

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Eviplera 200 mg/25 mg/245 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 200 mg ta' emtricitabine, 25 mg ta' rilpivirine (b'hala hydrochloride) u 245 mg ta' tenofovir disoproxil (b'hala fumarate).

Eċċipjenti b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita fiha 277 mg ta' lactose monohydrate u 4 mikrogrammi ta' sunset yellow aluminium lake (E110).

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

Pillola miksija b'rita, ta' lewn jagħti fil-vjola-roża, forma ta' kapsula, b'daqs ta' 19 mm x 8.5 mm, b'"GSI" imnaqqxa fuq naħa waħda u xejn fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Eviplera huwa indikat għall-kura ta' adulti infettati bil-virus tal-immunodeficijenza umana ta' tip 1 (HIV-1) mingħajr mutazzjonijiet magħrufa assoċjati ma' rezistenza għall-klassi ta' non-inibitur ta' nucleoside reverse transcriptase (NNRTI), tenofovir jew emtricitabine, u b'ammont virali ta' $\leq 100,000$ HIV-1 RNA kopji/mL (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 5.1).

L-ittestjar għar-rezistenza ġenotipika u/jew id-dejta dwar ir-rezistenza storika għandhom jiggwidaw l-użu ta' Eviplera (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Eviplera għandha tinbeda minn tabib b'esperjenza fl-immaniġġjar ta' infezzjoni HIV.

Pożoloġija

Adulti

Id-doża rakkomandata ta' Eviplera hija ta' pillola waħda, orali, meħuda darba kuljum. Eviplera **jrid jittiehed mal-ikel** (ara sezzjoni 5.2).

Meta t-twaqqif tat-terapija b'wieħed mill-komponenti ta' Eviplera jkun indikat, jew meta tibdil fid-doża jkun meħtieġ, preparazzjonijiet separati ta' emtricitabine, rilpivirine hydrochloride u tenofovir disoproxil huma disponibbli. Jekk jogħġbok irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal dawn il-prodotti mediċinali.

Jekk pazjent jinsa jieħu doża ta' Eviplera fi żmien 12-il siegħa mill-hin li fih tittiehed is-soltu, il-pazjent għandu jieħu Eviplera mal-ikel kemm jista' jkun malajr u jkompli bl-iskeda tad-dożaġġ normali. Jekk pazjent jinsa jieħu doża ta' Eviplera b'iktar minn 12-il siegħa, il-pazjent m'għandux jieħu d-doża maqbuza u għandu semplicement ikompli bl-iskeda tad-dożaġġ tas-soltu.

Jekk pazjent jirremetti fi żmien 4 sigħat minn meta jkun ha Eviplera, għandha tittiehed pillola oħra ta' Eviplera mal-ikel. Jekk pazjent jirremetti iktar minn 4 sigħat wara li jkun ha Eviplera, m'hemmx bżonn jiehu doża oħra ta' Eviplera sad-doża skedata li jmiss regolarment.

Aġġustament fid-doża

Jekk Eviplera jingħata flimkien ma' rifabutin, pillola addizzjonali ta' 25 mg ta' rilpivirine kuljum hi rakkomandata li tittiehed fl-istess hin ma' Eviplera, għal kemm idum l-għoti flimkien ta' rifabutin (ara sezzjoni 4.5).

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Eviplera ma ġiex studjat f'pazjenti ta' '1 fuq minn 65 sena. Eviplera għandu jingħata b'kawtela lil pazjenti anzjani (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Indeboliment renali

Il-kura b'Eviplera irriżultat f'żieda bikrija żgħira fil-medja tal-livelli tal-krejinina fis-serum li baqgħu stabbli maż-żmien u li mhumiex ikkunsidrati li huma klinikament rilevanti (ara sezzjoni 4.8).

