproksila, ziņots par akūtas nieru mazspējas gadījumiem. Lietojot Eviplera vienlaicīgi ar NPL, atbilstoši jāpārbauda nieru darbība.

Klīniskajā praksē, lietojot tenofovīra disoproksilu, ir ziņots par nieru mazspēju, nieru darbības traucējumiem, paaugstinātu kreatinīna līmeni, hipofosfatēmiju un proksimālu tubulopātiju (tostarp Fankoni sindroms) (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pirms Eviplera terapijas uzsākšanas ir ieteicama CL_{kr} noteikšana visiem pacientiem, un pacientiem bez nieru darbības riska faktoriem nieru funkcijas monitorēšana (CL_{kr} un fosfātu līmenis serumā) pēc divām līdz četrām ārstēšanas nedēļām, pēc trīs mēnešu ārstēšanas un pēc tam ik pēc trīs līdz sešiem mēnešiem. Pacientiem ar nieru darbības traucējumu risku, nepieciešama biežāka nieru darbības kontrole.

Ja fosfātu līmenis serumā ir $< 1,5$ mg/dl (0,48 mmol/l) vai CL_{kr} ir pazeminājies līdz < 50 ml/min, pacientiem, kas saņem Eviplera, nieru darbība atkārtoti jāpārbauda pēc vienas nedēļas, tostarp jānosaka glikozes koncentrācija asinīs, kālija koncentrācija asinīs un glikozes koncentrācija urīnā (skatīt 4.8. apakšpunktu, proksimāla tubulopātija). Tā kā Eviplera ir kombinēts produkts un atsevišķu sastāvdaļu dozēšanas intervālu nav iespējams mainīt, Eviplera lietošana jāpārtrauc pacientiem ar apstiprinātu CL_{kr} pazemināšanos līdz < 50 ml/min vai pazeminātu fosfātu līmeni serumā līdz $< 1,0$ mg/dl (0,32 mmol/l). Gadījumā, ja notikusi nieru darbības progresīva pasliktināšanās un nav identificēts cits iemesls, jāapsver arī Eviplera terapijas pārtraukšanas iespēja. Ja indicēta kādas Eviplera sastāvdaļas lietošanas pārtraukšana vai nepieciešama devas pielāgošana, ir pieejami atsevišķi emtricitabīna, rilpivirīna hidrohlorīda un tenofovīra disoproksila līdzekļi.

Iedarbība uz kauliem

Duālās enerģijas rentgenstaru absorbcimetrijas (DXA) abu III fāzes pētījumu (C209 un C215) apakšpētījumā tika pētīta rilpivirīna ietekme uz visa ķermeņa kaulu minerālvielu blīvuma (KMB) un kaulu minerālvielu satura (KMS) pārmaiņām ārstēšanas pamatrežīmā un fona režīmā 48. un 96. nedēļā salīdzinājumā ar kontroles grupu. DXA apakšpētījumi uzrādīja nelielu, bet statistiski nozīmīgu visa ķermeņa KMB un KMS samazināšanos salīdzinājumā ar bāzlīniju 48. un 96. nedēļā gan rilpivirīna, gan kontroles grupā. Salīdzinot rilpivirīna lietotājus un kontroles grupu, netika novērotas atšķirības visa ķermeņa KMB un KMS pārmaiņās salīdzinājumā ar bāzlīniju ne kopējā populācijā, ne starp pacientiem ar ārstēšanas pamatrežīmu, ieskaitot tenofovīra disoproksila lietošanu.

Kaulu bojājumi, piemēram, osteomalācija, kas var izpausties kā kaulu sāpes, kas var būt ilgstošas vai pasliktināties un kas dažkārt var veicināt lūzumus, var būt saistīta ar tenofovīra disoproksila izraisītu proksimālu nieru tubulopātiju (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Tenofovīra disoproksils var arī izraisīt KMB samazināšanos. 144 nedēļas ilgā kontrolētā klīniskā pētījumā, kurā salīdzināja tenofovīra disoproksilu ar stavudīnu kombinācijā ar lamivudīnu un efavirenzu ar pretretrovīrusu terapiju iepriekš neārstētiem pacientiem, abās terapijas grupās novēroja nelielu KMB samazināšanos gūžā un mugurkaulā. 144. nedēļā KMB samazināšanās mugurkaulā un kaulu biomarkieru pārmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo līmeni, bija stipri izteiktākas tenofovīra disoproksila terapijas grupā. Līdz 96. nedēļai KMB samazināšanās gūžā bija stipri izteiktākas šajā

grupā. Taču pēc 144 nedēļām šajā pētījumā nekonstatēja palielinātu lūzumu risku vai klīniski nozīmīgu kaulu bojājumu pazīmes.

Citos pētījumos (prospektīvajos un šķērsgrīzuma) visizteiktāko KMB samazināšanos novēroja pacientiem, kurus ārstēja ar tenofovīra disoproksilu kā daļu no papildinātu proteāzes inhibitoru (PI) saturošas terapijas shēmas. Kopumā, ņemot vērā kaulu bojājumus, kas saistīti ar tenofovīra disoproksila lietošanu, un ierobežotu ilgtermiņa datu daudzumu par tenofovīra disoproksila ietekmi uz kaulu veselību un lūzumu risku, pacientiem ar osteoporozī, kuriem ir augsts lūzumu risks, jāapsver alternatīvas terapijas shēmas.

Ja rodas aizdomas par kaulu bojājumiem vai tādi tiek konstatēti, jāsaņem attiecīgā speciālista konsultācija.

Pacienti ar HIV un B vai C hepatīta vīrusa vienlaikus infekciju

Pacientiem ar hronisku B vai C hepatīta infekciju, kas tiek ārstēti ar pretretrovīrusu terapiju, ir palielināts smagu un, iespējams, letālu aknu blakusparādību risks.

Ārstiem jāievēro spēkā esošās HIV ārstēšanas vadlīnijas, lai optimāli ārstētu HIV infekciju pacientiem ar HBV vienlaikus infekciju.

Veicot vienlaikus pretvīrusu terapiju pret B vai C hepatītu, lūdzu, skatīt arī atbilstošos šo zāļu aprakstus.

Eviplera drošums un efektivitāte hroniskas HBV infekcijas ārstēšanā nav noteikta. Emtricitabīnam un tenofovīram atsevišķi un kombinācijā farmakodinamikas pētījumos pierādīta aktivitāte pret HBV (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Eviplera terapijas pārtraukšana pacientiem, kuri vienlaikus inficēti ar HIV un HBV var būt saistīta ar smagu, akūtu hepatīta paasinājumu. Pacientus, kuri vienlaikus inficēti ar HIV un HBV, kuri pārtrauc Eviplera lietošanu, stingri jāuzrauga, veicot gan klīnisku, gan laboratorisku novērošanu vismaz vairākus mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas. Ja nepieciešams, B hepatīta terapiju var atsākt. Pacientiem ar progresējušu aknu slimību vai cirozi, pārtraukt ārstēšanu nav ieteicams, jo hepatīta paasināšanās pēc ārstēšanas var izraisīt aknu dekompensāciju.

Aknu slimība

Eviplera drošums un efektivitāte pacientiem ar nozīmīgām aknu slimībām nav noteikta. Emtricitabīna farmakokinētika pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav pētīta. Ņemot vērā emtricitabīna minimālo aknu metabolismu, ietekme aknu darbības traucējumu gadījumā ir niecīga. Nav nepieciešama devas pielāgošana, lietojot rilpivirīna hidrohlorīdu pacientiem ar vieglu vai vidējiem aknu darbības traucējumiem (CPT A vai B klase). Rilpivirīna hidrohlorīda lietošana nav pētīta pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (CPT C klase). Tenofovīra farmakokinētika ir pētīta pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, un šiem pacientiem devu nav nepieciešams pielāgot.

Maz ticams, ka pacientiem ar viegliem vai vidējiem aknu darbības traucējumiem būtu nepieciešama Eviplera devas pielāgošana (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu). Pacientiem ar vidējiem aknu darbības traucējumiem (CPT B klase) Eviplera jālieto piesardzīgi, un to nav ieteicams lietot pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (CPT C klase).

Pacientiem ar iepriekš pastāvošiem aknu darbības traucējumiem, tostarp hronisku aktīvu hepatītu, kombinētas pretretrovīrusu terapijas (*combination antiretroviral therapy, CART*) laikā biežāk rodas aknu darbības novirzes, un tāpēc šie pacienti jānovēro atbilstoši standarta praksei. Ja šiem pacientiem ir vērojamas aknu slimības paasināšanās pazīmes, jāapsver īslaicīgas vai pilnīgas ārstēšanas pārtraukšanas nepieciešamība.

Smagas ādas reakcijas

Eviplera pēcreģistrācijas pieredzē saņemti ziņojumi par smagiem ādas reakciju gadījumiem ar sistēmiskiem simptomiem, ieskaitot, bet ne tikai — izsitumus kopā ar drudzi, čulgas, konjunktivītu, angioedēmu, paaugstinātus aknu darbības testu rādītājus un/vai eozinofiliju. Šie simptomi izzuda pēc Eviplera lietošanas pārtraukšanas. Tiklīdz tiek novērotas nopietnas ādas un/vai gļotādu reakcijas, Eviplera lietošana ir jāpārtrauc un jāuzsāk atbilstoša terapija.

Ķermeņa masa un vielmaiņas raksturlielumi

Preretrovīrusu terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Šīs izmaiņas daļēji var būt saistītas ar slimības kontroli un ar dzīvesveidu. Dažos gadījumos iegūti pierādījumi par terapijas ietekmi uz lipīdu līmeni, bet nav pārliecinošu pierādījumu, kas ķermeņa masas palielināšanos ļautu saistīt ar kādu noteiktu ārstēšanas līdzekli. Par lipīdu un glikozes līmeņa kontroli asinīs sniegta atsauce uz oficiālām HIV ārstēšanas vadlīnijām. Lipīdu līmeņa traucējumi jāārstē atbilstoši klīniskām indikācijām.

Mitohondriju darbības traucējumi pēc iedarbības *in utero*

Nukleoz(t)īdu analogi var ietekmēt mitohondriju funkciju dažādā pakāpē, bet visizteiktākā ietekme ir vērojama, lietojot stavudīnu, didanozīnu un zidovudīnu. Ir ziņojumi par mitohondriju disfunkciju HIV negatīviem zīdaiņiem, kas *in utero* un/vai postnatāli ir bijuši pakļauti nukleozīdu analogu iedarbībai; tas galvenokārt attiecas uz ārstēšanu ar terapijas shēmām, kas satur zidovudīnu. Galvenās nevēlamās blakusparādības, par kurām ir ziņots, ir hematoloģiski traucējumi (anēmija, neitropēnija) un metabolisma traucējumi (hiperlaktātēmija, hiperlipazēmija). Šīs nevēlamās blakusparādības bieži ir bijušas pārejošas. Reti ir ziņots par vēlīniem neiroloģiskiem traucējumiem (hipertonusu, krampjiem, izmainītu uzvedību). Pašlaik nav zināms, vai šādi neiroloģiskie traucējumi ir pārejoši vai paliekoši. Šīs atrades jāizvērtē katram bērnam, kas *in utero* bijis pakļauts nukleoz(t)īdu analogu iedarbībai un kam novēro smagas un nezināmas etioloģijas klīniskās atrades, īpaši neiroloģiskās atrades. Šīs atrades neietekmē esošās nacionālās rekomendācijas par antiretrovīrusu terapijas lietošanu grūtniecēm, lai novērstu HIV vertikālo transmisiju.

Imūnsistēmas reaktivācijas sindroms

HIV inficētiem pacientiem, kuriem, uzsākot CART, ir smags imūndeficīts, var parādīties iekaisuma reakcija uz asimptomātiskiem vai esošiem oportūnistiskajiem patogēnajiem mikroorganismiem. Iekaisuma reakcija var novest pie smaga klīniskā stāvokļa vai paasināt simptomu izpausmes. Parasti šādas reakcijas ir novērotas dažu pirmo nedēļu vai mēnešu laikā pēc CART uzsākšanas. Nozīmīgākie šādu reakciju piemēri ir citomegalovīrusu izraisīts tīklenes iekaisums, ģeneralizētas un/vai vietējas mikobakteriālas infekcijas un *Pneumocystis jirovecii* pneimonija. Visas iekaisuma reakciju pazīmes ir jāizvērtē, un nepieciešamības gadījumā jāordinē ārstēšana.

Ir saņemti ziņojumi par autoimūniem traucējumiem (tādiem kā *Graves* slimība un autoimūns hepatīts), kas notiek imūnsistēmas reaktivācijas apstākļos; tomēr laiks līdz to rašanās sākumam ir mainīgāks un šie notikumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas.

Osteonekroze

Tiek ziņots par osteonekrozes gadījumiem, īpaši pacientiem ar progresējošu HIV-slimību un/vai pacientiem, kuri ilgstoši saņēmuši CART, lai gan tiek uzskatīts, ka etioloģiju nosaka vairāki faktori (tai skaitā kortikosteroīdu lietošana, alkohola lietošana, smaga imūnsupresija, palielināts ķermeņa masas indekss). Ja rodas locītavu smeldze un sāpes, locītavu stīvums vai kļūst apgrūtinātas kustības, pacientam jāiesaka konsultēties ar ārstu.

Vecāka gadagājuma cilvēki

Eviplera nav pētīts pacientiem, kuri vecāki par 65 gadiem. Vecāka gadagājuma pacientiem biežāk varētu būt pavājināta nieru darbība, tāpēc jāievēro piesardzība, ārstējot vecāka gadagājuma pacientus ar Eviplera (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Grūtniecība

Lietojot 25 mg rilpivirīna vienu reizi dienā grūtniecības laikā, konstatēta vājāka rilpivirīna iedarbība. III fāzes pētījumos (C209 un C215) vājāka rilpivirīna iedarbība, līdzīga kā grūtniecības laikā novērotā, bija saistīta ar palielinātu virusoloģiskās ārstēšanas neveiksmes risku, tāpēc rūpīgi jākontrolē vīrusu slodze (skatīt 4.6., 5.1. un 5.2. apakšpunktu). Alternatīva iespēja ir terapijas nomaiņa uz citu pretretrovīrusu terapijas shēmu.

Palīgvielas

Eviplera satur laktozes monohidrātu. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes galaktozes malabsorbciju.

Eviplera satur krāsvielu ar nosaukumu „saulrieta dzeltenā” alumīnija laka (E110), kas var izraisīt alerģiskas reakcijas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Tā kā Eviplera satur emtricitabīnu, rilpivirīna hidrochlorīdu un tenofovīra disoproksilu, jebkura mijiedarbība, ko novēro ar katru aktīvo vielu atsevišķi, var būt arī Eviplera lietošanas laikā. Mijiedarbības pētījumi ar šīm aktīvajām vielām veikti tikai pieaugušajiem.

Rilpivirīns primāri metabolizējas CYP3A sistēmā. Zāles, kas inducē vai inhibē CYP3A, var ietekmēt rilpivirīna klīrensu (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Vienlaicīga lietošana kontraindicēta

Novērots, ka Eviplera vienlaicīga lietošana ar zālēm, kas inducē CYP3A sistēmu, izraisa rilpivirīna koncentrācijas samazināšanos plazmā, un tādēļ var zūst Eviplera terapeitiskais efekts (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Novērots, ka Eviplera vienlaicīga lietošana ar protona sūkņu inhibitoriem izraisa rilpivirīna koncentrācijas samazināšanos plazmā (jo ir palielināts pH līmenis kuņģī), un tādējādi var zūst Eviplera terapeitiskais efekts (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Vienlaicīga lietošana nav ieteicama

Eviplera nedrīkst lietot vienlaicīgi ar citām zālēm, kas satur emtricitabīnu, tenofovīra disoproksilu vai tenofovīra alafenamīdu. Eviplera nedrīkst lietot vienlaicīgi ar rilpivirīna hidrochlorīdu, izņemot, ja tas nepieciešams devas pielāgošanai ar rifabutīnu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Līdzību dēļ ar emtricitabīnu Eviplera nedrīkst lietot vienlaicīgi ar citiem citidīna analogiem, tādiem kā lamivudīnu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Eviplera nedrīkst lietot vienlaicīgi ar adefovīra dipivoksilu.

Didanozīns

Eviplera un didanozīna vienlaicīga lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu un 1. tabulu).

Zāles, kas tiek izvadītas caur nierēm

Tā kā emtricitabīns un tenofovīrs tiek izvadīti galvenokārt caur nierēm, Eviplera vienlaicīga lietošana ar zālēm, kas samazina nieru darbību vai kavē aktīvo tubulāro sekrēciju (piemēram, cidofovīrs), var paaugstināt emtricitabīna, tenofovīra un/vai vienlaicīgi ievadīto zāļu koncentrāciju serumā.

No Eviplera lietošanas vajadzētu izvairīties, ja vienlaicīgi vai nesen lietotas nefrotoksiskas zāles. Uzskaitītas dažas no tām, bet ne visas: aminoglikozīdi, amfotericīns B, foskarnets, ganciklovīrs, pentamidīns, vankomicīns, cidofovīrs vai interleikīns-2 (arī pazīstams ar nosaukumu „aldesleikīns”).

Citi NNRTI

Nav ieteicams lietot Eviplera vienlaicīgi ar citiem NNRTI.

Vienlaicīga lietošana, ievērojot piesardzību

Citohroma P450 enzīmu inhibitori

Novērots, ka Eviplera lietošana vienlaicīgi ar zālēm, kas inhibē CYP3A enzīmu aktivitāti, paaugstina rilpivirīna koncentrāciju plazmā.

Zāles, kas pagarina QT intervālu

Eviplera jālieto ar piesardzību kopā ar zālēm, kas var izraisīt *Torsade de Pointes* aritmiju. Pieejama ierobežota informācija par rilpivirīna iespējamo farmakodinamisko iedarbību ar zālēm, kas pagarina QTc intervālu elektrokardiogrammā. Pētījumā ar veselīgiem pacientiem rilpivirīna supratērapētiskās devas (75 mg reizi dienā un 300 mg reizi dienā) pagarināja QTc intervālu EKG (skatīt 5.1. apakšpunktu).

P-glikoproteīna substrāti

Rilpivirīns inhibē P-glikoproteīnu (P-gp) *in vitro* (IK₅₀ ir 9,2 μM). Klīniskā pētījumā rilpivirīns neatstāja būtisku ietekmi uz digoksīna farmakokinētiku. Tomēr nav pilnībā izslēdzams, ka rilpivirīns varētu palielināt citu zāļu iedarbību, ko transportē P-gp, kas ir jutīgākas pret intestinālo P-gp inhibējošo iedarbību (piemēram, dabigatrāna eteksilāts).