Informazzjoni limitata minn studji kliniċi tappoġġja d-dożaġġ ta' Eviplera darba kuljum f'pazjenti b'indeboliment hafif renali (tneħħija tal-krejinina (CrCl, *creatinine clearance*) ta' 50–80 mL/min). Madankollu, dejta dwar is-sigurtà fit-tul għall-komponenti ta'emtricitabine u tenofovir disoproxil ta' Eviplera ma kinitx evalwata f'pazjenti b'indeboliment hafif renali. Għalhekk, f'pazjenti b'indeboliment hafif renali, Eviplera għandha tintuża biss jekk il-benefiċċji potenzjali tat-trattament jiżbqu r-riskji potenzjali (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Eviplera mhuwiex rakkomandat għal pazjenti b'indeboliment moderat jew sever renali (CrCl ta' <50 mL/min). Pazjenti b'indeboliment moderat jew sever renali jeħtieġu aġġustament fl-intervall tad-doża ta' emtricitabine u tenofovir disoproxil li ma jistax jinkiseb bil-pillola kombinata (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Indeboliment epatiku

Hemm informazzjoni limitata dwar l-użu ta' Eviplera f'pazjenti b'indeboliment epatiku hafif jew moderat (Puntegġ ta' Child-Pugh-Turcotte (CPT) ta' A jew B). L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment hafif jew moderat epatiku. Eviplera għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'indeboliment moderat epatiku. Eviplera ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment sever epatiku (Puntegġ CPT Ċ). Għalhekk, Eviplera mhuwiex rakkomandat f'pazjenti b'indeboliment sever epatiku (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Jekk Eviplera jitwaqqaf f'pazjenti infettati kemm bl-HIV u bil-virus tal-epatite B (HBV), dawn il-pazjenti għandhom ikunu immonitorjati mill-qrib għal evidenza jekk l-epatite tmur għall-agħar (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Eviplera fit-tfal taħt l-età ta' 18-il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa. *Data* disponibbli hija deskritta fis-sezzjoni 5.2 iżda ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar pożoloġija.

Tqala

Espozizzjoni iktar baxxi ta' rilpivirine (wiehed mill-komponenti ta' Eviplera) ġew osservati matul it-tqala; għalhekk l-ammont virali għandu jiġi mmonitorjat mill-qrib. B'mod alternattiv, jista' jitqies il-qlib għal kors antiretrovirali ieħor (ara sezzjonijiet 4.4, 4.6, 5.1 u 5.2).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Eviplera irid jittiehed b'mod orali, darba kuljum, mal-ikel (ara sezzjoni 5.2). Hu rakkomandat li Eviplera jinbela' shiħ mal-ilma. Il-pillola miksija b'rita m'għandhiex tintmagħad, titfarrak jew tinqasam għax jista' jkollha impatt fuq l-assorbiment ta' Eviplera.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Eviplera m'għandux jingħata flimkien mal-prodotti mediċinali li ġejjin għax tnaqqis sinifikanti tal-konċentrazzjonijiet ta' rilpivirine fil-plażma jistgħu jseħħu (minħabba l-induzzjoni tal-enzima ċitokrom P450 [CYP]3A jew zieda fil-pH gastriku), li jista' jirriżulta fit-telf tal-effett terapewtiku ta' Eviplera:

- il-mediċini kontra l-konvulzjoni carbamazepine, oxcarbazepine, phenobarbital, phenytoin
- l-antimikobatterjali rifampicin, rifapentine
- inibituri tal-pompa tal-proton, bħal omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, rabeprazole
- il-glukokortikojde sistemiku dexamethasone, ħlief bħala kura b'doża waħda
- St. John's wort (*Hypericum perforatum*)

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Insuffiċjenza viroloġika u l-iżvilupp tar-reżistenza

Eviplera ma ġiex evalwat f'pazjenti b'insuffiċjenza viroloġika fil-passat għal kwalunkwe terapija antiretrovirali oħra. M'hemmx dejta biżżejjed biex tiġġustifika l-użu f'pazjenti b'falliment NNRTI fil-passat. L-ittestjar għar-reżistenza u/jew id-dejta tar-reżistenza storika għandhom jiggwidaw l-użu ta' Eviplera (ara sezzjoni 5.1).