Rilpivirīns ir transportera MATE-2K inhibitors *in vitro* ar IK₅₀ <2,7 nM. Šīs atrades klīniskā nozīme šobrīd nav zināma.

Citas mijiedarbības

Mijiedarbība starp Eviplera vai tās atsevišķām sastāvdaļām un vienlaicīgi lietotām zālēm uzskaitītas zemāk 1. tabulā (darbības pastiprināšanās apzīmēta ar „↑”, samazināšanās ar „↓” un bez izmaiņām ar „↔”).

1. tabula. Eviplera vai tās atsevišķo sastāvdaļu un citu zāļu mijiedarbība

Zāles pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni. Vidējās AUC, C _{max} , C _{min} izmaiņas procentos	Ieteikumi lietošanai kopā ar Eviplera
PRETINFEKCIJAS LĪDZEKĻI		
Pretretrovīrusu līdzekļi		
Nukleozīdu vai nukleotīdu reversās transkriptāzes inhibitori (NRTI/N[t]RTI)		
Didanozīns/emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	Vienlaicīga Eviplera un didanozīna lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu). Didanozīna sistēmiskās iedarbības pastiprināšanās var palielināt didanozīna izraisīto nevēlamo blakusparādību risku. Reti ziņots par pankreatītu un laktātacidozi, dažreiz ar letālu iznākumu. Tenofovīra disoprosila vienlaicīga lietošana ar didanozīnu 400 mg/dienā devā ir saistīta ar nozīmīgu CD4+ šūnu skaita samazināšanos, iespējamās sakarā ar intracelulāru mijiedarbību, kuras dēļ paaugstinās fosforilētais (t.i., aktīvais) didanozīns. Vienlaicīga samazinātas didanozīna 250 mg devas lietošana ar tenofovīra disoprosilu ir saistīta ar ziņojumiem par augstu virusoloģiski neveiksmīgas terapijas rādītāju vairākās pārbaudītās kombinācijās, ko izmanto HIV-1 infekcijas ārstēšanai.
Didanozīns (400 mg reizi dienā)/rilpivirīns ¹	Didanozīns AUC: ↑ 12% C _{min} : NP C _{max} : ↔ Rilpivirīns: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
Didanozīns/tenofovīra disoprosils	Tenofovīra disoprosila un didanozīna vienlaicīga lietošana izraisa didanozīna sistēmiskās iedarbības pastiprināšanos par 40 - 60%.	

Zāles pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni. Videjās AUC, C _{max} , C _{min} izmaiņas procentos	Ieteikumi lietošanai kopā ar Eviplera
Proteāzes inhibitori (PI) papildināti (kombinācijā ar ritonavīru mazās devās)		
Atazanavīrs/ritonavīrs/emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	Eviplera lietošana vienlaicīgi ar PI, kas papildināti ar ritonavīru, veicina rilpivirīna koncentrācijas paaugstināšanos plazmā (CYP3A enzīmu inhibīcija). Devu pielāgošana nav nepieciešama.
Atazanavīrs/ritonavīrs/rilpivirīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Atazanavīrs (300 mg reizi dienā)/ritonavīrs (100 mg reizi dienā)/tenofovīra disopoksils (245 mg reizi dienā)	Atazanavīrs: AUC: ↓ 25% C _{max} : ↓ 28% C _{min} : ↓ 26% Tenofovīrs AUC: ↑ 37% C _{max} : ↑ 34% C _{min} : ↑ 29%	
Darunavīrs/ritonavīrs/emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Darunavīrs (800 mg vienreiz dienā)/ritonavīrs (100 mg vienreiz dienā)/rilpivirīns ¹	Darunavīrs: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 11% C _{max} : ↔ Rilpivirīns: AUC: ↑ 130% C _{min} : ↑ 178% C _{max} : ↑ 79%	
Darunavīrs (300 mg reizi dienā)/Ritonavīrs (100 mg reizi dienā)/Tenofovīra disopoksils (245 mg reizi dienā)	Darunavīrs AUC: ↔ C _{min} : ↔ Tenofovīrs: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	
Lopinavīrs/ritonavīrs/emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Lopinavīrs (400 mg divreiz dienā)/ritonavīrs (100 mg divreiz dienā)/rilpivirīns ¹ (mīkstā kapsula)	Lopinavīrs: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 11% C _{max} : ↔ Rilpivirīns: AUC: ↑ 52% C _{min} : ↑ 74% C _{max} : ↑ 29%	
Lopinavīrs (400 mg divreiz dienā)/ritonavīrs (100 mg divreiz dienā)/tenofovīra disopoksils (245 mg reizi dienā)	Lopinavīrs/ritonavīrs: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovīrs: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51%	
CCR5 antagonisti		
Maraviroks/emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	Klīniski nozīmīga zāļu mijiedarbība nav paredzama. Devu pielāgošana nav nepieciešama.
Maraviroks/rilpivirīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Maraviroks (300 mg divreiz dienā)/tenofovīra disopoksils (245 mg reizi dienā)	AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovīra koncentrācijas nav noteiktas, iedarbība nav paredzama.	

Zāles pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni. Vidējās AUC, C _{max} , C _{min} izmaiņas procentos	Ieteikumi lietošanai kopā ar Eviplera
Integrāzes ķēdes pārvietošanas inhibitori		
Raltegravīrs/emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	Klīniski nozīmīga zāļu mijiedarbība nav paredzama. Devu pielāgošana nav nepieciešama.
Raltegravīrs/rilpivirīns	Raltegravīrs: AUC: ↑ 9% C _{min} : ↑ 27% C _{max} : ↑ 10% Rilpivirīns: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
Raltegravīrs (400 mg divreiz dienā)/tenofovīra disoproksils	Raltegravīrs: AUC: ↑ 49% C _{12h} : ↑ 3% C _{max} : ↑ 64% (mijiedarbības mehānisms nav zināms) Tenofovīrs: AUC: ↓ 10% C _{12h} : ↓ 13% C _{max} : ↓ 23%	
Citi pretretrovīrusu līdzekļi		
Ledipasvīrs/sofosbuvīrs (90 mg/400 mg reizi dienā)/emtricitabīns/rilpivirīns/tenofovīra disoproksils (200 mg/25 mg/245 mg reizi dienā)	Ledispavīrs: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Sofosbuvīrs: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ⁴ : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabīns: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Rilpivirīns: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovīrs: AUC: ↑ 40% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 91%	Devu pielāgošana nav ieteicama. Tenofovīra iedarbības pastiprināšanās varētu izraisīt ar tenofovīra disoproksilu saistītas nevēlamas blakusparādības, tostarp nieru darbības traucējumus. Stingri jākontrolē nieru darbība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Zāles pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni. Vidējās AUC, C _{max} , C _{min} izmaiņas procentos	Ieteikumi lietošanai kopā ar Eviplera
Sofosbuvīrs/velpatasvīrs (400 mg/100 mg reizi dienā)/ emtricitabīns/rilpivirīns/tenofovīra disoproksils (200 mg/25 mg/245 mg reizi dienā)	Sofosbuvīrs: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ⁴ : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Velpatasvīrs: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabīns: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Rilpivirīns: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovīrs: AUC: ↑ 40% C _{max} : ↑ 44% C _{min} : ↑ 84%	Devu pielāgošana nav ieteicama. Tenofovīra iedarbības pastiprināšanās varētu izraisīt ar tenofovīra disoproksilu saistītas nevēlamas blakusparādības, tostarp nieru darbības traucējumus. Stingri jākontrolē nieru darbība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Zāles pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni. Vidējās AUC, C _{max} , C _{min} izmaiņas procentos	Ieteikumi lietošanai kopā ar Eviplera
<p>Sofosbuvīrs/velpatasvīrs voksilaprevīrs (400 mg/100 mg 100 mg + 100 mg reizi dienā)⁵/ rilpivirīns/emtricitabīns (25 mg/200 mg once daily)⁶</p>	<p>Mijiedarbība ar Eviplera nav pētīta.</p> <p><i>Paredzams:</i> Sofosbuvīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007⁴: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Voksilaprevīrs AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivirīns: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Emtricitabīns: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovīrs: AUC: ↑ C_{max}: ↑ C_{min}: ↑</p>	<p>Devu pielāgošana nav nepieciešama. Tenofovīra iedarbības pastiprināšanās varētu izraisīt ar tenofovīra disoprosilu saistītas nevēlamas blakusparādības, tostarp nieru darbības traucējumus. Stingri jākontrolē nieru darbība (skatīt 4.4. apakšpunktu).</p>

Zāles pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni. Videjās AUC, C _{max} , C _{min} izmaiņas procentos	Ieteikumi lietošanai kopā ar Eviplera
Sofosbuvīrs/emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	Devu pielāgošana nav nepieciešama.
Sofosbuvīrs (400 mg reizi dienā)/rilpivirīns (25 mg reizi dienā)	Sofosbuvīrs: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 21% GS-331007 ⁴ : AUC: ↔ C _{max} : ↔ Rilpivirīns: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	
Sofosbuvīrs/tenofovīra disoproksils	Mijiedarbība nav pētīta.	
Ribavirīns/tenofovīra disoproksils	Ribavirīns: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : NP	Devu pielāgošana nav nepieciešama.
Herpesvīrusu pretretrovīrusu līdzekļi		
Famciklovīrs/emtricitabīns	Famciklovīrs: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : NP Emtricitabīns: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : NP	Devu pielāgošana nav nepieciešama.
Pretsēnīšu līdzekļi		
Ketokonazols/emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	Eviplera vienlaicīga lietošana ar azola grupas pretvēža līdzekļiem var izraisīt rilpivirīna koncentrācijas pieaugumu plazmā (CYP3A enzīmu inhibīcija).
Ketokonazols (400 mg reizi dienā)/rilpivirīns ¹	Ketokonazols: AUC: ↓ 24% C _{min} : ↓ 66% C _{max} : ↔	
Flukonazols ² Itrakonazols ² Posakonazols ² Vorikonazols ²	Rilpivirīns: AUC: ↑ 49% C _{min} : ↑ 76% C _{max} : ↑ 30%	Devas pielāgošana 25 mg rilpivirīna devai nav nepieciešama.
Ketokonazols/tenofovīra disoproksils	Mijiedarbība nav pētīta.	

Zāles pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni. Vidējās AUC, C _{max} , C _{min} izmaiņas procentos	Ieteikumi lietošanai kopā ar Eviplera
Antimikobakteriāli līdzekļi		
Rifabutinā/emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	Šāda kombinācija iespējams, varētu ievērojami mazināt rilpivirīna koncentrāciju plazmā (CYP3A enzīmu indukcija). Kad Eviplera lieto vienlaicīgi ar rifabutinā, ieteicama papildu 25 mg rilpivirīna tablete dienā, kas jālieto vienlaicīgi ar Eviplera, visu rifabutinā vienlaicīgās lietošanas laiku.
Rifabutinā (300 mg reizi dienā)/rilpivirīns ³	Rifabutinā: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ 25-O-dezacetil-rifabutinā: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
Rifabutinā (300 mg reizi dienā)/rilpivirīns (25 mg reizi dienā)	Rilpivirīns: AUC: ↓ 42% C _{min} : ↓ 48% C _{max} : ↓ 31%	
Rifabutinā (300 mg reizi dienā)/rilpivirīns (50 mg reizi dienā)	Rilpivirīns: AUC: ↑ 16%* C _{min} : ↔* C _{max} : ↑ 43%* *salīdzinot ar 25 mg rilpivirīnu vienu pašu reizi dienā	
Rifabutinā/tenofovīra disoproksils	Mijiedarbība nav pētīta.	Eviplera nedrīkst lietot kopā ar rifampicīnu, jo šāda kombinācija, iespējams, varētu ievērojami mazināt rifampicīna koncentrāciju plazmā (CYP3A enzīmu indukcija). Šīs mijiedarbības rezultātā var zūst Eviplera terapeitiskais efekts (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Rifampicīns/emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Rifampicīns (600 mg reizi dienā)/rilpivirīns ¹	Rifampicīns: AUC: ↔ C _{min} : NP C _{max} : ↔ 25-dezacetil-rifampicīns: AUC: ↓ 9% C _{min} : NP C _{max} : ↔ Rilpivirīns: AUC: ↓ 80% C _{min} : ↓ 89% C _{max} : ↓ 69%	
Rifampicīns (600 mg reizi dienā)/tenofovīra disoproksils (245 mg reizi dienā)	Rifampicīns: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovīrs: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Rifapentīns ²	Mijiedarbība nevienai no Eviplera sastāvdaļām nav pētīta.	Eviplera nedrīkst lietot kopā ar rifapentīnu, jo šāda kombinācija, iespējams, varētu ievērojami mazināt rifampicīna koncentrāciju plazmā (CYP3A enzīmu indukcija). Šīs mijiedarbības rezultātā var zūst Eviplera terapeitiskais efekts (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Zāles pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni. Videjās AUC, C _{max} , C _{min} izmaiņas procentos	Ieteikumi lietošanai kopā ar Eviplera
Makrolīdu grupas antibakteriālie līdzekļi		
Klaritromicīns Eritromicīns	Mijiedarbība nevienai no Eviplera sastāvdaļām nav pētīta.	Eviplera kombinācijā ar šiem makrolīdu grupas antibakteriālajiem līdzekļiem var palielināt rilpivirīna koncentrāciju plazmā (CYP3A enzīmu inhibīcija). Ja iespējams, jāapsver alternatīvu zāļu, piemēram, azitromicīna lietošanu.
ANTIKONVULSANTI		
Karbamazepīns Okskarbazepīns Fenobarbitāls Fenitoīns	Mijiedarbība nevienai no Eviplera sastāvdaļām nav pētīta.	Eviplera nedrīkst lietot kopā ar antikonvulsantiem, jo šāda kombinācija var ievērojami mazināt rilpivirīna koncentrāciju plazmā (CYP3A enzīmu indukcija). Šīs mijiedarbības rezultātā var zust Eviplera terapeitiskais efekts (skatīt 4.3. apakšpunktu).
GLIKOKORTIKOĪDI		
Deksametazons (sistēmiski, izņemot kā vienu devu)	Mijiedarbība Eviplera sastāvdaļām nav pētīta.	Eviplera nevajadzētu lietot kopā ar sistēmisku deksametonu (izņemot kā vienu devu), jo šāda kombinācija var ievērojami mazināt devas atkarīgu rilpivirīna koncentrāciju plazmā (CYP3A enzīmu indukcija). Šīs mijiedarbības rezultātā var zust Eviplera terapeitiskais efekts (skatīt 4.3. apakšpunktu). Jāapsver alternatīvas, īpaši ja zāles nepieciešams lietot ilgtermiņā.
PROTONA SŪKŅU INHIBITORI		
Omeprazols/emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	Eviplera nedrīkst lietot kopā ar protona sūkņu inhibitoriem, jo šāda kombinācija, iespējams, varētu ievērojami mazināt rilpivirīna koncentrāciju plazmā (samazināta uzsūkšanās, kuņģa pH palielināšanās). Šīs mijiedarbības rezultātā var zust Eviplera terapeitiskais efekts (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Omeprazols (20 mg reizi dienā)/rilpivirīns ¹	Omeprazols: AUC: ↓ 14% C _{min} : NP C _{max} : ↓ 14%	
Lansoprazols ² Rabeprazols ² Pantoprazols ² Esomeprazols ²	Rilpivirīns: AUC: ↓ 40% C _{min} : ↓ 33% C _{max} : ↓ 40%	
Omeprazols/tenofovīra disoproksils	Mijiedarbība nav pētīta.	

Zāles pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni. Vidējās AUC, C _{max} , C _{min} izmaiņas procentos	Ieteikumi lietošanai kopā ar Eviplera
H₂-RECEPTORA ANTAGONISTI		
Famotidīns/emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	Jāievēro īpaša piesardzība, lietojot Eviplera kombinācijā ar H ₂ -receptora antagonistiem, jo iespējama ievērojama rilpivirīna koncentrācijas samazināšanās plazmā (samazināta uzsūkšanās, kuņģa pH palielināšanās). Izmantojami tikai tie H ₂ -receptora antagonisti, kurus var lietot reizi dienā. Nepieciešams strikts H ₂ -receptora antagonistu dozēšanas režīms, ievērojot zāļu uzņemšanā vismaz 12 stundu intervālu pirms vai vismaz 4 stundu intervālu pēc Eviplera lietošanas.
Famotidīns (40 mg vienā devā jālieto 12 stundas pirms rilpivirīna)/ rilpivirīns ¹	Rilpivirīns: AUC: ↓ 9% C _{min} : NP C _{max} : ↔	
Cimetidīns ² Nizatidīns ² Ranitidīns ²		
Famotidīns (40 mg vienā devā jālieto 2 stundas pirms rilpivirīna)/ rilpivirīns ¹	Rilpivirīns: AUC: ↓ 76% C _{min} : NP C _{max} : ↓ 85%	
Famotidīns (40 mg vienā devā jālieto 4 stundas pirms rilpivirīna)/ rilpivirīns ¹	Rilpivirīns: AUC: ↑ 13% C _{min} : NP C _{max} : ↑ 21%	
Famotidīns/tenofovīra disoproksils	Mijiedarbība nav pētīta.	
ANTACĪDI		
Antacīdi (piem., alumīnija vai magnija hidroksīds, kalcija karbonāts)	Mijiedarbība nevienai no Eviplera sastāvdaļām nav pētīta.	Jāievēro piesardzība, lietojot Eviplera kombinācijā ar antacīdiem, jo iespējama ievērojama rilpivirīna koncentrācijas samazināšanās plazmā (samazināta uzsūkšanās, kuņģa pH palielināšanās). Antacīdi jālieto vismaz 2 stundas pirms vai vismaz 4 stundas pēc Eviplera.
NARKOTISKIE ANALGĒTIKI		
Metadons/emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	Devu pielāgošana nav nepieciešama, uzsākot vienlaicīgu Eviplera lietošanu ar metadonu. Tomēr ieteicama klīniskā uzraudzība, jo dažiem pacientiem var būt nepieciešama metadona uzturošās terapijas pielāgošana.
Metadons (60–100 mg reizi dienā, individualizēta deva)/rilpivirīns	R(-) metadons: AUC: ↓ 16% C _{min} : ↓ 22% C _{max} : ↓ 14% Rilpivirīns: AUC: ↔* C _{min} : ↔* C _{max} : ↔* *balsīts uz vēsturisko kontroli	
Metadons/tenofovīra disoproksils	Metadons: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Tenofovīrs: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	

Zāles pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni. Vidējās AUC, C _{max} , C _{min} izmaiņas procentos	Ieteikumi lietošanai kopā ar Eviplera
PRETSĀPJU LĪDZEKĻI		
Paracetamols/emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	Devu pielāgošana nav nepieciešama.
Paracetamols (500 mg viena deva)/rilpivirīns ¹	Paracetamols: AUC: ↔ C _{min} : NP C _{max} : ↔ Rilpivirīns: AUC: ↔ C _{min} : ↑ 26% C _{max} : ↔	
Paracetamols/tenofovīra disoproksils	Mijiedarbība nav pētīta.	
PERORĀLIE KONTRACEPCIJAS LĪDZEKĻI		
Etinilestradiols/noretindrons/emtricitabīnu	Mijiedarbība nav pētīta.	Devu pielāgošana nav nepieciešama.
Etinilestradiols (0,035 mg reizi dienā)/rilpivirīns	Etinilestradiols: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↑ 17%	
Noretindrons (1 mg reizi dienā)/rilpivirīns	Noretindrons: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Rilpivirīns: AUC: ↔* C _{min} : ↔* C _{max} : ↔* *balsīts uz vēsturisko kontroli	
Etinilestradiols/noretindrons/tenofovīra disoproksils	Etinilestradiols: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovīrs: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Norgestimāts/etinilestradiols/tenofovīra disoproksils	Norgestimāts: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : NP Etinilestradiols: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Devu pielāgošana nav nepieciešama.
ANTIARITMISKIE LĪDZEKĻI		
Digoksīns/emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	Devu pielāgošana nav nepieciešama.
Digoksīns/rilpivirīns	Digoksīns: AUC: ↔ C _{min} : NP C _{max} : ↔	
Digoksīns/tenofovīra disoproksils	Mijiedarbība nav pētīta.	