Fl-analiżi tal-effikaċja miġbura miż-żewġ studji kliniċi ta' fażi III (C209 [ECHO] u C215 [THRIVE]) sa 96 ġimgħa, pazjenti kkurati b'emtricitabine/tenofovir disoproxil + rilpivirine b'ammont virali fil-linja bażi ta' >100,000 HIV-1 RNA kopji/mL kellhom riskju akbar ta' insuffiċjenza viroloġika (17.6% b'rilpivirine *versus* 7.6% b'efavirenz) meta mqabbel ma' pazjenti b'ammont virali fil-linja bażi ta' ≤100,000 HIV-1 RNA kopji/mL (5.9% b'rilpivirine *versus* 2.4% b'efavirenz). Ir-rata ta' insuffiċjenza viroloġika f'pazjenti kkurati b'emtricitabine/tenofovir disoproxil + rilpivirine f'ġimgħa 48 u f'ġimgħa 96 kienet ta' 9.5% u 11.5% rispettivament, u 4.2% u 5.1% fil-parti tal-istudju dwar emtricitabine/tenofovir disoproxil + efavirenz. Id-differenza fir-rata ta' insuffiċjenzi viroloġiċi godda mill-analiżi ta' ġimgħa 48 sa ġimgħa 96 bejn il-partijiet tal-istudju dwar rilpivirine u efavirenz ma kinitx statistikament sinifikanti. Pazjenti b'ammont virali fil-linja bażi ta' >100,000 HIV-1 RNA kopji/mL li kellhom insuffiċjenza viroloġika, urew rata oġhla ta' reżistenza għall-klassi ta' NNRTI li tirriżulta mill-kura. Aktar pazjenti b'insuffiċjenza viroloġika fuq rilpivirine minn dawk b'insuffiċjenza viroloġika fuq efavirenz, żviluppaw reżistenza assoċjata ma' lamivudine/ emtricitabine (ara sezzjoni 5.1).

Sistema kardjovaskulari

F'doži supratherapewtiċi (75 mg u 300 mg darba kuljum), rilpivirine ġie assoċjat ma' titwil fl-intervall tal-QTc tal-elettrokardjogram (ECG) (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.1). Rilpivirine fid-doża rakkomandata ta' 25 mg darba kuljum mhuwiex assoċjat ma' effetti klinikament rilevanti fuq il-QTc. Eviplera għandu jintuża b'kawtela meta jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali b'riskju magħruf għal Torsade de Pointes.

L-ġhoti flimkien ma' prodotti mediċinali oħrajn

Eviplera m'għandux jingħata fl-istess ħin ma' prodotti mediċinali oħrajn li fihom emtricitabine, tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamide, jew analogi ta' cytidine oħrajn, bħal lamivudine (ara sezzjoni 4.5). Eviplera m'għandux jingħata fl-istess ħin ma' rilpivirine hydrochloride ħlief jekk ikun meħtieġ għal aġġustament fid-doża ma' rifabutin (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.5). Eviplera m'għandux jingħata fl-istess ħin ma' adefovir dipivoxil (ara sezzjoni 4.5).

L-ġhoti flimkien ta' Eviplera u didanosine mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.5).

Indeboliment renali

Eviplera mhuwiex rakkomandat għal pazjenti b'indeboliment moderat jew sever renali (CrCl ta' <50 mL/min). Pazjenti b'indeboliment moderat jew sever renali jeħtieġu aġġustament fl-intervall tad-doża ta' emtricitabine u tenofovir disoproxil li ma jistax jinkiseb bil-pillola kombinata (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2). L-użu ta' Eviplera għandu jiġi evitat mal-użu fl-istess ħin jew l-użu riċenti ta' prodott mediċinali nefrotossiku (ara sezzjoni 4.5). Jekk l-użu fl-istess ħin ta' Eviplera u ta' mediċini nefrotossici ma jkunx jista' jiġi evitat, il-funzjoni renali trid tiġi mmonitorjata kull ġimgħa (ara sezzjonijiet 4.5 u 4.8).

Każijiet ta' kollass tal-kliewi akuta wara l-bidu ta' doża għolja jew mediċini multipli anti-inflammatorji mhux steroidji (NSAIDs, *non-steroidal anti-inflammatory drugs*) ġew irrappurtati f'pazjenti kkurati b'tenofovir disoproxil, u b'fatturi ta' riskju għal disfunzjoni renali. Jekk Eviplera jingħata flimkien ma' NSAID, il-funzjoni renali għandha tkun immonitorjata b'mod adegwat.

Kollass renali, indeboliment renali, żieda fil-kreatinina, ipofosfatimja u tubulopatija prossimali (inkluż is-sindromu ta' Fanconi) kienu rrappurtati bl-użu ta' tenofovir disoproxil fl-użu kliniku (ara sezzjoni 4.8).

Hu rakkomandat li CrCl tkun ikkalkulata fil-pazjenti kollha qabel ma tinbeda t-terapija b'Eviplera u l-funzjoni renali (CrCl u phosphate fis-serum) tkun wkoll immonitorjata wara ġimgħtejn sa erba' ġimgħat ta' trattament, wara tliet xhur ta' trattament u wara kull tlieta sa sitt xhur ta' trattament wara dak il-perjodu f'pazjenti mingħajr fatturi ta' riskju renali. F'pazjenti li qegħdin f'riskju għal indeboliment renali, monitoraġġ iktar frekwenti tal-funzjoni renali hu meħtieġ.

Jekk il-phosphate fis-serum huwa <1.5 mg/dL (0.48 mmol/L) jew CrCl tonqos għal <50 mL/min, fi kwalunkwe pazjent li qed jirċievi Eviplera, il-funzjoni renali għandha tkun evalwata mill-ġdid fi żmien ġimgħa, inkluż il-kejl tal-koncentrazzjonijiet tal-glucose fid-demm, tal-potassium fid-demm u tal-glucose fl-awrina (ara sezzjoni 4.8, tubulopatija prossimali). Billi Eviplera hu prodott kombinat u l-intervall tad-dożaġġ tal-komponenti individwali ma jistax jinbidel, it-trattament b'Eviplera irid jiġi interrott f'pazjenti b'konferma ta' CrCl innaqqsa għal <50 mL/min jew tnaqqis tal-phosphate fis-serum għal <1.0 mg/dL (0.32 mmol/L). L-interruzzjoni tat-trattament b'Eviplera għandu wkoll jiġi kkunsidrat f'każ ta' tnaqqis progressiv tal-funzjoni renali meta l-ebda kawża oħra ma tkun ġiet identifikata. Fejn it-twaqqif tat-terapija b'wieħed mill-komponenti ta' Eviplera ikun indikat, jew meta jkun meħtieġ tibdil fid-doża, preparazzjonijiet separati ta' emtricitabine, rilpivirine hydrochloride u tenofovir disoproxil huma disponibbli.

Effetti fuq l-għadam

Sottostudju ta' dual energy X ray absorptiometry (DXA) għaż-żewġ studji ta' fażi III (C209 u C215) investiga l-effett ta' rilpivirine kif imqabbel mal-kontroll, globalment u permezz ta' kors fl-isfond dwar tibdil fid-densità minerali tal-għadam (*bone mineral density*, BMD) tal-ġisem shiħ u fil-kontenut minerali tal-għadam (BMC) f'ġimgħa 48 u ġimgħa 96. Sottostudji DXA wrew li tnaqqis żgħir iżda statistikament sinifikanti mil-linja bażi fil-BMD tal-ġisem shiħ u l-BMC kienu simili għal rilpivirine u għall-kontroll f'ġimgħa 48 u ġimgħa 96. Ma kien hemm l-ebda differenza fil-bidla mil-linja bażi fil-BMD tal-ġisem shiħ jew il-BMC għal rilpivirine meta mqabbel mal-kontroll, fil-popolazzjoni globali jew f'dawk il-pazjenti kkurati b'kors fl-isfond li jinkludi tenofovir disoproxil.