Zāles pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni. Videjās AUC, C _{max} , C _{min} izmaiņas procentos	Ieteikumi lietošanai kopā ar Eviplera
ANTIKOAGULANTI		
Dabigatrāna eteksilāts	Mijiedarbība nevienai no Eviplera sastāvdaļām nav pētīta.	Nav izslēdzams dabigatrāna koncentrācijas paaugstināšanās plazmā risks (intestinālā P-gp inhibīcija). Lietojot Eviplera kombinācijā ar dabigatrāna eteksilātu, jāievēro piesardzība.
IMŪNSUPRESANTI		
Takrolīms/tenofovīra disoproksils/emtricitabīns	Takrolīms: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : NP Emtricitabīns: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : NP Tenofovīrs: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : NP	Devu pielāgošana nav nepieciešama.
PRETDIABĒTA LĪDZEKĻI		
Metformīns/emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	Devu pielāgošana nav nepieciešama.
Metformīns (850 mg viena deva)/rilpivirīns	Metformīns: AUC: ↔ C _{min} : NP C _{max} : ↔	
Metformīns/tenofovīra disoproksils	Mijiedarbība nav pētīta.	
AUGU IZCELSMES LĪDZEKĻI		
Divšķautņu asinszāle (<i>Hypericum perforatum</i>)	Mijiedarbība nevienai no Eviplera sastāvdaļām nav pētīta.	Eviplera nedrīkst lietot kopā ar līdzekļiem, kas satur divšķautņu asinszāli, jo šāda kombinācija var ievērojami mazināt rilpivirīna koncentrāciju plazmā. Rezultātā var mazināties Eviplera terapeitiskais efekts (skatīt 4.3. apakšpunktu).
HMG CO-A REDUKTĀZES INHIBITORI		
Atorvastatīns/emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	Devu pielāgošana nav nepieciešama.
Atorvastatīns (40 mg reizi dienā)/rilpivirīns ¹	Atorvastatīns: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 15% C _{max} : ↑ 35% Rilpivirīns: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↓ 9%	
Atorvastatīns/tenofovīra disoproksils	Mijiedarbība nav pētīta.	

Zāles pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni. Vidējās AUC, C _{max} , C _{min} izmaiņas procentos	Ieteikumi lietošanai kopā ar Eviplera
FOSFODIESTERĀZES 5 (PDE-5) INHIBITORI		
Sildenafilis/emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	Devu pielāgošana nav nepieciešama.
Sildenafilis (50 mg viena deva)/rilpivirīns ¹	Sildenafilis: AUC: ↔ C _{min} : NP C _{max} : ↔ Rilpivirīns: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
Vardenafilis ² Tadalafilis ²	C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
Sildenafilis/tenofovīra disopoksils	Mijiedarbība nav pētīta.	

NP = nav piemērojams

- 1 Šajā mijiedarbības pētījumā izmantota lielāka rilpivirīna hidrohlorīda deva nekā ieteicamā, jo tika pētīta maksimālā ietekme uz vienlaicīgi lietoto zāļu mijiedarbību. Dozēšanas ieteikumi ir piemērojami ieteicamajai rilpivirīna devai — 25 mg reizi dienā.
- 2 Šīs zāles ir vienā grupā, un tām ir līdzīga iespējamā mijiedarbība.
- 3 Šajā mijiedarbības pētījumā izmantota lielāka rilpivirīna hidrohlorīda deva nekā ieteicamā, jo tika pētīta maksimālā ietekme uz vienlaicīgi lietoto zāļu mijiedarbību.
- 4 Sofosbuvīra galvenais cirkulējošais metabolīts.
- 5 Pētījums veikts ar papildu voksilaprevīru 100 mg, lai sasniegtu voksilaprevīra iedarbību, kas paredzama hepatīta C vīrusa (HCV) inficētiem pacientiem.
- 6 Pētījums veikts ar emtricitabīna/rilpivirīna/tenofovīra alafenamīda fiksētu devu kombinācijas tableti.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietēm reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Eviplera lietošanas laikā jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Grūtniecība

Nav atbilstošu un labi kontrolētu pētījumu par Eviplera vai tās sastāvdaļu lietošanu grūtniecēm. Dati par vidēju skaitu (no 300-1000 grūtniecības iznākumu) sieviešu grūtniecības laikā neuzrāda rilpivirīna radītas malformācijas vai toksisku ietekmi uz augli/jaundzimušo (skatīt 4.4., 5.1. un 5.2. apakšpunktu). Grūtniecības laikā konstatēta vājāka rilpivirīna iedarbība, tāpēc rūpīgi jākontrolē vīrusu slodze. Dati par lielu skaitu (vairāk nekā 1000 grūtniecības iznākumu) sieviešu grūtniecības laikā neuzrāda ne emtricitabīna un tenofovīra disopoksila radītas malformācijas, ne toksisku ietekmi uz augli/jaundzimušo.

Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda Eviplera sastāvdaļu tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistītu ar reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Ja nepieciešams, var apsvērt Eviplera lietošanu grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Emtricitabīns un tenofovīra disopoksils izdalās cilvēka pienā. Nav zināms, vai rilpivirīns izdalās cilvēka pienā. Rilpivirīns izdalās žurku mātišu pienā.

Informācija par Eviplera ietekmi uz jaundzimušajiem/zīdaiņiem nav pietiekama.

Tā kā zīdaiņiem, kuri tiek baroti ar krūti, ir iespējamās nevēlamās blakusparādības, sievietes jābrīdina nebarot bērnu ar krūti, ja tās saņem Eviplera.

Lai izvairītos no HIV pārnesanas zīdaiņiem, sievietēm ar HIV nav ieteicams barot zīdaiņus ar krūti.

Fertilitāte

Nav pieejami dati par Eviplera iedarbību uz fertilitāti cilvēkiem. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda kaitīgu emtricitabīna, rilpivirīna hidrohlorīda vai tenofovīra disoproksila ietekmi uz fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Eviplera neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr pacienti jāinformē, ka ārstēšanas laikā ar Eviplera sastāvdaļām ziņots par nogurumu, reiboni, miegainību (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tas ir jāņem vērā, novērtējot pacienta spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Emtricitabīna, rilpivirīna un tenofovīra disoproksila kombinācija tika pētīta kā zāļu sastāvdaļa iepriekš neārstētiem pacientiem (III fāzes pētījumi C209 un C215). Vienas tabletes lietošanas režīmā (*STR – single-tablet regimen*) Eviplera tika pētīts pacientiem ar vīrusu supresiju, kuri iepriekš lietoja ar ritonavīru papildināta PI (III fāzes pētījums GS-US-264-0106) vai efivarenza/emtricitabīna/tenofovīra disoproksila (IIb fāzes pētījums GS-US-264-0111) režīmu. Iepriekš neārstētiem pacientiem visbiežāk ziņotās blakusparādības, kas tika atzītas par iespējami vai varbūtēji saistītām ar rilpivirīna hidrohlorīda un emtricitabīna/tenofovīra disoproksila lietošanu, bija slikta dūša (9%), reibonis (8%), neparasti sapņi (8%), galvassāpes (6%), caureja (5%) un bezmiegs (5%) (apkopojot rezultātus no III fāzes klīniskajiem pētījumiem C209 un C215, skatīt 5.1. apakšpunktu). Visbiežāk ziņotās blakusparādības, kas tika atzītas par iespējami vai varbūtēji saistītām ar Eviplera lietošanu, pacientiem ar vīrusu supresiju, kuri sāka lietot Eviplera, bija nogurums (3%), caureja (3%), slikta dūša (2%) un bezmiegs (2%) (48. nedēļas dati no III fāzes pētījuma GS-US-264-0106). Emtricitabīna un tenofovīra disoproksila drošuma profils šajos pētījumos saskanēja ar drošuma profilu šo vielu agrākiem pētījumiem, lietojot katru līdzekli ar citām pretretrovīrusu vielām.

Retos gadījumos pacientiem, kuri tika ārstēti ar tenofovīra disoproksilu, tika ziņots par nieru darbības traucējumiem, nieru mazspēju un retākiem proksimālās nieru tubulopātijas notikumiem (tostarp Fankoni sindromu), kas reizēm izraisa kaulu bojājumus (reti veicinot lūzumus). Pacientiem, kuri lieto Eviplera, ieteicama nieru darbības kontrole (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Eviplera terapijas pārtraukšana pacientiem, kuri vienlaikus inficēti ar HIV un HBV, var būt saistīta ar smagu, akūtu hepatīta paasinājumu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Blakusparādību apkopojums tabulas veidā

Tālāk minētās blakusparādības ar vismaz iespējamu saistību ar Eviplera sastāvdaļu lietošanu, kas novērotas klīniskā pētījumā, un pāreģistrācijas pieredzi, ir sakārtotas tālāk 2. tabulā pēc ķermeņa orgānu grupu sistēmu klasifikācijas un pēc sastopamības biežuma. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā. Biežums definēts kā ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$) vai reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$).

2. tabula. Eviplera izraisīto blakusparādību apkopojums tabulas veidā, pamatojoties uz klīnisko pētījumu un pēcreģistrācijas pieredzi par Eviplera un tās atsevišķām sastāvdaļām

Sastopamības biežums	Blakusparādība
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>	
Bieži:	neitropēnija ¹ , pazemināts balto asins šūnu skaits ² , pazemināts hemoglobīna līmenis ² , pazemināts trombocītu skaits ²
Retāk:	anēmija ^{1, 4}
<i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>	
Bieži:	alerģiska reakcija ¹
Retāk:	imūnās reaktivācijas sindroms
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>	
Ļoti bieži:	paaugstināts kopējā holesterīna līmenis (tukšā dūšā) ² , paaugstināts zema blīvuma holesterīna līmenis (tukšā dūšā) ² , hipofosfatēmija ^{3, 5}
Bieži:	hipertrigliceridēmija ^{1, 2} , hiperglikēmija ¹ , samazināta apetīte ²
Retāk:	hipokaliēmija ^{3, 5}
Reti:	laktāciidoze ³
<i>Psihiskie traucējumi</i>	
Ļoti bieži:	bezmiegs ^{1, 2}
Bieži:	depresija ² , nomākts garastāvoklis ² , miega traucējumi ² , neparasti sapņi ^{1, 2}
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>	
Ļoti bieži:	galvassāpes ^{1, 2, 3} , reibonis ^{1, 2, 3}
Bieži:	miegainība ²
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>	
Ļoti bieži:	paaugstināts aizkuņģa dziedzera amilāzes līmenis ² , vemšana ^{1, 2, 3} , caureja ^{1, 3} , slikta dūša ^{1, 2, 3}
Bieži:	paaugstināts amilāzes, tostarp aizkuņģa dziedzera amilāzes līmenis ¹ , paaugstināts lipāzes līmenis serumā ^{1, 2} , sāpes vēderā ^{1, 2, 3} , diskomforta sajūta vēderā ² , vēdera uzpūšanās ³ , dispepsija ¹ , meteorisms ³ , sausa mute ²
Retāk:	pankreatīts ³
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</i>	
Ļoti bieži:	paaugstināts transamināžu līmenis (AsAT un/vai AlAT) ^{1, 2, 3}
Bieži:	paaugstināts bilirubīna līmenis ^{1, 2}
Reti:	hepatīts ³ , aknu steatoze ³
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>	
Ļoti bieži:	izsitumi ^{1, 2, 3}
Bieži:	vezikulobullozi izsitumi ¹ , pustulozi izsitumi ¹ , nātrene ¹ , ādas krāsas pārmaiņas (pastiprināta pigmentācija) ^{1, 4} , makulopapulāri izsitumi ¹ , nieze ¹
Retāk:	angioedēma ^{1, 3, 6} , smagas ādas reakcijas ar sistēmiskiem simptomiem ⁷
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>	
Ļoti bieži:	paaugstināts kreatīnkināzes līmenis ¹
Retāk:	rabdomiolīze ^{3, 5} , muskuļu vājums ^{3, 5}
Reti:	osteomalācija (izpaužas kā kaulu sāpes, reti izraisot lūzumus) ^{3, 5, 8} , miopātija ^{3, 5}
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</i>	
Retāk:	proksimāla nieru tubulopātija, tostarp Fankoni sindroms ³ , paaugstināts kreatinīna līmenis ³ , proteinūrija ³
Reti:	nieru mazspēja (akūta un hroniska) ³ , akūta tubulāra nekroze ³ , nefrīts (ieskaitot akūtu intersticiālu nefrītu) ^{3, 8} , nefrogēns bezcukura diabēts ³
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>	
Ļoti bieži:	astēnija ^{1, 3}
Bieži:	sāpes ¹ , nogurums ²

1 Blakusparādība novērota emtricitabīnam.

2 Blakusparādība novērota rilpivirīna hidrohlorīdam.

3 Blakusparādība novērota tenofovīra disoproksilam.

4 Bieži novēroja anēmiju un ļoti bieži — ādas krāsas pārmaiņas (pastiprināta pigmentācija), kad emtricitabīns tika ordinēts pediatrijas pacientiem (skatīt Pediatriiskā populācija 4.8. apakšpunktā).

5 Šī blakusparādība var būt proksimālas nieru tubulopātijas sekas. Uzskata, ka tai nav cēloniskas saistības ar tenofovīra disoproksila lietošanu, ja neattīstās šī slimība.

6 Šī bija reti novērota blakusparādība tenofovīra disoproksilam. To kā blakusparādību novēroja arī emtricitabīnam pēcreģistrācijas novērošanas laikā, taču nenovēroja randomizētos kontrolētos emtricitabīna klīniskajos pētījumos pieaugušajiem vai pediatriiskajos HIV klīniskajos pētījumos. Sastopamības biežuma kategorija „retāk” tika iegūta,

- izmantojot statistiskos aprēķinus, kam par pamatu izmantots kopējais pacientu skaits, kuri tika pakļauti emtricitabīna iedarbībai šajos klīniskajos pētījumos (n = 1563).
- 7 Šo blakusparādību novēroja pēcreģistrācijas novērošanas laikā, lietojot Eviplera (fiksētu devu kombināciju), taču to nenovēroja randomizētos kontrolētos Eviplera klīniskajos pētījumos. Sastopamības biežuma kategorija tika iegūta, izmantojot statistiskos aprēķinus, kam par pamatu izmantots kopējais pacientu skaits, kuri tika pakļauti Eviplera vai visu tās sastāvdaļu iedarbībai randomizētos, kontrolētos klīniskajos pētījumos (n = 1261). Skatīt Atsevišķu blakusparādību apraksts 4.8. apakšpunktā.
 - 8 Šo blakusparādību novēroja pēcreģistrācijas novērošanas laikā, lietojot tenofovīra disoproksilu, taču to nenovēroja randomizētos kontrolētos tenofovīra disoproksila klīniskajos pētījumos vai paplašinātas pieejamības programmā. Sastopamības biežuma kategorija tika iegūta, izmantojot statistiskos aprēķinus, kam par pamatu izmantots kopējais pacientu skaits, kuri tika pakļauti tenofovīra disoproksila iedarbībai randomizētos, kontrolētos klīniskajos pētījumos un paplašinātas lietošanas programmā (n = 7319).

Novirzes laboratoriskajos izmeklējumos

Lipīdi

Apkopotos III fāzes pētījumos C209 un C215 ar iepriekš neārstētiem pacientiem 96. nedēļā rilpivirīna grupā vidējā novirze no bāzlīnijas kopējā holesterīna līmenim (tukšā dūšā) bija 5 mg/dl, augsta blīvuma lipoproteīnu holesterīnam (ABLH) (tukšā dūšā) 4 mg/dl, zema blīvuma lipoproteīnu holesterīnam (ZBLH) (tukšā dūšā) 1 mg/dl un triglicerīdu līmenim (tukšā dūšā) -7 mg/dl.

48. nedēļā III fāzes pētījumā GS-US-264-0106 pacientiem ar vīrusu supresiju, kuri sāka lietot Eviplera pēc režīma, kurā lietoja ar ritonavīru papildinātu PI, vidējā novirze no bāzlīnijas kopējā holesterīna līmenim (tukšā dūšā) bija -24 mg/dl, augsta blīvuma holesterīnam (tukšā dūšā) -2 mg/dl, zema blīvuma holesterīnam (tukšā dūšā) -16 mg/dl un triglicerīdu līmenim (tukšā dūšā) -64 mg/dl.