Anormalitajiet fl-għadam bħal osteomalaja li jistgħu jidhru bħala wġiġh persistenti jew li qed jiggrava fl-għadam u li b'mod mhux frekwenti jistgħu jikkontribwixxu għal ksur jistgħu jkunu assoċjati ma' tubulopatija renali prossimali kkaġunata minn tenofovir disoproxil (ara sezzjoni 4.8).

Tenofovir disoproxil jista' jikkawża wkoll tnaqqis fil-BMD. Fi studju kliniku kkontrollat ta' 144 ġimġha fejn tqabblu tenofovir disoproxil ma' stavudine mogħti flimkien ma' lamivudine u efavirenz f'pazjenti li qatt ma' kienu ngħataw mediċini antiretrovirali qabel, tnaqqis żgħir fil-BMD tal-ġenbejn u tas-sinla tad-dahar kienu osservati fiż-żewġ gruppi tat-trattament. Tnaqqis fil-BMD tas-sinla tad-dahar u tibdil fil-bijomarkaturi tal-għadam mil-linja bażi kienu oġhla b'mod sinifikanti fil-grupp tat-trattament ta' tenofovir disoproxil fil-144 ġimġha. Tnaqqis fil-BMD tal-ġenbejn kienu oġhla b'mod sinifikanti f'dan il-grupp sa 96 ġimġha. Madankollu, ma kienu hemm riskju akbar ta' ksur jew evidenza ta' anormalitajiet fl-għadam klinikament rilevanti matul 144 ġimġha f'dan l-istudju.

Fi studji oħrajn (prospettivi u cross-sectional), l-aktar tnaqqis evidenti fil-BMD ġie osservat f'pazjenti kkurati b'tenofovir disoproxil bħala parti minn kors li fih impeditur ta' protease (PI, *protease inhibitor*) imsaħħaħ. B'mod globali, minħabba l-anormalitajiet fl-għadam assoċjati ma' tenofovir disoproxil u l-limitazzjonijiet ta' *data* fit-tul dwar l-impatt ta' tenofovir disoproxil fuq is-saħħa tal-għadam u r-riskju ta' ksur, korsijiet alternattivi ta' kura għandhom jiġu kkunsidrati għal pazjenti b'osteoporozzi li jkunu f'riskju għoli ta' ksur.

Jekk ikun hemm suspett jew jinstabu xi anormalitajiet fl-għadam, konsultazzjoni xierqa għandha tinkiseb.

Pazjenti infettati kemm bl-HIV kif ukoll bil-virus ta' l-epatite B jew Ċ

Pazjenti b'epatite kronika B jew Ċ u li huma ttrattati b'terapija antiretrovirali huma f'riskju akbar għal reazzjonijiet avversi epatiċi severi u potenzjalment fatali.

It-tobba għandhom jirreferu għal-linji gwida kurrenti tat-trattament ta' l-HIV għall-aħjar immaniġġjar ta' infezzjoni bl-HIV f'pazjenti li huma infettati ukoll b'HBV.

Fil-każ ta' terapija antivirali konkomitanti għall-epatite B jew Ċ, jekk jogħġbok irreferi wkoll għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott rilevanti għal dawn il-prodotti mediċinali.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Eviplera ma ġewx stabbiliti għat-trattament ta' infezzjoni kronika bl-HBV. Emtricitabine u tenofovir meħuda individwalment u flimkien urew attività kontra HBV fi studji farmakokinetiċi (ara sezzjoni 5.1).

It-twaqqif tat-trattament b'Eviplera f'pazjenti infettati kemm bl-HIV kif ukoll bl-HBV jista' jkun assoċjat ma' epatite severa u akuta li tmur għall-agħar. Pazjenti infettati kemm bl-HIV kif ukoll bl-HBV li jwaqqfu Eviplera għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib b'eżaminazzjonijiet kemm kliniċi u kemm tal-laboratorju almenu għal diversi xhur wara li jitwaqqaf it-trattament. Jekk ikun xieraq, it-tkomplija mill-ġdid tat-trattament kontra l-epatite B tista' tkun meħtieġa. F'pazjenti b'mard avanzat epatiku jew ċirrozi, it-twaqqif tat-trattament mhuwiex rakkomandat għax li l-epatite tmur għall-agħar wara t-trattament jista' jwassal għal dikumpens epatiku.

Mard epatiku

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Eviplera ma kienux stabbiliti f'pazjenti b'disturbi epatiku sinifikanti. Il-farmakokinetika ta' emtricitabine ma ġietx studjata f'pazjenti b'indeboliment epatiku. Emtricitabine ma jiġix metabolizzata b'mod sinifikanti mill-enzimi epatiċi, u għalhekk l-impatt ta' indeboliment epatiku għandu jkun limitat. M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għal rilpivirine hydrochloride f'pazjenti li għandhom indeboliment minn ħafif sa moderat epatiku (Punteġġ CPT A jew B). Rilpivirine hydrochloride ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment sever epatiku (Punteġġ CPT Ċ). Il-farmakokinetika ta' tenofovir ġiet studjata f'pazjenti b'indeboliment epatiku u l-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ f'dawn il-pazjenti.

Mhux probabbli li agġustament fid-doża ser ikun meħtieġ għal Eviplera f'pazjenti b'indeboliment ħafif jew moderat epatiku (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2). Eviplera għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'indeboliment moderat epatiku (Punteġġ CPT B) u mhuwiex rakkomandat f'pazjenti b'indeboliment sever epatiku (Punteġġ CPT Ċ).

Pazjenti li diġà jbatu minn disfunzjoni epatika li tinkludi epatite kronika attiva, għandhom zieda fil-frekwenza ta' anormalitajiet epatiċi waqt it-terapija antiretrovirali kombinata (CART) u jeħtieġ li jiġu monitorjati skond il-prattika normali. Jekk ikun hemm xi evidenza li l-mard epatiku qed imur għall-aġar f'pazjenti b'hal dawn, l-interruzzjoni jew it-twaqqif tat-trattament għandhom ikunu kkunsidrati.

Reazzjonijiet severi tal-ġilda

Każijiet ta' reazzjonijiet severi tal-ġilda b'sintomi sistemiċi ġew irrappurtati matul l-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq b'Eviplera, li jinkludu, iżda mhumiex limitati għal, raxxijiet akkumpanjati minn deni, infafet, konguntivite, angjoedema, testijiet tal-funzjoni tal-fwied b'riżultati għoljin, u/jew eosinofilija. Dawn is-sintomi fiequ wara li Eviplera twaqqaf. Hekk kif jiġu osservati reazzjonijiet serji tal-ġilda u/jew tal-mukuża, Eviplera jrid jitwaqqaf u għandha tinbeda terapija adatta.

Parametri tal-piż u metaboliki

Matul terapija antiretrovirali tista' sseħħ zieda fil-piż u fil-livelli ta' lipidi u glukozju fid-dem. Dawn il-bidliet jistgħu parzjalment ikunu marbutin ma' kontroll tal-mard u l-istil ta' hajja. Għal-lipidi, f'xi każijiet hemm evidenza ta' effetti tal-kura, filwaqt li għaż-żieda fil-piż m'hemm l-ebda evidenza qawwiya li tirrelata dan ma' xi kura partikolari. Għall-monitoraġġ tal-lipidi u glukozju fid-dem, issir referenza għal linji gwida stabbiliti għall-kura tal-HIV. Id-disturbi tal-lipidi għandhom jiġu ġestiti b'mod klinikament xieraq.