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Nieru darbības traucējumi

Tā kā Eviplera var izraisīt nieru bojājumus, ieteicama nieru darbības kontrole (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu *Drošuma profila kopsavilkums*). Proksimāla nieru tubulopātija parasti uzsūcās vai uzlabojās pēc tenofovīra disoproksila terapijas pārtraukšanas. Tomēr dažiem pacientiem CL_{kr} samazinājums pilnībā neuzsūcās, neraugoties uz tenofovīra disoproksila terapijas pārtraukšanu. Pacientiem ar nieru darbības traucējumu risku (piemēram, pacientiem ar sākotnējiem nieru darbības riska faktoriem, progresējošu HIV-slimību vai pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem nefrotoksiskas zāles) ir paaugstināts risks sasniegt tikai daļēju nieru darbības traucējumu uzlabošanu, neraugoties un tenofovīra disoproksila terapijas pārtraukšanu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Laktācidoze

Lietojo tenofovīra disoproksilu monoterapijā vai kombinācijā ar pretretrovīrusu zālēm, ir ziņots par laktācidozes gadījumiem. Pacientiem ar predisponējošiem faktoriem, piemēram, dekompensētu aknu slimību vai pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto zāles, par kurām zināms, ka tās izraisa laktācidozi, tenofovīra disoproksila terapijas laikā ir paaugstināts smagas laktācidozes risks, tai skaitā ar letālu iznākumu.

Vielmaiņas raksturlielumi

Pretretrovīrusu terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Imūnsistēmas reaktivācijas sindroms

HIV inficētiem pacientiem, kuriem, uzsākot CART ir smags imūndeficīts, var parādīties iekaisuma reakcija uz asimptomātiskiem vai esošiem oportūnistiskajiem patogēnajiem mikroorganismiem. Par autoimūniem traucējumiem (tādiem kā *Graves* slimība un autoimūns hepatīts) arī ir saņemti ziņojumi; tomēr laiks līdz to rašanās sākumam ir mainīgāks un šie notikumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Osteonekroze

Ziņots par osteonekrozes gadījumiem, īpaši pacientiem ar vispārzināmiem riska faktoriem, progresējošu HIV-slimību vai pakļautiem ilgstošai CART. Tās sastopamības biežums nav zināms (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Smagas ādas reakcijas

Eviplera pēcreģistrācijas pieredzē saņemti ziņojumi par smagām ādas reakcijām ar sistēmiskiem simptomiem, ieskaitot izsitumus kopā ar drudzi, čulgas, konjunktivītu, angioedēmu, paaugstinātus aknu darbības testu rādītājus un/vai eozinofīliju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Bērniem līdz 18 gadu vecumam nav pietiekami dati par drošumu. Šai populācijai Eviplera lietošana nav ieteicama (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Emtricitabīnu (vienu no Eviplera sastāvdaļām) lietojot pediatrijas pacientiem, papildus pieaugušajiem novērotajām blakusparādībām biežāk novēroja šādas blakusparādības: pediatrijas pacientiem anēmiju novēroja bieži (9,5%) un ādas krāsas pārmaiņas (pastiprinātu pigmentāciju) — ļoti bieži (31,8%) (skatīt Blakusparādību apkopojums tabulas veidā 4.8. apakšpunktā).

Citas īpašas pacientu grupas

Vecāka gadagājuma cilvēki

Eviplera nav pētīts pacientiem, kuri vecāki par 65 gadiem. Vecāka gadagājuma pacientiem biežāk varētu būt pavājināta nieru darbība, tāpēc jāievēro piesardzība, ārstējot vecāka gadagājuma pacientus ar Eviplera (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Tā kā tenofovīra disoproksils var izraisīt nieru toksicitāti, visiem pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, kuri ārstēšanā saņem Eviplera, ir ieteicama stingra nieru darbības kontrole (skatīt 4.2., 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pacienti ar vienlaikus HIV/HBV vai HCV infekciju

Emtricitabīna, rilpivirīna hidrohlorīda un tenofovīra disoproksila blakusparādību spektrs vienlaikus ar HIV/HBV vai HIV/HCV inficētiem pacientiem bija līdzīgs kā pacientiem tikai ar HIV infekciju bez vienlaikus infekcijas. Tomēr, kā paredzams šai pacientu grupai, AsAT un AlAT līmenis paaugstinājās daudz biežāk nekā vispārējā ar HIV inficēto cilvēku grupā.

Hepatīta paasināšanās pēc ārstēšanas pārtraukšanas

HIV inficētiem pacientiem ar vienlaikus HBV infekciju hepatīta klīniskie un laboratoriskie rādītāji atjaunojās pēc ārstēšanas pārtraukšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaklinformāciju**.

4.9. Pārdozēšana

Palielināts Eviplera un tās atsevišķo sastāvdaļu izraisītu blakusparādību risks varētu būt novērojams pārdozēšanas gadījumā.

Ja notiek pārdozēšana, jānovēro, vai pacientam nerodas toksicitātes pazīmes (skatīt 4.8. apakšpunktu), un nepieciešamības gadījumā jāveic standarta uzturoša ārstēšana, ieskaitot pacienta klīniskā statusa novērošanu un vitālo pazīmju un EKG (QT intervāla) novērošanu.

Nav noteikts specifisks antidots Eviplera pārdozēšanas gadījumā. Līdz 30% emtricitabīna devas un aptuveni 10% tenofovīra devas var izvadīt ar hemodialīzi. Nav zināms, vai emtricitabīnu un tenofovīru var izvadīt ar peritoneālo dialīzi. Tā kā rilpivirīns lielā mērā saistās ar olbaltumvielām, maz ticams, ka

dialīze palīdzēs nozīmīgā daudzumā izvadīt aktīvo vielu no organisma. Turpmāk pacients jāaprūpē atbilstoši klīniskajām indikācijām vai nacionālā toksikoloģijas centra rekomendācijām, ja tādas ir pieejamas.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: sistēmiski lietojamie pretvīrusu līdzekļi; pretvīrusu līdzekļi HIV infekcijas ārstēšanai, kombinācijas. ATĶ kods: J05AR08.

Darbības mehānisms un farmakodinamiskā iedarbība

Emtricitabīns ir citidīna nukleozīdu analogs. *In vivo* tenofovīra disoproksils tiek pārvērsts par tenofovīru, adenozīna monofosfāta nukleozīdu monofosfāta (nukleotīda) analogu. Gan emtricitabīnam, gan tenofovīram piemīt specifiska iedarbība pret HIV-1, HIV-2) un HBV.

Rilpivirīns ir HIV-1 vīrusa diarilpirimidīna nenukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitors (NNRTI). Rilpivirīna aktivitāti nosaka nekonkurējoša HIV-1 reversās transkriptāzes (RT) inhibīcija.

Emtricitabīnu un tenofovīru fosforilē šūnu enzīmi, veidojot attiecīgi emtricitabīna trifosfātu un tenofovīra difosfātu. *In vitro* pētījumi liecina, ka gan emtricitabīnu, gan tenofovīru var pilnībā fosforilēt, kombinējot tos šūnās. Emtricitabīna trifosfāts un tenofovīra difosfāts konkurējoši inhibē HIV-1 RT, pārtraucot DNS ķēdi.

Gan emtricitabīns, gan tenofovīra difosfāts ir vāji zīdītāju DNS polimerāzes inhibitori, un *in vitro* un *in vivo* nav iegūti pierādījumi toksiskai ietekmei uz mitohondrijiem. Rilpivirīns neinhibē cilvēka celulārās DNS α , β polimerāzes un mitohondriālās DNS γ polimerāzi.

Pretvīrusu aktivitāte *in vitro*

Trīskāršajai emtricitabīna, rilpivirīna un tenofovīra kombinācijai novēroja sinerģisku pretvīrusu iedarbību šūnu kultūrā.

Emtricitabīna pretvīrusu aktivitāte pret laboratorijā un klīniski iegūtiem HIV-1 izolātiem tika novērtēta limfoblastoīdu šūnu līnijās, MAGI-CCR5 šūnu līnijā un perifēro asiņu mononukleārajās šūnās. Emtricitabīna 50% efektīvās koncentrācijas (EC_{50}) vērtības bija robežās no 0,0013 līdz 0,64 μ M.

Emtricitabīns uzrādīja pretvīrusu aktivitāti šūnu kultūrā pret HIV-1 A, B, C, D, E, F un G apakštipiem (EC_{50} vērtības robežās no 0,007 līdz 0,075 μ M) un arī pret specifiskiem HIV-2 celmiem (EC_{50} vērtības robežās no 0,007 līdz 1,5 μ M).

Pētot emtricitabīna kombinācijas ar NRTI (abakavīrs, didanozīns, lamivudīns, stavudīns, tenofovīrs un zidovudīns), NNRTI (delavirdīns, efavirens, nevirapīns un rilpivirīns) un PI (amprenavīrs, nelfinavīrs, ritonavīrs un sakvinavīrs), tika novēroti aditīvi un sinerģiski efekti.

Rilpivirīns uzrādīja aktivitāti pret laboratorijā iegūtiem HIV-1 savvaļas tipa celmiem akūtas infekcijas T-šūnu līnijā ar vidējo HIV-1/IIIB EC_{50} vērtību 0,73 nM (0,27 ng/ml). Kaut arī tika demonstrēta ierobežota rilpivirīna aktivitāte *in vitro* pret HIV-2 ar EC_{50} vērtībām robežās no 2 510 līdz 10 830 nM (920 līdz 3 970 ng/ml), rilpivirīna hidrohlorīda lietošana HIV-2 infekcijas ārstēšanai nav ieteicama klīnisko datu trūkuma dēļ.

Rilpivirīns uzrādīja arī pretvīrusu aktivitāti pret plaša HIV-1 M grupas paneļa (A, B, C, D, F, G, H apakštipi) primāriem izolātiem ar EC_{50} vērtībām robežās no 0,07 līdz 1,01 nM (0,03 līdz 0,37 ng/ml) un O grupas primāriem izolātiem ar EC_{50} vērtībām robežās no 2,88 līdz 8,45 nM (1,06 līdz 3,10 ng/ml).

Tenofovīra pretvīrusu aktivitāte pret HIV-1 laboratorijas un klīniskajiem izolātiem tika novērtēta limfoblastoīdu šūnu līnijās, primārās monocītu/makrofāgu šūnās un perifēro asiņu limfocītos. Tenofovīra EC₅₀ vērtības bija robežās no 0,04 līdz 8,5 μM.

Tenofovīrs uzrādīja pretvīrusu aktivitāti šūnu kultūrā pret HIV-1 A, B, C, D, E, F, G un O apakštīpiem (EC₅₀ vērtības robežās no 0,5 līdz 2,2 μM) un pret specifiskiem HIV-2 celmiem (EC₅₀ vērtības robežās no 1,6 līdz 5,5 μM).

Pētot tenofovīra kombinācijas ar NRTI (abakavīrs, didanozīns, emtricitabīns, lamivudīns, stavudīns un zidovudīns), NNRTI (delavirdīns, efavirens, nevirapīns un rilpivirīns) un PI (amprenavīrs, indinavīrs, nelfinavīrs, ritonavīrs un sakvinavīrs), tika novēroti aditīvi un sinerģiski efekti.

Rezistence

Ņemot vērā visus pieejamos *in vitro* datus un datus par iepriekš neārstētiem pacientiem, šādas bāzlīnijā konstatētas ar rezistenci saistītās mutācijas HIV-1 RT varētu ietekmēt Eviplera aktivitāti: K65R, K70E, K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138Q, E138R, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, M184I, M184V, Y188L, H221Y, F227C, M230I, M230L un L100I un K103N kombinācija.

Negatīvu ietekmi no NNRTI mutācijām, kas nav minētas iepriekš (piemēram, K103N vai L100I mutācijas kā atsevišķas mutācijas), nevar izslēgt, jo nav bijuši pētījumi *in vivo* pietiekamam skaitam pacientu.

Tāpat kā citām pretretrovīrusu zālēm, Eviplera lietošana jāveic saskaņā ar rezistences testu rezultātiem un/vai vēsturiskiem rezistences datiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Šūnu kultūra

Rezistence pret emtricitabīnu vai tenofovīru novērota *in vitro* un dažiem HIV-1 inficētiem pacientiem M184V vai M184I substitūcijas dēļ RT, lietojot emtricitabīnu, vai K65R substitūcijas dēļ RT, lietojot tenofovīru. Turklāt tenofovīrs izolē K70E substitūciju HIV-1 RT, un tas izraisa zema līmeņa samazinātu jutību pret abakavīru, emtricitabīnu, tenofovīru un lamivudīnu. Nav konstatēti citi rezistences mehānismi pret emtricitabīnu vai tenofovīru. Pret emtricitabīnu rezistenti vīrusi ar M184V/I mutāciju bija krusteniski rezistenti pret lamivudīnu, bet saglabāja jutību pret didanozīnu, stavudīnu, tenofovīru, zalcitabīnu un zidovudīnu. K65R mutāciju var izolēt arī ar abakavīru vai didanozīnu, un tas izraisa samazinātu jutību pret šiem līdzekļiem, kā arī pret lamivudīnu, emtricitabīnu un tenofovīru. Tenofovīra disoproksilu nevajadzētu lietot pacientiem, kuriem ir HIV-1 celmi ar K65R mutāciju. Neskatoties uz HIV-1 K65R, M184V un K65R+M184V mutācijām, pilnībā tika saglabāta jutība pret rilpivirīnu.

Šūnu kultūrā tika izvēlēti pret rilpivirīnu rezistenti dažādas izcelsmes un apakštīpu HIV-1 savvaļas tipa celmi, kā arī pret NNRTI rezistenti HIV-1 celmi. Visbiežāk novērotās ar rezistenci saistītās mutācijas bija L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C un M230I.

Iepriekš neārstēti HIV-1 inficēti pacienti

Rezistences analīzē virusoloģiskās ārstēšanas neveiksmes raksturošanai izmantoja plašāku definīciju nekā primārās efektivitātes analīzē. Kumulatīvā 96. nedēļas kopējās rezistences analīzē pacientiem, kuri saņēma rilpivirīnu kombinācijā ar emtricitabīnu/tenofovīra disoproksilu, lielāks virusoloģiskās ārstēšanas neveiksmju risks pacientiem rilpivirīna grupā tika novērots pirmajās 48 šo pētījumu nedēļās (11,5% rilpivirīna grupā un 4,2% efavirensa grupā), bet mazāku virusoloģiskās ārstēšanas neveiksmju biežumu, kas bija līdzīgs starp terapijas grupām, novēroja no 48. līdz 96. nedēļas analīzē (15 pacienti, jeb 2,7% rilpivirīna grupā un 14 pacienti, jeb 2,6% efavirensa grupā). No šīm virusoloģiskās ārstēšanas neveiksmēm 5/15 (rilpivirīns) un 5/14 (efavirens) novēroja pacientiem ar sākotnējo vīrusu slodzi ≤100 000 kopijas/ml.

Veicot kopējo rezistences analīzi 96. nedēļā III fāzes C209 un C215 klīniskajiem pētījumiem, kuros pacienti saņēma emtricitabīnu/tenofovīra disoproksilu + rilpivirīna hidrochlorīdu, virusoloģiskās

ārstēšanas neveiksme tika noteikta 78 pacientiem, no tiem 71 pacientiem bija pieejama informācija par genotipisko rezistenci. Šajā analizē šiem pacientiem visbiežāk novērotās ar NNRTI rezistenci saistītās mutācijas bija: V90I, K101E, E138K/Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y un F227C. Visbiežāk sastopamās mutācijas bija vienādas gan 48. nedēļas, gan 96. nedēļas analizēs. Pētījumos V90I un V189I mutācijas bāzlīnijā neietekmēja virusoloģisko atbildi. E138K substitūcija biežāk attīstījās rilpivirīna terapijas laikā, bieži kombinācijā ar M184I substitūciju. 52% pacientu ar virusoloģiskās ārstēšanas neveiksmi rilpivirīna grupā attīstīja vienlaicīgas NNRTI un NRTI mutācijas. Ar NRTI rezistenci saistītās mutācijas, kas attīstījās 3 vai vairāki pacientiem ārstēšanas periodā, bija: K65R, K70E, M184V/I un K219E.

96 nedēļu laikā mazākam skaitam pacientu rilpivirīna grupā ar sākotnējo vīrusu slodzi $\leq 100\,000$ kopijas/ml novēroja ar rezistenci saistītu substitūciju attīstību un/vai fenotipisku rezistenci pret rilpivirīnu (7/288) nekā pacientiem ar sākotnējo vīrusu slodzi $> 100\,000$ kopijas/ml (30/262). Starp pacientiem, kuriem attīstījās rezistence pret rilpivirīnu, 4/7 pacientiem ar sākotnējo vīrusu slodzi $\leq 100\,000$ kopijas/ml un 28/30 pacientiem ar sākotnējo vīrusu slodzi $> 100\,000$ kopijas/ml novēroja krustenisku rezistenci pret citiem NNRTI.

HIV-1 inficēti pacienti ar vīrusu supresiju

Pētījums GS-US-264-0106

no 469 ar Eviplera ārstētiem pacientiem [317 pacienti, kuri sāka lietot Eviplera bāzlīnijā (Eviplera lietotāju grupa) un 152 pacienti, kuri terapiju sāka 24. nedēļā (vēlīno lietotāju grupa)] rezistences veidošanās tika analizēta kopā 7 pacientiem, un visiem šiem pacientiem bija pieejami genotipiskie un fenotipiskie dati. 24. nedēļas laikā genotipiska un/vai fenotipiska rezistence pret pētījuma zālēm izveidojās diviem pacientiem, kuri sāka lietot Eviplera bāzlīnijā (2 no 317 pacientiem, 0,6%), un vienam pacientam, kas turpināja ar ritonavīru papildināta PI lietošanas režīmu [pastāvīgā bāzlīnijas zāļu lietošanas režīma (*Stayed on Baseline Regimen, SBR*) lietotāju grupa] (1 no 159 pacientiem, 0,6%). Pēc 24. nedēļas Eviplera lietotāju grupā 48. nedēļā HIV-1 vīrusa rezistence izveidojās vēl 2 pacientiem (kopā 4 no 469 pacientiem, 0,9%). Pārējiem 3 ar Eviplera ārstētajiem pacientiem ārstēšanas izraisīta rezistence neveidojās.

Vizbiežākās ārstēšanas izraisītas rezistences mutācijas ar Eviplera ārstētiem pacientiem bija M184V/I un E138K RT. Visiem pacientiem saglabājās jutība pret tenofoviru. No 24 ar Eviplera ārstētiem pacientiem, kuriem bija ar NNRTI saistīta K103N substitūcija, kas pastāvēja jau HIV-1 infekcijas bāzlīnijā, 17 no 18 pacientiem Eviplera lietotāju grupā un 5 no 6 pacientiem SBR lietotāju grupā pēc Eviplera terapijas sākšanas saglabājās vīrusu supresija, attiecīgi 48 nedēļu un 24 nedēļu ilgā ārstēšanas laikā. Vienam pacientam ar iepriekš pastāvošu K103N bāzlīnijā bija virusoloģiskās ārstēšanas neveiksme ar ārstēšanas izraisītu papildu rezistenci 48. nedēļā.

Pētījums GS-US-264-0111

48. nedēļas laikā pacientu grupā, kuri pārtrauca efavirenza/emtricitabīna/tenofovīra disoproksila lietošanu un sāka Eviplera lietošanu (0 no 49 pacientiem), ar ārstēšanu nesaistīta rezistence izveidojās 2 pacientiem, kuriem bija virusoloģiskās neveiksme.

Krusteniskā rezistence

Rilpivirīna rezistentiem HIV-1 variantiem netika novērota nozīmīga krusteniskā rezistence pret emtricitabīnu vai tenofoviru, tāpat arī pret emtricitabīnu vai tenofoviru rezistentiem variantiem tā netika novērota pret rilpivirīnu.

Šūnu kultūra

Emtricitabīns

Pret emtricitabīnu rezistentiem vīrusiem ar M184V/I substitūcijas mutācijām novēroja krustenisko rezistenci pret lamivudīnu, bet saglabājās jutība pret didanozīnu, stavudīnu, tenofoviru un zidovudīnu.

Vīrusiem ar substitūcijas mutācijām, kas paredz samazinātu jutību pret stavudīnu un zidovudīnu, proti, ar timidīna analogu saistītās mutācijas jeb TAM (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, K219Q/E), vai pret didanozīnu (L74V), saglabājās jutība pret emtricitabīnu. HIV-1 ar K103N substitūciju vai

citām mutācijām, kas saistītas ar rezistenci pret rilpivirīnu un citiem NNRTI, bija jutīgi pret emtricitabīnu.

Rilpivirīna hidrohlorīds

67 HIV-1 rekombinanto laboratorijas celmu panelī ar vienu ar rezistenci saistītu mutāciju RT pozīcijā, kas saistīta ar rezistenci pret NNRTI, ieskaitot visbiežāk sastopamās K103N un Y181C mutācijas, rilpivirīns uzrādīja pretvīrusu aktivitāti pret 64 (96%) celmiem. Vienas ar rezistenci saistītas mutācijas, kas uzrādīja samazinātu jutību pret rilpivirīnu, bija: K101P un Y181V/I. K103N substitūcija vien neuzrādīja samazinātu jutību pret rilpivirīnu, bet K103N un L100I kombinācija uzrādīja septiņas reizes lielāku samazinātu jutību pret rilpivirīnu. Citā pētījumā Y188L substitūcija uzrādīja samazinātu jutību pret rilpivirīnu, kas bija deviņas reizes lielāka klīniskajiem izolātiem un sešas reizes lielāka specifiskās vietas mutācijām.

Tenofovīra disoproksils

K65R un arī K70E substitūcija izraisa samazinātu jutību pret abakavīru, didanozīnu, lamivudīnu, emtricitabīnu un tenofovīru, bet saglabā jutību pret zidovudīnu.

Pacientiem, kuriem HIV-1 bija trīs vai vairāk TAMs (timidīna analogu saistītas mutācijas, kas bija vai nu M41L, vai L210W RT substitūcija, konstatēja samazinātu atbildes reakciju pret tenofovīra disoproksilu.

Virusoloģiskā atbilde pret tenofovīra disoproksilu nemazinājās HIV-1 pacientiem, kuriem novērota ar M184V substitūciju saistīta rezistence pret abakavīru/emtricitabīnu/lamivudīnu.

HIV-1 saturošas substitūcijas ar rezistenci pret NNRTI, piemēram, K103N, Y181C, vai substitūcijas, kas saistītas ar rezistenci pret rilpivirīnu, saglabāja jutību pret tenofovīru.

Iepriekš neārstēti pacienti

Rezistences rezultāti, tostarp krusteniskās rezistences pret citiem NNRTI, par pacientiem, kuri saņēma rilpivirīna hidrohlorīdu kombinācijā ar emtricitabīnu/tenofovīra disoproksilu III fāzes pētījumos (C209 un C215 kopējie dati) un kuriem novēroja virusoloģiskās ārstēšanas neveiksmi, parādīti 3. tabulā zemāk.

3. tabula. Fenotipiskās rezistences un krusteniskās rezistences rezultāti 96. nedēļā no pētījumiem C209 un C215 (kopējie dati) par pacientiem, kuri saņēma rilpivirīna hidrohlorīdu kombinācijā ar emtricitabīnu/tenofovīra disoproksilu (pamatojoties uz rezistences analīzes datiem)

	Pacientiem ar fenotipiskiem datiem (n = 66)	Pacientiem ar sākotnējo vīrusu slodzi ≤100 000 kopijas/ml (n = 22)	Pacientiem ar sākotnējo vīrusu slodzi >100 000 kopijas/ml (n = 44)
Rezistence pret rilpivīnu ¹	31/66	4/22	27/44
Krusteniskā rezistence ² pret			
etravirīnu	28/31	3/4	25/27
efavirenu	27/31	3/4	24/27
nevirapīnu	13/31	1/4	12/27
Rezistence pret emtricitabīnu/lamivudīnu (M184I/V)	40/66	9/22	31/44
Rezistence pret tenofovīru (K65R)	2/66	0/22	2/44

1 Fenotipiskā rezistence pret rilpivirīnu (>3,7 reizes lielāka izmaiņa, salīdzinot ar kontroles grupu).

2 Fenotipiskā rezistence (Antivirogram).

HIV-1 inficēti pacienti ar vīrusu supresiju

Pētījuma GS-US-264-0106 48. nedēļas laikā 4 no 469 pacientiem, kuri iepriekš lietoja ar ritonavīru papildināta proteāzes inhibitora (PI) lietošanas režīmu un sāka lietot Eviplera, novēroja HIV-1 infekciju ar samazinātu jutību vismaz pret vienu no Eviplera sastāvdaļām. *De novo* rezistence pret

emtricitabīnu/lamivudīnu novēroja 4 gadījumos, un 2 gadījumos arī pret rilpivirīnu, ar izrietošu krustenisko rezistenci pret efavirenzu (2/2), nevirapīnu (2/2) un etravirīnu (1/2).

Ietekme uz elektrokardiogrammu

Rilpivirīna hidrohlorīda ietekme uz QTcF intervālu, lietojot ieteicamo 25 mg devu reizi dienā, tika novērtēta randomizētā, placebo un aktīvi (moksifloksacīns 400 mg reizi dienā) kontrolētā krusteniskā pētījumā 60 veseliem pieaugušajiem, veicot 13 mērījumus 24 stundu periodā stabilā stāvoklī. Rilpivirīna hidrohlorīda lietošana ieteicamajā 25 mg devā reizi dienā netiek saistīta ar klīniski nozīmīgu ietekmi uz QTc.

Pētot rilpivirīna hidrohlorīda lietošanu supraterapeitiskās devās — 75 mg reizi dienā un 300 mg reizi dienā veseliem pieaugušajiem, maksimālās vidējās laikam pieskaņotās (95% augšējā ticamības robeža) QTcF intervāla pārmaiņas salīdzinājumā ar placebo pēc bāzlīnijas rādītājiem bija attiecīgi 10,7 (15,3) un 23,3 (28,4) ms. Stabilā stāvoklī lietojot 75 mg rilpivirīna hidrohlorīda reizi dienā un 300 mg reizi dienā, vidējā C_{max} bija attiecīgi apmēram 2,6 un 6,7 reizes lielāka nekā novērotā vidējā stabila stāvokļa C_{max} , lietojot ieteicamos 25 mg rilpivirīna hidrohlorīda reizi dienā.

Klīniskā pieredze

Iepriekš neārstēti HIV-1 inficēti pacienti

Eviplera efektivitāte pamatota ar datiem no diviem 96 nedēļu randomizētiem, dubultakliem un kontrolētiem C209 un C215 pētījumiem. Pētījumā iekļauti iepriekš neārstēti HIV-1 inficēti pacienti (n = 1 368) ar HIV-1 RNS $\geq 5 000$ kopijas/ml plazmā, kuriem noteikta jutība pret N(t)RTI un specifisku ar NNRTI rezistenci saistītu mutāciju trūkums. Pētījumu dizains ir identisks, izņemot ārstēšanas pamat režīmu (AP). Pacienti tika randomizēti attiecībā 1:1 un saņēma vai nu 25 mg rilpivirīna hidrohlorīda (n = 686) reizi dienā, vai 600 mg efavirenza (n = 682) reizi dienā papildu AP. C209 pētījumā (n = 690) AP bija emtricitabīns/tenofovīra disoproksils. C215 pētījumā (n = 678) AP veidoja 2 pētnieka izvēlēti N(t)RTI: emtricitabīns/tenofovīra disoproksils (60%, n = 406) vai lamivudīns/zidovudīns (30%, n = 204) vai abakavīrs plus lamivudīns (10%, n = 68).

C209 un C215 kopējā analizē par pacientiem, kuri saņēma emtricitabīna/tenofovīra disoproksila pamat režīmu, demogrāfiskie un bāzlīnijas raksturojuma dati tika līdzsvaroti starp rilpivirīna un efavirenza lietotāju grupām. 4. tabulā attēloti izvēlētie demogrāfiskie dati un slimības bāzlīnijas rādītāji. Pacientiem rilpivirīna un efavirenza lietotāju grupās vidējais plazmas HIV-1 RNS daudzums bija attiecīgi 5,0 un 5,0 \log_{10} kopijas/ml un vidējais CD4+ skaits bija attiecīgi 247×10^6 šūnas/l un 261×10^6 šūnas/l.

4. tabula. Demogrāfiskie un bāzlijas raksturojuma dati HIV-1 inficētiem pieaugušajiem pacientiem, kuri iepriekš nav saņēmuši pretretrovīrusu terapiju, C209 un C215 pētījumu 96. nedēļā (kopējie dati par pacientiem, kuri saņēma rilpivirīna hidrohlorīdu vai efavirenzu kombinācijā ar emtricitabīnu/tenofovīra disoprosilu)

	Rilpivirīna + emtricitabīns/tenofovīra disoprosils n = 550	Efavirenzs + emtricitabīns/tenofovīra disoprosils n = 546
Demogrāfiskais raksturojums		
Vidējais vecums (intervāls), gados	36,0 (18–78)	36,0 (19–69)
Dzimums		
Vīrietis	78%	79%
Sieviete	22%	21%
Etniskā piederība		
Baltais	64%	61%
Afrīkānis/Afroamerīkānis	25%	23%
Aziāts	10%	13%
Citi	1%	1%
Valsts likumdošana neatļauj klasificēt	1%	1%
Slimības bāzlijas raksturojums		
Vidēji HIV-1 RNS (intervāls) log ₁₀ kopijas/ml plazmā bāzlijā	5,0 (2–7)	5,0 (3–7)
Vidējais CD4+ šūnu skaits (intervāls), × 10 ⁶ šūnas/l bāzlijā	247 (1–888)	261 (1–857)
Procentuālais pacientu skaits ar HBV/HCV koinfekciju	7,7%	8,1%

5. tabulā parādīta virusoloģiskās atbildes (<50 HIV-1 RNS kopijas/ml) un virusoloģiskās neveiksmes pētījuma apakšgrupu analīze 48. nedēļā un 96. nedēļā, vērtējot vīrusa slodzi bāzlijā (kopējie dati no diviem III fāzes klīniskajiem pētījumiem C209 un C215 par pacientiem, kuri saņēma emtricitabīna/tenofovīra disoprosila pamatrežīmu). Reakcijas biežums (apstiprināta nenosakāma vīrusu slodze <50 HIV-1 RNS kopijas/ml) 96. nedēļā rilpivirīna un efavirenza grupās bija līdzīgs. Virusoloģiskās ārstēšanas neveiksmes gadījumu biežums rilpivirīna grupā 96. nedēļā bija lielāks nekā efavirenza grupā; tomēr, lielāko daļu virusoloģiskās ārstēšanas neveiksmju novēroja pirmo 48 nedēļu ārstēšanas laikā. Pārtraukšanu blakusparādību dēļ 96. nedēļā biežāk novēroja efavirenza grupā nekā rilpivirīna grupā.

5. tabula. Virusoloģiskie iznākumi randomizētai ārstēšanai C209 un C215 pētījumu 48. nedēļā (primāri) un 96. nedēļā (kopējie dati par pacientiem, kuri saņēma rilpivirīna hidrohlorīdu vai efavirensu kombinācijā ar emtricitabīnu/tenofovīra disoproksilu)

	Rilpivirīna + emtricitabīns/tenofovīra disoproksils n = 550	Efavirens + emtricitabīns/tenofovīra disoproksils n = 546	Rilpivirīna + emtricitabīns/tenofovīra disoproksils n = 550	Efavirens + emtricitabīns/tenofovīra disoproksils n = 546
	48. nedēļa		96. nedēļa	
Kopējā atbildes reakcija (HIV-1 RNS <50 kopijas/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)
Pēc sākotnējā vīrusu slodze (kopijas/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)
Pēc sākotnējā CD4+ šūnu skaita (x 10⁶ šūnas/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)
Nav atbildes reakcijas				
Virusoloģiskās ārstēšanas neveiksme (visi pacienti)	9,5% (52/550)	4,2% (23/546)	11,5% (63/550) ^c	5,1% (28/546) ^d
Sākotnējā vīrusu slodze (kopijas/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)
Nāve	0	0,2% (1/546)	0	0,7% (4/546)
Lietošana pārtraukta nelabvēlīgas reakcijas dēļ	2,2% (12/550)	7,1% (39/546)	3,6% (20/550)	8,1% (44/546)
Lietošana pārtraukta, taču ne nelabvēlīgas reakcijas dēļ ^e	4,9% (27/550)	6,0% (33/546)	8% (44/550)	8,8% (48/546)

n = kopējais pacientu skaits ārstēšanas grupā.

a ITT TLOVR = ārstēšanai paredzēto pacientu (Intention to Treat) laiks līdz virusoloģiskās atbildes zudumam.

b Atbildes reakcijas biežuma atšķirība ir 1% (95% ticamības intervāls –3% līdz 6%), lietojot normālās aproksimācijas metodi.

c Starp 48 nedēļas primāro analīzi un 96 nedēļu bija 17 jaunas virusoloģiskās ārstēšanas neveiksmes (6 pacientiem ar sākotnējo vīrusu slodzi ≤100 000 kopijas/ml un 11 pacientiem ar sākotnējo vīrusu slodzi >100 000 kopijas/ml). 48. nedēļas primārajā analīzē bija arī pārklassificēšanas gadījumi; visbiežākā pārklassificēšana notika no virusoloģiskās ārstēšanas neveiksmes uz terapijas pārtraukšanu ar blakusparādībām nesaisītu iemeslu dēļ.

d Starp 48. nedēļas primāro analīzi un 96. nedēļu bija 17 jaunas virusoloģiskās ārstēšanas neveiksmes (3 pacientiem ar sākotnējo vīrusu slodzi ≤100 000 kopijas/ml un 7 pacientiem ar sākotnējo vīrusu slodzi >100 000 kopijas/ml). 48. nedēļas primārajā analīzē bija arī pārklassificēšanas gadījumi; visbiežākā pārklassificēšana notika no virusoloģiskās ārstēšanas neveiksmes uz terapijas pārtraukšanu ar blakusparādībām nesaisītu iemeslu dēļ.

e piemēram, novērošanas pārtraukšana, nav līdzestīgs, piekrišanas atsaukšana.

Emtricitabīns/tenofovīra disoproksils + rilpivirīna hidrohlorīds izrādījies ne mazāk efektīvs, sasniedzot <50 HIV-1 RNS kopijām/ml, salīdzinājumā ar emtricitabīnu/tenofovīra disoproksilu + efavirensu.

Vidējās CD4+ šūnu skaita pārmaiņas 96. nedēļā pacientiem, kuri saņēma emtricitabīna/tenofovīra disoproksila pamatrežīmu, salīdzinot ar sākotnējo līmeni, bija $+226 \times 10^6$ šūnas/l un $+222 \times 10^6$ šūnas/l, lietojot attiecīgi rilpivirīnu un efavirenzu.

Salīdzinot ar 48. nedēļu, 96. nedēļā nebija jaunas krusteniskās rezistences shēmas. Rezistences rezultāti pacientiem ar protokolā definētu virusoloģiskās ārstēšanas neveiksmi un fenotipisko rezistenci 96. nedēļā parādīti 6. tabulā:

6. tabula. Fenotipiskās rezistences rezultāti C209 un C215 pētījuma 96. nedēļā (kopējie dati par pacientiem, kuri saņēma rilpivirīna hidrohlorīdu vai efavirenzu kombinācijā ar emtricitabīnu/tenofovīra disoproksilu) (pamatojoties uz rezistences analīzes datiem)

	Rilpivirīns + emtricitabīns/tenofovīra disoproksils n = 550	Efavirenzis + emtricitabīns/tenofovīra disoproksils n = 546
Rezistence pret emtricitabīnu/lamivudīnu	7,3% (40/550)	0,9% (5/546)
Rezistence pret rilpivirīnu	5,6% (31/550)	0
Rezistence pret efavirenzu	5,1% (28/550)	2,2% (12/546)

Pacientiem, kuriem Eviplera terapija nebija efektīva un kuriem izveidojās rezistence pret Eviplera, parasti tika novērota arī krusteniskā rezistence pret citiem apstiprinātiem NNRTI (etravirīns, efavirenzis, nevirapīns).

HIV-1 inficēti pacienti ar vīrusu supresiju

Pētījums GS-US-264-0106

Efektivitāte un drošums, pacientiem, kuri iepriekš lietoja ar ritonavīru papildinātu PI kombinācijā ar diviem NRTI un sāka lietot Eviplera STR, tika izvērtēta randomizētā, atklātā pētījumā HIV-1 inficētiem pieaugušajiem ar vīrusu supresiju. Pacientiem vajadzēja būt vai nu pirmajā, vai otrajā pretretrovīrusu terapijas režīmā un pacientu vēsturē nedrīkstēja būt virusoloģiskās ārstēšanas neveiksmes, kā arī nevarēja būt pašreizēja vai vēsturiska rezistence pret kādu no trim Eviplera sastāvdaļām; un vismaz 6 mēnešus pirms skrīninga bija jābūt stabilai supresijai (HIV-1 RNS <50 kopijas/ml). Pacienti tika randomizēti attiecībā 2:1 un vai nu sāka lietot Eviplera bāzlīnijā (Eviplera lietotāju grupa, n = 317), vai 24 nedēļas turpināja bāzlīnijas pretretrovīrusu terapijas režīmu (SBR lietotāju grupa, n = 159), pirms sākt lietot Eviplera vēl 24 nedēļas (vēlīno lietotāju grupa, n = 152). Pacientu vidējais vecums bija 42 gadi (intervāls 19–73), 88% bija vīrieši, 77% bija baltie, 17% bija afrikāņi un 17% bija spāņi/latīņamerikāņi. Vidējā CD4 šūnu skaita bāzlīnija bija 584×10^6 šūnas/l (intervāls 42–1 484). Randomizācija tika stratificēta, bāzlīnijas režīmā izmantojot tenofovīra disoproksilu un/vai lopinavīru/ritonavīru.

Ārstēšanas iznākumi 24. nedēļas laikā ir atspoguļoti 7. tabulā.

7. tabula. Iznākumi randomizētai ārstēšanai pētījumā GS-US-264-0106 24. nedēļā^a

	Eviplera lietotāju grupa n = 317	Sākotnējā režīma (SBR) lietotāju grupa n = 159
Virusoloģiskās ārstēšanas veiksmē pēc 24 ārstēšanas nedēļām^b HIV-1 RNS <50 kopijas/ml	94% (297/317)	90% (143/159)
Virusoloģiskās ārstēšanas neveiksme^c	1% (3/317)	5% (8/159)
Nav virusoloģisku datu 24 nedēļas logā		
Pārtraukta pētījumu zāļu lietošana blakusparādības vai nāves dēļ ^d	2% (6/317)	0%
Pārtraukta pētījumu zāļu lietošana citu iemeslu dēļ, un pēdējos pieejamajos datos HIV-1 RNS <50 kopijas/ml ^e	3% (11/317)	3% (5/159)
Trūkst datu par laika logu, bet pētījuma zāles tika lietotas	0%	2% (3/159)
CD4 vidējais pieaugums no bāzlinijas (x 10 ⁶ šūnas/l)	+10	+22

a 24. nedēļas logs ilgst no 127. līdz 210. dienai (ieskaitot).

b Momentieskata analīze.

c Ietver pacientus, kuriem 24. nedēļas logā bija HIV-1 RNS ≥50 kopijas/ml, pacientus, kuri priekšlaicīgi pārtrauca ārstēšanu efektivitātes trūkuma vai zuduma dēļ, pacientus, kuri pārtrauca ārstēšanu citu iemeslu, nevis nevēlamu blakusparādību (NB) vai nāves dēļ, un pacientus, kuriem ārstēšanas pārtraukšanas brīdī vīrusu slodze bija ≥50 kopijas/ml.

d Ietver pacientus, kuri pārtrauca ārstēšanu NB vai nāves dēļ jebkurā laika punktā no 1. dienas līdz 24. nedēļas laika logam, tādējādi šiem pacientiem nav datu par virusoloģisko atbildi norādītajā laika logā.

e Ietver pacientus, kuri pārtrauca ārstēšanu citu iemeslu, nevis NB, nāves vai efektivitātes trūkuma vai zuduma dēļ, piemēram, piekrišanas atsaukšanas, novērošanas pārtraukšanas dēļ utt.

Eviplera lietošanas uzsākšana izrādījās ne mazāk efektīva, saglabājot HIV-1 RNS <50 kopijas/ml, salīdzinājumā ar pacientiem, kuri turpināja lietot ar ritonavīru papildināto PI kombinācijā ar diviem NRTI [terapijas atšķirība (95% TI): + 3,8% (-1,6% līdz 9,1%)].

No pacientiem SBR lietotāju grupā, kuri 24 nedēļas turpināja bāzlinijas terapijas režīmu un pēc tam sāka lietot Eviplera, 92% (140/152) pacientu pēc 24 nedēļām, lietojot Eviplera, bija HIV-1 RNS <50 kopijas/ml, kas atbilda 24. nedēļas rezultātiem pacientiem, kuri sāka Eviplera lietot bāzlinijā.

48. nedēļas logā 89% (283/317) no randomizētiem pacientiem, kuri sāka Eviplera lietot bāzlinijā (Eviplera), novēroja HIV-1 RNS <50 kopijas/ml, 3% (8/317), tika konstatētas virusoloģiskās ārstēšanas neveiksmes (HIV RNS ≥50 kopijas/ml), un 8% (26/317) 48. nedēļas logā nebija pieejamu datu. No 26 pacientiem, kuriem 48. nedēļas logā nebija pieejamu datu, 7 pacienti terapiju pārtrauca nevēlamu blakusparādību (NB) vai nāves dēļ, 16 pacienti terapiju pārtrauca citu iemeslu dēļ, un 3 pacientiem trūka datu, bet šie pacienti turpināja lietot pētījuma zāles. Vidējās CD4+ šūnu skaita pārmaiņas 48. nedēļā analīzē terapijas laikā bija +17 x 10⁶ šūnas/l.

7/317 pacienti (2%) Eviplera lietotāju grupā un 6/152 pacienti (4%) vēlīno lietotāju grupā neatgriezeniski pārtrauca pētījuma zāļu lietošanu ārstēšanas izraisītas nevēlamas blakusparādības (TEAE) dēļ. SBR lietotāju grupā TEAE dēļ no pētījuma neizstājās neviens pacients.

Pētījums GS-US-264-0111

Efektivitāte, drošums un farmakokinētika pacientiem, kuri iepriekš lietoja efavirenzu/emtricitabīnu/tenofovīra disoproksilu STR un sāka lietot Eviplera STR, tika izvērtēta atklātā pētījumā HIV-1 inficētiem pieaugušajiem ar vīrusu supresiju. Pacientiem pretretrovīrusu terapijas režīmā vismaz trīs mēnešus iepriekš bija jāsaņem tikai efavirenzs/emtricitabīns/tenofovīra disoproksils, un bija jāizvēlas režīma maiņa efavirenza nepanesamības dēļ. Pirms iesaistīšanās pētījumā vismaz 8 nedēļas pacientiem bija jābūt stabilai supresijai, kā arī nevarēja būt pašreizēja vai vēsturiska rezistence pret kādu no trim Eviplera sastāvdaļām, un skrīninga laikā bija jābūt HIV-1 RNS <50 kopijām/ml. Pacienti, kuri iepriekš lietoja efavirenzu/emtricitabīnu/tenofovīra disoproksilu, sāka lietot Eviplera bez attīrīšanās perioda. No 49 pacientiem, kuri saņēma vismaz vienu Eviplera devu, 100% pacientu 12. un 24. nedēļā saglabājās supresija (HIV-1 RNS <50 kopijas/ml).

48. nedēļā 94% (46/49) pacientu saglabājās supresija un 4% (2/49) tika konstatēta virusoloģiskās ārstēšanas neveiksmes (HIV-1 RNS ≥ 50 kopijas/ml). Vienam pacientam (2%) 48. nedēļas logā nebija pieejamu datu; pētījuma zāļu lietošana tika pārtraukta protokola pārkāpumu dēļ (proti, cits iemesls, nevis blakusparādības vai nāve), un pēdējie pieejamie HIV-1 RNS dati bija < 50 kopijas/ml.

Pediatriiskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus Eviplera visās pediatriiskās populācijas apakšgrupās HIV-1 ārstēšanā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Grūtniecība

Pētījumā TMC114HIV3015 tika izvērtēta rilpivirīna lietošana (16 no 19 pacientēm lietots kā Eviplera un 3 no 19 pacientēm lietots citas pamata ārstēšanas shēmas sastāvā) grūtniecēm 2. un 3. grūtniecības trimestrī un pēcdzemdību periodā. Farmakokinētikas dati liecina, ka kopējā rilpivirīna iedarbība (AUC) pretretrovīrusu terapijas shēmas ietvaros grūtniecības laikā bija par aptuveni 30% vājāka salīdzinājumā ar pēcdzemdību periodu (6–12 nedēļas). Virusoloģiskā atbilde kopumā saglabājās visa pētījuma laikā: no 12 pacientēm, kuras pabeidza pētījumu, 10 pacientēm pētījuma beigās saglabājās vīrusu supresija, pārējām 2 pacientēm vīrusu slodze pieauga tikai pēc dzemdībām un vismaz 1 no šīm pacientēm tas notika nepietiekama ārstēšanas režīma ievērošanas dēļ. Nevienam no 10 zīdaiņiem, kuri piedzima mātēm, kuras pabeidza pētījumu un kurām bija zināms HIV statuss, netika konstatēta slimības pārnese no mātes bērnam. Rilpivirīna panesamība grūtniecības un pēcdzemdību periodā bija laba. Netika konstatēta jauna atradne, kas saistīta ar lietošanas drošumu, salīdzinot ar zināmo rilpivirīna drošuma profilu ar HIV-1 inficētiem pieaugušajiem (skatīt 4.2., 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Vienas Eviplera apvalkotās tabletes bioekvivalence ar vienu emtricitabīna 200 mg cieto kapsulu, vienu rilpivirīna (hidrohlorīda veidā) 25 mg apvalkoto tableti un vienu tenofovīra disoproksila 245 mg apvalkoto tableti tika noteikta pēc vienreizējas devas lietošanas paēdušiem veseliem cilvēkiem. Pēc iekšķīgas Eviplera lietošanas kopā ar uzturu emtricitabīns strauji un lielā daudzumā uzsūcas, sasniedzot maksimālo koncentrāciju plazmā 2,5 stundas pēc devas. Maksimālā tenofovīra koncentrācija plazmā novērota pēc 2 stundām un maksimālā rilpivirīna koncentrācija plazmā tiek sasniegta pēc 4–5 stundām. Pēc iekšķīgas tenofovīra disoproksila lietošanas HIV inficētiem pacientiem tenofovīra disoproksils ātri uzsūcas un tiek pārvērsts par tenofovīru. Emtricitabīna absolūtā biopieejamība pēc 200 mg cietās kapsulas lietošanas bija 93%. Tenofovīra biopieejamība pēc tenofovīra disoproksila iekšķīgas tablešu lietošanas tukšā dūšā bija apmēram 25%. Rilpivirīna absolūtā biopieejamība nav zināma. Eviplera lietošana veseliem pieaugušajiem kopā ar vieglu (390 kcal) vai standarta (540 kcal) maltīti izraisīja paaugstinātu rilpivirīna un tenofovīra ekspozīciju, salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā. Rilpivirīna C_{max} un AUC attiecīgi palielinājās par 34% un 9% (ar vieglu maltīti) un par 26% un 16% (ar standarta maltīti). Tenofovīra C_{max} un AUC attiecīgi palielinājās par 12% un 28% (ar vieglu maltīti) un 32% un 38% (ar standarta maltīti). Emtricitabīna ekspozīciju uzturs neietekmēja. Lai padarītu optimālāku uzsūkšanos, Eviplera ieteicams lietot kopā ar uzturu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Izkliede

Pēc intravenozas ievadīšanas noteikts, ka atsevišķo emtricitabīna un tenofovīra sadalījuma tilpums ir attiecīgi aptuveni 1 400 ml/kg un 800 ml/kg. Pēc emtricitabīna un tenofovīra disoproksila atsevišķas iekšķīgas lietošanas emtricitabīns un tenofovīrs plaši izplatās organismā. *In vitro* ar cilvēka plazmas olbaltumiem saistījās $< 4\%$ emtricitabīna un neatkarīgi no koncentrācijas 0,02 – 200 $\mu\text{g/ml}$ robežās. *In vitro* rilpivirīna saistīšanās spēja ar cilvēka plazmas proteīniem ir apmēram 99,7%, primāri albumīnam. *In vitro* tenofovīra saistīšanās ar plazmas vai seruma olbaltumiem bija attiecīgi mazāka nekā 0,7% un 7,2%, ja tenofovīra koncentrācija bija 0,01 – 25 $\mu\text{g/ml}$ robežās.

Biotransformācija

Emtricitabīna metabolisms ir ierobežots. Emtricitabīna biotransformācija ietver tiola daļas oksidēšanu, veidojot 3'-sulfoksīda diastereomērus (aptuveni 9% devas), un konjugāciju ar glikuronskābi, veidojot 2'-O-glikuronīdu (aptuveni 4% devas). *In vitro* eksperimenti liecina, ka rilpivirīna hidrohlorīds primāri metabolizējas oksidatīvā ceļā CYP3A sistēmā. *In vitro* pētījumos noskaidrots, ka ne tenofovīra disoproksils, ne tenofovīrs nav CYP450 enzīmu substrāti. Ne emtricitabīns, ne tenofovīrs nedomāca *in vitro* zāļu metabolismu, kurā iesaistītas šādas svarīgas cilvēka CYP450 izoformas, kas piedalās zāļu biotransformācijā. Emtricitabīns nedomāc arī uridīna-5'-difosfoglikuroniltransferāzi, glikuronidēšanu nodrošinošo enzīmu.

Eliminācija

Emtricitabīns tiek izvadīts galvenokārt caur nierēm, visa deva tiek konstatēta urīnā (aptuveni 86%) un izkārnījumos (aptuveni 14%). Trīspadsmit procenti emtricitabīna devas konstatēja urīnā trīs metabolītu veidā. Emtricitabīna sistēmiskais klīrenss vidēji bija 307 ml/min. Pēc iekšķīgas lietošanas emtricitabīna izvadīšanas pusperiods ir aptuveni 10 stundas.

Rilpivirīna terminālais eliminācijas pusperiods ir apmēram 45 stundas. Pēc vienreizējas iekšķīgas 14C rilpivirīna devas vidēji 85% un 6,1% radioaktīvās vielas var konstatēt attiecīgi izkārnījumos un urīnā. Fēcēs, rilpivirīns neizmainītā veidā tika konstatēts vidēji 25% apmērā no lietotās devas. Urīnā tika konstatēts tikai neliels daudzums rilpivirīna neizmainītā veidā (< 1% no devas).

Tenofovīrs tiek izvadīts galvenokārt caur nierēm gan ar filtrācijas, gan aktīvas tubulāras transportsistēmas palīdzību (cilvēka organiskais anjonu transporters 1 [hOAT1]), aptuveni 70 – 80% devas pēc intravenozas ievadīšanas izdalījās nemainītā veidā urīnā. Tenofovīra šķietamais klīrenss bija vidēji aptuveni 307 ml/min. Noteikts, ka reālālais klīrenss ir aptuveni 210 ml/min, kas pārsniedz glomerulārās filtrācijas ātrumu. Tas liecina, ka aktīvā tubulārā sekrēcija ir svarīga tenofovīra eliminācijas daļa. Pēc iekšķīgas lietošanas tenofovīra eliminācijas pusperiods ir aptuveni 12 – 18 stundas.

Farmakokinētika īpašās pacientu grupās

Vecāka gadagājuma cilvēki

Populācijas farmakokinētiskā analīze HIV inficētiem pacientiem liecina, ka rilpivirīna farmakokinētika neatšķiras novērtētā vecuma intervāla robežās (18 līdz 78 gadi), no tiem tikai 2 pacienti bija vecāki par 65 gadiem.

Dzimums

Emtricitabīna un tenofovīra farmakokinētika vīriešiem un sievietēm ir līdzīga. Netika novērotas klīniski nozīmīgas rilpivirīna farmakokinētikas īpašības starp vīriešiem un sievietēm.

Etniskā piederība

Nav konstatētas klīniski nozīmīgas atšķirības dažādās etniskās piederības pārstāvjiem.

Pediātriskā populācija

Vispārēji emtricitabīna farmakokinētika zīdaiņiem, bērniem un pusaudžiem (4 mēnešu — 18 gadu vecumā) parasti ir līdzīga kā pieaugušajiem. Rilpivirīna un tenofovīra disoproksila farmakokinētika bērniem un pusaudžiem tiek pētīta. Dozēšanas ieteikumi pediatrijas pacientiem nav pieejami nepietiekamo datu dēļ (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Ierobežotie klīnisko pētījumu dati atbalsta Eviplera lietošanu vienreiz dienā pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem (CL_{kr} 50–80 ml/min). Tomēr pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem nav novērtēts Eviplera sastāvdaļu emtricitabīna un tenofovīra disoproksila drošums ilgtermiņā. Tādēļ pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem Eviplera drīkst lietot tikai tad, ja

tiek uzskatīts, ka iespējamie ārstēšanas ieguvumi atsvēr iespējamos riskus (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Eviplera nav ieteicams pacientiem ar vidējiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem ($CL_{kr} < 50$ ml/min). Pacientiem ar vidējiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem nepieciešama emtricitabīna un tenofovīra disoproksila devu intervāla pielāgošana, kas nav iespējama, lietojot kombinētu tableti (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Farmakokinētikas parametrus galvenokārt noteica pēc vienreizēju 200 mg emtricitabīna vai 245 mg tenofovīra disoproksila devu lietošanas ar HIV neinficētiem pacientiem, ar dažādas pakāpes nieru darbības traucējumiem. Nieru darbības traucējumu pakāpe bija izteikta atbilstoši sākotnējam CL_{kr} (normāla nieru darbība, ja $CL_{kr} > 80$ ml/min; viegli nieru darbības traucējumi: $CL_{kr} = 50 - 79$ ml/min; vidēji nieru darbības traucējumi: $CL_{kr} = 30 - 49$ ml/min un smagi nieru darbības traucējumi: $CL_{kr} = 10 - 29$ ml/min).

Emtricitabīna vidējā (%VK) iedarbība palielinājās no 12 (25%) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ personām ar normālu nieru darbību līdz 20 (6%) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, 25 (23%) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ un 34 (6%) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ attiecīgi pacientiem ar viegliem, vidējiem un smagiem nieru darbības traucējumiem.

Tenofovīra vidējā (%VK) iedarbība palielinājās no 2 185 (12%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ pacientiem ar normālu nieru darbību līdz attiecīgi 3 064 (30%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$, 6 009 (42%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ un 15 985 (45%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ pacientiem ar viegliem, vidējiem un smagiem nieru darbības traucējumiem.

Pacientiem ar nieru slimību beigu stadijā (NSBS), kuriem nepieciešama hemodialīze, zāļu iedarbība starp dialīzes seansiem stipri palielinājās, 72 stundu laikā sasniedzot 53 (19%) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ emtricitabīnam un 48 stundu laikā sasniedzot 42 857 (29%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ tenofovīram.

Tika veikts neliels klīniskais pētījums, lai novērtētu tenofovīra disoproksila drošumu, pretvīrusu aktivitāti un farmakokinētiku kombinācijā ar emtricitabīnu HIV inficētiem pacientiem ar nieru darbības traucējumiem. Pacientu apakšgrupai ar sākotnēju CL_{kr} starp 50 un 60 ml/min, kas saņēma devu reizi dienā, novēroja 2- līdz 4 reizes lielāku tenofovīra iedarbību un nieru darbības pasliktināšanos.

Rilpivirīna farmakokinētika nav pētīta pacientiem ar nieru darbības traucējumiem. Rilpivirīna izvadīšana caur nierēm ir niecīga. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai NSBS, zāļu koncentrācija plazmā var pieaugt sakarā ar izmainītu zāļu uzsūkšanos, sadalījumu un/vai metabolismu nieru disfunkcijas dēļ. Tā kā rilpivirīnam piemīt izteikta piesaistīšanās spēja plazmas proteīniem, maz ticams, ka hemodialīze vai peritoneālā dialīze varētu palīdzēt izvadīt to no organisma ievērojamā daudzumā (skatīt 4.9. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Nav nepieciešama Eviplera devas pielāgošana, tomēr pacientiem ar vidējiem aknu darbības traucējumiem jāievēro piesardzība. Eviplera lietošana nav pētīta pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (CPT C klase). Tāpēc pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem Eviplera lietošana nav ieteicama (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Emtricitabīna farmakokinētika nav pētīta pacientiem ar dažādas pakāpes aknu mazspēju. Rilpivirīna hidrohlorīds galvenokārt tiek metabolizēts un izvadīts caur aknām. Pētījumā, kurā 8 pacienti ar viegliem aknu darbības traucējumiem (CPT A klase) tika salīdzināti ar 8 pacientiem kontroles grupā un 8 pacienti ar vidējiem aknu darbības traucējumiem (CPT B klase) tika salīdzināti ar 8 pacientiem kontroles grupā, rilpivirīna multiplu devu ekspozīcija bija par 47% augstāka pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem un par 5% augstāka pacientiem ar vidējiem aknu darbības traucējumiem. Rilpivirīna lietošana nav pētīta pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (CPT C klase) (skatīt 4.2. apakšpunktu). Tomēr nevar izslēgt faktu, ka farmakoloģiski aktīva, nesaistīta rilpivirīna iedarbība vidēju darbības traucējumu gadījumā būtiski paaugstinās.

Ar HIV neinficētiem pacientiem, kuriem bija dažādas pakāpes aknu darbības traucējumi izteikti atbilstoši CPT klasifikācijai, ordinēja vienreizēju 245 mg tenofovīra disoproksila devu. Cilvēkiem ar aknu darbības traucējumiem tenofovīra farmakokinētika būtiski nemainījās, kas liecina, ka šiem cilvēkiem deva nav jāmaina. Vidējie (%VK) tenofovīra C_{max} un $AUC_{0-\infty}$ raksturlielumi veseliem cilvēkiem bija attiecīgi 223 (34,8%) ng/ml un 2.050 (50,8%) ng•h/ml salīdzinājumā ar 289 (46,0%) ng/ml un 2.310 (43,5%) ng•h/ml cilvēkiem ar vidējiem aknu darbības traucējumiem un 305 (24,8%) ng/ml un 2.740 (44,0%) ng•h/ml cilvēkiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem.

Hepatīta B un/vai hepatīta C vīrusa koinfekcija

Vispārēji emtricitabīna farmakokinētika ar HBV inficētiem pacientiem parasti bija līdzīga kā veselām un ar HIV inficētiem pacientiem.

Populācijas farmakokinētiskā analīze norāda, ka hepatīta B un/vai C vīrusa koinfekcijai nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz rilpivirīna ekspozīciju.

Efavirenza lietošanas režīma pārtraukšana

Pētījuma GS-US-264-0111 efektivitātes dati (skatīt 5.1. apakšpunktu) norāda, ka īsais rilpivirīna zemākās iedarbības periods neietekmē Eviplera pretvīrusu terapijas efektivitāti. Tā kā efavirenza līmenis plazmā samazinājās, induktīvais efekts samazinājās un rilpivirīna koncentrācija sāka normalizēties. Laika periodā no efavirenza līmeņa samazināšanās līdz rilpivirīna līmeņa paaugstināšanās plazmā pēc terapijas pārtraukšanas nevienam no pacientiem nenovēroja efavirenza vai rilpivirīna līmeni, kas bija zemāks par to respektīvo IC_{90} līmeni tajā pašā laikā. Pārtraucot efavirenza terapijas režīmu, devas pielāgošana nav nepieciešama.

Grūtniecība un pēcdzemdību periods

Lietojot 25 mg rilpivirīna vienu reizi dienā pretretrovīrusu terapijas shēmas ietvaros, kopējā rilpivirīna iedarbība grūtniecības laikā (līdzīgi kā 2. un 3. trimestrī) bija vājāka salīdzinājumā ar pēcdzemdību periodu. Nesaistītās, brīvās rilpivirīna frakcijas (t.i., aktīvās) iedarbības samazināšanās grūtniecības laikā bija mazāk izteikta nekā kopējās rilpivirīna iedarbības samazināšanās.

Sievietēm, kuras grūtniecības 2. trimestra laikā saņēma 25 mg rilpivirīna vienu reizi dienā, vidējās individuālās kopējās rilpivirīna C_{max} , AUC_{24h} un C_{min} vērtības bija attiecīgi par 21%, 29% un 35% mazākas, salīdzinot ar šīm pašām vērtībām pēcdzemdību periodā; grūtniecības 3. trimestrī C_{max} , AUC_{24h} un C_{min} vērtības bija attiecīgi par 20%, 31% un 42% mazākas, salīdzinot ar šīm pašām vērtībām pēcdzemdību periodā.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par emtricitabīna farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Neklīniskajos pētījumos iegūtie dati par rilpivirīna hidrohlorīda farmakoloģisko drošumu, zāļu izkliedi organismā, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam. Toksiskā ietekme uz aknām saistībā ar aknu enzīmu indukciju novērota grauzējiem. Holestāzei līdzīgu iedarbību novēroja suņiem.

Rilpivirīna kancerogenitātes pētījumi ar pelēm un žurkām uzrādīja šīm sugām specifisku tumorogēno potenciālu, tomēr šie rezultāti netiek atzīti par klīniski nozīmīgiem cilvēkiem.

Pētījumi ar dzīvniekiem uzrādījuši, ka rilpivirīns ierobežoti šķērso placentu. Nav zināms, vai rilpivirīns šķērso placentas barjeru grūtniecēm. Žurkām un trušiem rilpivirīns neiedarbojās teratogēniski.

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par tenofovīra disoproksila farmakoloģisko drošumu, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam. Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar žurkām, suņiem un pērtiķiem,

izmantojot klīniskajā praksē lietotajām līdzīgas vai lielākas devas un iedarbības ilgumu, kā arī iespējami atbilstošu lietošanas veidu, izmaiņas tika novērotas nierēs, kaulos, kā arī novēroja fosfātu koncentrācijas pazemināšanos serumā. Toksiskā ietekme uz kauliem tika diagnosticēta kā osteomalācija (pērtiķiem) un samazināts KMB (žurkām un suņiem).

Vienu mēnesi vai īsākos genotoksicitātes pētījumos vai atkārtotu devu toksicitātes pētījumos, lietojot emtricitabīna un tenofovīra disoproksila kombināciju, nekonstatēja toksikoloģiskās ietekmes pastiprināšanos, salīdzinot ar atsevišķu sastāvdaļu lietošanu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Kroskarmelozes nātrija sāls
Laktozes monohidrāts
Magnija stearāts
Mikrokristāliskā celuloze
Polisorbāts 20
Povidons
Preželatinizēta kukurūzas ciete

Apvalks

Hipromeloze
Indigokarmīna alumīnija krāsviela
Laktozes monohidrāts
Polietilēnglikols
Sarkanais dzelzs oksīds
Saulrieta dzeltenā alumīnija krāsviela (E110)
Titāna dioksīds
Triacetīns

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma. Uzglabāt cieši noslēgtā pudelē.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudelēs ar bērniem neatveramu polipropilēna aizdari, kurās ir 30 apvalkotās tabletes un silikagēla mitruma absorbents.

Pieejami šāda lieluma iepakojumi: ārējais iepakojums, kas satur 1 pudeli ar 30 apvalkotām tabletēm un ārējais iepakojums, kas satur 90 apvalkotās tabletes (3 pudeles pa 30). Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Īrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2011. gada 28. novembrī
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2016. gada 22. jūlijā

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

MARĶĒJUMA TEKSTS UZ PUDELES UN KASTĪTES

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Eviplera 200 mg/25 mg/245 mg apvalkotās tabletes
emtricitabine/rilpivirine /tenofovir disoproxil

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 200 mg emtricitabīna, 25 mg rilpivirīna (hidrohlorīda veidā) un 245 mg tenofovīra disoproksila (fumarāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozes monohidrātu un saulrieta dzelteno alumīnija krāsvielu (E110). Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 apvalkotās tabletes
90 apvalkotās tabletes (3 pudeles pa 30)

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma. Uzglabāt cieši noslēgtā pudelē.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTAS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/11/737/001 30 apvalkotās tabletes.
EU/1/11/737/002 90 apvalkotās tabletes (3 pudeles pa 30).

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Eviplera [tikai uz ārējā iepakojuma]

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators. [Tikai uz ārējā iepakojuma]

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC {numurs}
SN {numurs}
NN {numurs}
[tikai uz ārējā iepakojuma]

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Eviplera 200 mg/25 mg/245 mg apvalkotās tabletes emtricitabine/rilpivirine/tenofovir disoproxil

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Eviplera un kādam nolūkam tās/to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Eviplera lietošanas
3. Kā lietot Eviplera
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Eviplera
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Eviplera un kādam nolūkam tās/to lieto

Eviplera satur trīs aktīvās vielas, kas tiek lietotas cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) infekcijas ārstēšanai:

- emtricitabīns, nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitors (NRTI);
- rilpivirīns, nenukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitors (NNRTI);
- tenofovīra disoproksils, nukleotīdu reversās transkriptāzes inhibitors (NtRTI).

Katra no šīm aktīvajām vielām, kas pazīstamas arī kā pretvīrusu zāles, darbojas, traucējot enzīma (olbaltumviela, ko sauc par reverso transkriptāzi) normālo darbību, kas ir nozīmīga vīrusa vairošanās procesā.

Eviplera samazina HIV daudzumu Jūsu ķermenī. Tas uzlabos Jūsu imūno sistēmu un mazinās ar HIV infekciju saistīto slimību attīstības risku.

Eviplera ir cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) infekcijas ārstēšanai pieaugušajiem, sākot no 18 gadu vecuma.

2. Kas Jums jāzina pirms Eviplera lietošanas

Nelietojiet Eviplera šādos gadījumos

- **Ja Jums ir alerģija** pret emtricitabīnu, rilpivirīnu vai tenofovīra disoproksilu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

→ Ja tālāk minētais attiecas uz Jums, nekavējoties informējiet ārstu.

- **Ja Jūs pašreiz lietojat šādas zāles:**
 - **karbamazepīns, okskarbazepīns, fenobarbitāls un fenitoīns** (zāles epilepsijas ārstēšanai un krampju novēršanai);
 - **rifampicīns un rifapentīns** (lieto dažādu bakteriālu infekciju ārstēšanai tādu kā tuberkuloze);

- **omeprazols, lansoprazols, rabeprazols, pantoprazols un esomeprazols** (protona sūkņu inhibitori, kas ir zāles kuņģa čūlu, grēmu un kuņģa skābes atvēršanas ārstēšanai un novēršanai);
- **deksametazons** (kortikosteroīds iekaisuma ārstēšanai un imūnās sistēmas nomākšanai), lietojot iekšķīgi vai injekcijas veidā (izņemot kā vienu devu);
- **zāles, kas satur divšķautņu asinszāli** (*Hypericum perforatum*) (augu izcelsmes līdzeklis depresijas un trauksmes ārstēšanai).

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Eviplera lietošanas laikā Jums jāatrodas ārsta uzraudzībā.

- Ar šīm zālēm nevar izārstēt HIV infekciju. Lietojot Eviplera, Jums vēl aizvien var rasties infekcijas vai citas ar HIV infekciju saistītas slimības.
- **Pastāstiet ārstam, ja Jums ir bijusi nieru slimība** vai analīzes liecina par nieru darbības traucējumiem. Eviplera var ietekmēt nieru darbību. Pirms ārstēšanas un tās laikā ārsts var likt veikt asins analīzes, lai noteiktu nieru darbību. Ja ir vidēji smaga vai smaga nieru slimība, lietot Eviplera nav ieteicams.

Eviplera parasti nelieto kopā ar citām zālēm, kas var bojāt nieres (skatīt *Citas zāles un Eviplera*). Ja no tā nav iespējams izvairīties, ārsts Jums kontrolēs nieru darbību reizi nedēļā.

- **Pastāstiet ārstam, ja Jums kādreiz bijusi aknu slimība, arī hepatīts.** HIV pacientiem ar aknu slimību (arī hronisku B vai C hepatītu), kuri tiek ārstēti ar pretretrovīrusu zālēm, ir lielāks risks, ka attīstīsies smagas un potenciāli dzīvību apdraudošas komplikācijas. Ja Jums ir B hepatīts, ārsts rūpīgi apsvērs Jums vislabāko ārstēšanas režīmu. Divas no Eviplera aktīvajām vielām (tenofovīra disoproksils un emtricitabīns) uzrāda zināmu aktivitāti pret B vīrushepatītu. Ja Jums kādreiz bijusi aknu slimība vai ir hroniska B hepatīta infekcija, ārsts, lai kontrolētu aknu darbību, var nosūtīt Jūs uz asinsanalīzēm.

Ja Jums ir B hepatīta infekcija, aknu darbības traucējumi pēc Eviplera lietošanas pārtraukšanas var paasināties. Ir ļoti svarīgi nepārtraukt Eviplera lietošanu, vispirms nekonsultējoties ar ārstu: skatīt 3. punkta sadaļu *Nepārtrauciet Eviplera lietošanu*.

- **Nekavējoties pastāstiet ārstam un pārtrauciet lietot Eviplera, ja Jums rodas ādas izsitumi ar šādiem simptomiem: drudzis, čūlgāms, acu apsārtums un sejas, mutes dobuma vai ķermeņa pietūkums.** Tie var kļūt smagi vai potenciāli dzīvību apdraudoši.
- **Ja esat vecāks par 65 gadiem, konsultējieties ar ārstu.** Nav pētīts pietiekams daudzums pacientu, kuri vecāki par 65 gadiem. Ja esat vecāks par 65 gadiem un Jums ir parakstītas Eviplera, ārsts Jūs rūpīgi uzraudzīs.

Eviplera lietošanas laikā

Uzsākot Eviplera lietošanu, novērojiet, vai nerodas:

- iekaisuma vai infekcijas pazīmes;
- kaulu problēmas (izpaužas kā kaulu sāpes, kas var būt ilgstošas vai pasliktināties un dažkārt izraisa lūzumus) ir arī iespējamās nieru kanāliņu šūnu bojājumu rezultātā (skatīt 4. punktu „Iespējamās blakusparādības”). Pastāstiet ārstam, ja Jums ir kaulu sāpes vai lūzumi.

Tenofovīra disoproksils (Eviplera sastāvdaļa) var izraisīt arī kaulu masas samazināšanos. Kopumā, tenofovīra disoproksila ilgtermiņa ietekme uz kaulu veselību un turpmāko lūzumu risku pieaugušajiem nav skaidra. Pastāstiet ārstam, ja Jūs zināt, ka Jums ir osteoporoze. Pacientiem ar osteoporozi ir lielāks lūzumu risks.

→ Ja novērojat kādus no šiem simptomiem, nekavējoties pastāstiet ārstam.

Bērni un pusaudži

Nedodiet šīs zāles bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

Citas zāles un Eviplera

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas attiecas arī uz zālēm un augu izcelsmes zālēm, ko var iegādāties bez receptes.

Pastāstiet savam ārstam, ja lietojat kādu no šīm zālēm

- **Citas zāles, kas satur:**
 - emtricitabīnu;
 - rilpivirīnu;
 - tenofovīra disoproksilu;
 - tenofovīra alafenamīdu;
 - vai citas pretvīrusu zāles, kas satur lamivudīnu vai adefovīra dipivoksilu.

Lietojot Eviplera, var rasties mijiedarbība ar citām zālēm. Tā rezultātā var ietekmēt Eviplera vai citu zāļu daudzumu asinīs. Tas var traucēt normālu zāļu darbību vai pastiprināt blakusparādības. Dažos gadījumos ārsts vēlēšies pielāgot devu vai pārbaudīt līmeni asinīs.

- **Zāles, kas var bojāt nieres, piemēram:**
 - aminoglikozīdi (kā streptomīcīns, neomicīns un gentamicīns), vankomicīns (bakteriālu infekciju ārstēšanai);
 - foskarnets, ganciklovīrs, cidofovīrs (vīrusu infekciju ārstēšanai);
 - amfotericīns B, pentamidīns (sēnīšu infekciju ārstēšanai);
 - interleikīns-2, saukts arī par aldesleikīnu (vēža ārstēšanai);
 - nesteroidie pretiekaisuma līdzekļi (NPL, lai atvieglotu kaulu vai muskuļu sāpes).
- **Didanozīnu saturoši līdzekļi (HIV infekcijas ārstēšanai):** Eviplera lietošana kopā ar citām pretvīrusu zālēm, kas satur didanozīnu, var paaugstināt didanozīna līmeni asinīs, un iespējama CD4+ šūnu skaita samazināšanās. Reti ziņots par aizkuņģa dziedzera iekaisumu un laktātacidozi (palielināts pienskābes daudzums asinīs), kas dažkārt izraisa nāvi, kad vienlaicīgi tika lietotas ar zālēm, kas satur tenofovīra disoproksilu un didanozīnu. Jūsu ārsts rūpīgi izlems, vai ārstēt Jūs ar citām HIV infekcijas ārstēšanai paredzētām zālēm (skatīt *Citas zāles HIV infekcijas ārstēšanai*).
- **Citas zāles HIV infekcijas ārstēšanai:** nenukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitori (NNRTI). Eviplera satur NNRTI (rilpivirīns), tāpēc Eviplera nevar kombinēt ar citām šāda veida zālēm. Ārsts pārrunās ar Jums citu zāļu lietošanu, ja nepieciešams.
- **Rifabutīnu,** zāles dažu bakteriālu infekciju ārstēšanai. Šīs zāles var samazināt rilpivirīna daudzumu (Eviplera sastāvdaļa) asinīs. Jūsu ārsts var nozīmēt Jums papildu rilpivirīna devu HIV infekcijas ārstēšanai (skatīt 3. punktu *Kā lietot Eviplera*).
- **Antibiotikas bakteriālo infekciju ārstēšanai,** ieskaitot tuberkulozi:
 - klaritromicīns;
 - eritromicīns.Šīs zāles var palielināt rilpivirīna daudzumu (Eviplera sastāvdaļa) asinīs. Iespējams, ārsts mainīs antibiotiku devu vai nomainīs to pret citu līdzekli.
- **Zāles kuņģa čūlu, grēmu vai kuņģa skābes atvilkšana ārstēšanai,** piemēram:

- antacīdi (alumīnija/magnija hidroksīds vai kalcija karbonāts);
- H₂-antagonisti (famotidīns, cimetidīns, nizatidīns vai ranitidīns)

Šīs zāles var samazināt rīlpivirīna daudzumu (Eviplera sastāvdaļa) asinīs. Ja Jūs lietojat kādas no šīm zālēm, ārsts nomainīs tās ar kādu citu līdzekli kuņģa čūlu, grēmu vai kuņģa skābes atviļņa ārstēšanai vai arī dos ieteikumus, kā un kad lietot šīs zāles.

- **Ja Jūs lietojat antacīdu** (tādas zāles, kas satur magniju vai kāliju), lietojiet to vismaz 2 stundas pirms vai vismaz 4 stundas pēc Eviplera lietošanas (skatīt 3. punktu *Kā lietot Eviplera*).
- **Ja Jūs lietojat H₂-antagonistu** (ko lieto arī kuņģa skābes vai barības vada atviļņa slimības ārstēšanai), lietojiet to vismaz 12 stundas pirms vai vismaz 4 stundas pēc Eviplera lietošanas. Ja Jūs saņemat Eviplera, H₂-antagonistus var lietot tikai reizi dienā. H₂-antagonistus nedrīkst lietot divas reizes dienā. Pārrunājiet ar ārstu alternatīvu ārstēšanas režīmu (skatīt 3. punktu *Kā lietot Eviplera*).
- **Metadons**, zāles opiātu atkarības ārstēšanai, jo, iespējams, ārstam vajadzēs mainīt metadona devu.
- **Dabigatrāna eteksilāts**, zāles sirds slimību ārstēšanai, jo, iespējams, ārstam vajadzēs uzraudzīt šo zāļu līmeni Jūsu asinīs.

→ **Pastāstiet ārstam, ja lietojat kādu no šīm zālēm.** Nepārtrauciet ārstēšanu, nesazinoties ar ārstu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

- Eviplera lietošanas laikā **lietojiet efektīvu kontracepcijas metodi.**
- **Ja Jums iestājas grūtniecība vai ja plānojat grūtniecību, nekavējoties pastāstiet ārstam.** Sievietēm grūtniecības laikā jāpārrunā ar ārstu Eviplera lietošana. Jūsu ārsts pārrunās Eviplera lietošanas iespējamo ieguvumu un risku Jums un Jūsu bērnam.
- **Ja Jūs esat lietojusi Eviplera grūtniecības laikā,** Jūsu ārsts var noteikt regulāri veikt asins analīzes un citas diagnostiskās pārbaudes, lai novērotu bērna attīstību. Bērniem, kuru mātes grūtniecības laikā lietojušas NRTI, ieguvums no aizsardzības pret HIV attaisno blakusparādību risku.

Nebarojiet bērnu ar krūti ārstēšanas laikā ar Eviplera. Tas ir tāpēc, ka šo zāļu aktīvās vielas izdalās cilvēkam ar mātes pienu.

Sievietēm ar HIV nav ieteicams barot bērnu ar krūti, jo bērnam ar mātes pienu var tikt nodota HIV infekcija.

Ja barojat bērnu ar krūti vai domājat par barošanu ar krūti, tas **pēc iespējas ātrāk ir jāapspriež ar ārstu.**

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nevadiet transportlīdzekli un neapkalpojiet mehānismus, ja pēc zāļu lietošanas jūtaties noguris, miegains vai noreibis.

Eviplera satur laktozi, saulrieta dzelteno alumīnija laku (E110) un nātriju

- Ja Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

- **Pastāstiet ārstam, ja Jums ir alerģija pret saulrieta dzelteno alumīnija laku (E110).** Eviplera satur saulrieta dzelteno alumīnija laku, arī pazīstamu ar nosaukumu „E110”, kas var izraisīt alerģiskas reakcijas.
- Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Eviplera

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā deva ir viena tablete katru dienu. Tablete jālieto kopā ar uzturu. Tas ir svarīgi, lai sasniegtu pareizo aktīvās vielas līmeni organismā. Jūs nedrīkstat aizstāt uztura uzņemšanu ar barojošu dzērienu.

Norijiet tabletes veselas, uzdzerot ūdeni.

Tabletes nedrīkst košļāt, smalcināt vai sadalīt — ja to darīsiet, var tikt ietekmēta zāļu izdalīšanās Jūsu organismā.

Ja Jūsu ārsts izlemj pārtraukt vienas Eviplera sastāvdaļas lietošanu vai mainīt Eviplera devu, Jums HIV infekcijas ārstēšanai var dot emtricitabīnu, rilpivirīnu un/vai tenofovīra disoproksilu atsevišķi vai kopā ar citām zālēm.

Ja Jūs lietojat antacīdu, tādas zāles, kas satur magniju vai kāliju. Lietojiet to vismaz 2 stundas pirms vai vismaz 4 stundas pēc Eviplera lietošanas.

Ja Jūs lietojat H₂-antagonistu, piemēram, famotidīnu, cimetidīnu, nizatidīnu vai ranitidīnu, lietojiet to vismaz 12 stundas pirms vai vismaz 4 stundas pēc Eviplera. Ja Jūs saņemat Eviplera, H₂-antagonistus var lietot tikai reizi dienā. H₂-antagonistus nedrīkst lietot divas reizes dienā. Pārrunājiet ar ārstu alternatīvu ārstēšanas režīmu.

Ja Jūs lietojat rifabutīnu. Jūsu ārsts var nozīmēt Jums papildu rilpivirīna devu. Lietojiet rilpivirīna tableti, tajā pašā laikā, kad lietojat Eviplera. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ja esat lietojis Eviplera vairāk nekā noteikts

Ja nejauši esat lietojis Eviplera vairāk par ieteikto devu, Jūs esat pakļauts paaugstinātam šo zāļu iespējamo blakusparādību riskam (skatīt 4. punktu *Iespējamās blakusparādības*).

Nekavējoties sazinieties ar ārstu vai tuvāko ātrās palīdzības nodaļu. Paņemiet tablešu pudeli līdzī, tādējādi Jūs viegli varēsiet pastāstīt, kādas zāles esat lietojis.

Ja esat aizmirsis lietot Eviplera

Ir svarīgi, lai Jūs neizlaistu nevienu Eviplera devu.

Ja esat izlaidis Eviplera devu:

- **ja ievērojat 12 stundu laikā** kopš paredzētā Eviplera lietošanas laika, lietojiet tableti, cik ātri vien iespējams. Vienmēr lietojiet tableti kopā ar uzturu. Lietojiet nākamo devu kā paredzēts;
- **ja ievērojat pēc 12 stundām vai vēlāk** kopš paredzētā Eviplera lietošanas laika, nelietojiet nokavēto devu. Nogaidiet un lietojiet nākamo devu kopā ar uzturu paredzētajā laikā.

Ja 4 stundu laikā pēc Eviplera lietošanas Jums sākas vemšana, lietojiet vēl vienu tableti kopā ar uzturu. **Ja Jums sākas vemšana vēlāk nekā 4 stundas pēc Eviplera lietošanas**, nelietojiet jaunu tableti, līdz nav pienācis laiks nākamās devas lietošanai atbilstoši paredzētajam tabletes lietošanas plānam.

Nepārtrauciet Eviplera lietošanu

Nepārtrauciet Eviplera lietošanu, vispirms neapsprīžoties ar savu ārstu. Eviplera lietošanas pārtraukšana var nopietni ietekmēt Jūsu atbildes reakciju uz turpmāko ārstniecību. Ja kāda iemesla dēļ Eviplera lietošana tiek pārtraukta, pirms Eviplera tablešu lietošanas atsākšanas, sazinieties ar ārstu. Ja Jums rodas problēmas vai nepieciešama devas pielāgošana, Jūsu ārsts var izlemt dot Eviplera atsevišķās sastāvdaļas.

Kad Jūsu rīcībā esošais Eviplera daudzums ir samazinājies, vērsieties pie ārsta vai farmaceita. Tas ir ļoti svarīgi, jo, pārtraucot zāļu lietošanu, pat uz neilgu laika periodu, vīrusa iedarbība var pastiprināties. Šādā gadījumā vīrusu var būt grūtāk ārstēt.

Ja Jums ir HIV infekcija un B hepatīts, ir īpaši svarīgi, lai Jūs nepārtrauktu Eviplera ārstēšanu, pirms neesat konsultējies ar ārstu. Dažiem pacientiem bija asins analīžu rezultāti vai simptomi, kas liecināja, ka pēc emtricitabīna vai tenofovīra disoproksila lietošanas (divas no trim Eviplera aktīvajām vielām) pārtraukšanas viņu hepatīts ir paasinājies. Ja Eviplera lietošana tiek pārtraukta, Jūsu ārsts var ieteikt B hepatīta vīrusu ārstēšanas atsākšanu. Lai noteiktu, kā darbojas Jūsu aknas, iespējams, ka 4 mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas būs jāveic asins analīzes. Dažiem pacientiem ar progresējušu aknu slimību vai cirozi, ārstēšanās pārtraukšana nav ieteicama, jo tā var pastiprināt Jūsu hepatītu, kas var būt dzīvībai bīstami.

→ **Nekavējoties informējiet ārstu** par jauniem vai neparastiem simptomiem pēc ārstēšanas pārtraukšanas, īpaši par simptomiem, ko Jūs saistāt ar B hepatīta infekciju.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Iespējamās blakusparādības: nekavējoties pastāstiet ārstam

- **Laktātacidoze** (palielināts pienskābes daudzums asinīs) ir reta, bet potenciāli dzīvībai bīstama dažu HIV medikamentu blakusparādība. Laktātacidoze biežāk rodas sievietēm, īpaši ar ievērojamu lieko ķermeņa masu, un cilvēkiem ar aknu slimību. Par laktātacidozi var liecināt šādas pazīmes:
 - dziļa, ātra elpošana;
 - nogurums vai miegainība;
 - slikta dūša (*nelabums*), slikta pašsajūta (*vemšana*);
 - sāpes vēderā.

→ **Ja Jūs domājat, ka Jums varētu būt laktātacidoze, nekavējoties pastāstiet ārstam.**

Iekaisuma vai infekcijas pazīmes. Dažiem pacientiem ar progresējušu HIV infekciju (AIDS) un oportunistiskām infekcijām anamnēzē (infekcijas, kas attīstās cilvēkiem ar imūnsistēmas nomākumu), var rasties iepriekšējo infekciju iekaisuma simptomi vai pazīmes drīz pēc anti-HIV terapijas uzsākšanas. Šie simptomi var liecināt, ka Jūsu organisma uzlabotā imūnsistēma cīnās ar infekciju, kas iepriekš noritējusi bez redzamiem simptomiem.

Pēc Jūsu HIV infekcijas ārstēšanai paredzētās terapijas uzsākšanas, papildus oportunistiskajām infekcijām, var parādīties arī autoimūni traucējumi (stāvoklis, kad imūnā sistēma uzbrūk organisma veselajiem audiem). Autoimūni traucējumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas. Ja Jūs novērojat jebkādas infekcijas pazīmes vai citus simptomus, tādus kā muskuļu vājumu, vājumu, kas rodas plaukstās un pēdās, bet virzās tālāk, pārņemot ķermeni, sirdsklauves, trīci vai hiperaktivitāti, lūdzu informējiet savu ārstu nekavējoties, lai pielāgotu nepieciešamo ārstēšanu.

→ **Ja ievērojat kādus iekaisuma vai infekcijas simptomus, nekavējoties pastāstiet ārstam.**

Ļoti bieži sastopamas blakusparādības

(var attīstīties vairāk nekā 1 cilvēkam no 10)

- caureja, slikta dūša (*nelabums*), slikta pašsajūta (*vemšana*);
- miega traucējumi (*bezmiegs*);
- reibonis, galvassāpes;
- izsitumi;
- vājuma sajūta.

Analīzēs var konstatēt arī:

- fosfātu līmeņa pazemināšanos asinīs;
- paaugstinātu kreatīnkināzes līmeni asinīs, kas var izraisīt muskuļu sāpes un vājumu;
- paaugstinātu holesterīna un/vai aizkuņģa dziedzera amilāzes līmeni asinīs;
- paaugstinātu aknu enzīmu līmeni asinīs.

→ Ja kāda no blakusparādībām kļūst nopietna, pastāstiet ārstam.

Bieži sastopamas blakusparādības

(var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no 10)

- samazināta apetīte;
- depresija un depresīvs noskaņojums;
- nogurums, miegainības sajūta;
- miegainība;
- sāpes, sāpes vai diskomforts vēderā, vēdera pūšanās, sausa mute;
- neparasti sapņi, miega traucējumi;
- gremošanas traucējumi, kas rada nepatīkamu sajūtu pēc ēšanas, gāzes (*uzpūšanās*);
- izsitumi (tostarp sarkani plankumi vai pūtītes, dažreiz ar čūlošanos un ādas pietūkumu), kas var būt alerģiska reakcija, nieze, ādas krāsas pārmaiņas, tostarp tumšāku ādas krāsas plankumu veidā;
- citas alerģiskas reakcijas, piemēram, sēkšana, pietūkums vai viegls reibonis galvā.

Analīzēs var konstatēt arī:

- mazs balto asins šūnu skaits (samazināts balto asins šūnu skaits var padarīt Jūs jutīgāku pret infekciju);
- samazināts trombocītu skaits asinīs (asins šūnas, kas palīdz asinīm sarecēt);
- hemoglobīna līmeņa pazemināšanās asinīs (mazs sarkano asinsķermenīšu skaits);
- paaugstināts taukskābju (*triglicerīdu*), žults vai cukura līmenis asinīs;
- aizkuņģa dziedzera darbības traucējumi.

→ Ja kāda no blakusparādībām kļūst nopietna, pastāstiet ārstam.

Retāk sastopamās blakusparādības

(var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no 100)

- anēmija (mazs sarkano asins šūnu skaits);
- sāpes vēderā, ko izraisa aizkuņģa dziedzera iekaisums;
- muskuļu sabrukums, muskuļu sāpes, muskuļu vājums;
- sejas, lūpu, mēles vai rīkles pietūkums;
- iekaisuma vai infekcijas simptomi;
- smagas ādas reakcijas, ieskaitot izsitumus kopā ar drudzi, pietūkumu un aknu darbības traucējumiem;
- nieru kanāliņu šūnu bojājumi.

Analīzēs var konstatēt arī:

- kālija līmeņa pazemināšanos asinīs;
- paaugstinātu kreatinīna līmeni asinīs;
- pārmaiņas urīnā.

→ Ja kāda no blakusparādībām kļūst nopietna, pastāstiet ārstam.

Reti sastopamas blakusparādības

(var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no 1000)

- laktātaacidoze (skatīt *Iespējamās blakusparādības: nekavējoties pastāstiet ārstam*);
- sāpes mugurā, ko izraisa nieru darbības traucējumi, tostarp nieru mazspēja. Jūsu ārsts var veikt asins analīzes, lai pārlicinātos, ka nieres darbojas pareizi;
- taukainas aknas;
- dzeltena ādas vai acu krāsa, nieze vai sāpes vēderā, ko izraisa aknu iekaisums;
- nieru iekaisums, liela urīna daudzuma izdalīšanās un slāpes;
- kaulu atmišķēšanās (ar kaulu sāpēm un dažkārt izraisot lūzumus).

Nieru kanāliņu šūnu bojājums var izraisīt muskuļu sabrukumu, kaulu atmišķēšanos (ar kaulu sāpēm un dažkārt izraisot lūzumus), muskuļu sāpes, muskuļu vājumu un kālija vai fosfātu līmeņa pazemināšanos asinīs.

→ **Ja kāda no blakusparādībām kļūst nopietna, pastāstiet ārstam.**

Citas parādības, ko var novērot HIV ārstēšanas laikā

Sekojošo blakusparādību biežums nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

- **Kaulu problēmas.** Dažiem pacientiem, kuri lieto kombinētās pretretrovīrusu terapijas līdzekļus kā Eviplera, var attīstīties kaulu slimība, ko sauc par *osteonekrozi* (kaulaudu atmiršana, ko izraisa asins apgādes zudums kaulā). Kombinētās pretretrovīrusu terapijas ilgums, kortikosteroīdu lietošana, alkohola lietošana, smags imūnsistēmas nomākums un palielināta ķermeņa masa var būt daži no daudzajiem šīs slimības riska faktoriem. Osteonekrozes pazīmes ir:
 - locītavu stīvums;
 - smeldze un sāpes (īpaši gūžās, ceļos un plecos);
 - apgrūtinātas kustības.

→ **Ja ievērojat kādu no šīm blakusparādībām, pastāstiet ārstam.**

HIV ārstēšanas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Daļēji tas saistīts ar veselības un dzīvesveida atjaunošanos, bet lipīdu līmenis asinīs dažkārt saistāms ar HIV zālēm. Jūsu ārsts pārbaudīs šīs izmaiņas.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju**. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Eviplera

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pudeles un kastītes pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma. Uzglabāt cieši noslēgtā pudelē.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Eviplera satur

- **Aktīvās vielas ir emtricitabīns, rilpivirīns un tenofovīra disoproksils.** Katra Eviplera apvalkotā tablete satur 200 mg emtricitabīna, 25 mg rilpivirīna (hidrohlorīda veidā) un 245 mg tenofovīra disoproksila (fumarāta veidā).
- **Citas sastāvdaļas ir:**
Tabletes kodols:
mikrokristāliskā celuloze, laktozes monohidrāts, povidons, preželatinizēta kukurūzas ciete, polisorbāts 20, kroskarmelozes nātrija sāls un magnija stearāts.

Apvalks:

hipromeloze, indigokarmīna alumīnija krāsviela, laktozes monohidrāts, polietilēnglikols, sarkanais dzelzs oksīds, saulrieta dzeltenā alumīnija krāsviela (E110), titāna dioksīds un triacetīns.

Eviplera ārējais izskats un iepakojums

Eviplera ir violeti-rozā, kapsulas formas apvalkotās tabletes ar iegravētu uzrakstu „GSI” vienā pusē un gludu otru pusi. Eviplera ir pieejams pudelēs pa 30 tabletēm un pakās pa 3 pudelēm, katrā pa 30 tabletēm. Katra pudele satur silikagēla mitruma absorbentu, kas jātur pudelē, lai aizsargātu tabletes. Silikagēla mitruma absorbents atrodas atsevišķā paciņā vai kārbā un to nedrīkst norīt.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Īrija

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta.

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.