Disfunzjoni mitokondrijali wara esponiment *in utero*

Analogi tan-nukleos(t)idi jista' jkollhom impatt fuq il-funzjoni tal-mitokondrija sa grad varjabbli, li hu l-aktar notevoli bi stavudine, didanosine u zidovudine. Kien hemm rapporti ta' disfunzjoni tal-mitokondrija fi trabi li huma negattivi għal HIV li kienu esposti fl-utru u/jew wara t-twelid għall-analogi tan-nukleos(t)idi; dawn kienu jikkonċernaw b'mod predominanti l-kura b'korsijiet li kien fihom zidovudine. L-effetti avversi ewlenin li kienu rrapportati huma disturbi ematoloġiċi (anemija, newtropenja), u disturbi fil-metaboliżmu (iperlaktejtimja, iperlajpejżimja). Dawn l-avvenimenti ta' spiss kienu transitorji. Disturbi newroloġiċi li deheru iktar tard ġew irrappurtati b'mod rari (ipertonja, konvulżjoni, imġieba mhux normali). Bħalissa għadu mhux magħruf jekk dawn id-disturbi newroloġiċi jgħaddux maż-żmien jew huwiex permanenti. Dawn is-sejbiet għandhom jiġu kkunsidrati għal kull tarbija esposta fl-utru għall-analogi tan-nukleos(t)idi li jkollhom riżultati kliniċi severi ta' etjoloġija mhux magħrufa, b'mod partikolari riżultati newroloġiċi. Dawn is-sejbiet ma jaffettwawx ir-rakkomandazzjonijiet nazzjonali kurrenti għall-użu tat-terapija antiretrovirali f'nisa tqal għall-prevenzjoni tat-trażmissjoni vertikali ta' HIV.

Sindromu tar-Riattivazzjoni Immuni

F'pazjenti infettati bl-HIV b'defiċjenza immuni severa fiż-żmien tal-bidu ta' CART, reazzjoni infjammatorja għal patoġeni opportunistiċi asintomatiċi jew residwali tista' sseħħ u tikkawża kundizzjonijiet kliniċi serji, jew tiggrava s-sintomi. Tipikament, reazzjonijiet b'hal dawn kienu osservati matul l-ewwel f'it ġimġhat jew xhur mill-bidu ta' CART. Eżempji rilevanti huma retinite ċitomegalovirus, infezzjonijiet mikobatterjali ġeneralizzati u/jew fokali, u pulmonite tat-tip *Pneumocystis jirovecii*. Kwalunkwe sintomu ta' infjammazzjoni għandu jiġu evalwat u t-trattament jinbeda meta meħtieġ.

Disturbi awtoimmuni (b'hal-marda ta' Graves u epatite awtoimmuni) ġew irrappurtati wkoll li jseħħu fl-isfond ta' attivazzjoni mill-ġdid immuni; madankollu, iż-żmien irrappurtat sal-bidu hu iktar varjabbli u dawn l-avvenimenti jistgħu jseħħu ħafna xhur wara l-bidu tal-kura.

Osteonekrozi

Għalkemm l-etjoloġija hi kkunsidrata li tkun ġejja minn hafna fatturi (li jinkludi l-użu ta' kortikosteroidi, konsum ta' l-alkohol, immunosoppressjoni severa, indiċi oghla tal-piż tal-ġisem), kienu rrappurtati każijiet ta' osteonekrozi partikularment f'pazjenti li jkollhom mard tal-HIV li jkun fi stadju avanzat u/jew esponiment fit-tul għal CART. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jieħdu parir mediku jekk ikollhom uġiġħ fil-ġogi, ebusija fil-ġogi jew jekk ikollhom diffikultà biex jitharrku.

Anzjani

Eviplera ma ġiex studjat f'pazjenti li jkollhom iktar minn 65 sena. Pazjenti anzjani huma aktar probabbli li jkollhom tnaqqis tal-funzjoni renali, għalhekk għandha tingħata attenzjoni partikulari meta pazjenti anzjani jkunu qed jingħataw it-trattament b'Eviplera (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Tqala

Espionimenti iktar baxxi ta' rilpivirine ġew osservati meta rilpivirine 25 mg darba kuljum ittiehed matul it-tqala. Fl-istudji ta' Fażi III (C209 u C215), esponiment iktar baxx għal rilpivirine, simili għal dak li deher matul it-tqala, kien ġie assoċjat ma' żieda fir-riskju ta' insuffiċjenza viroloġika, għalhekk l-ammont virali għandu jiġi mmonitorjat mill-qrib (ara sezzjonijiet 4.6, 5.1 u 5.2). B'mod alternattiv, jista' jitqies il-qlib għal kors antiretrovirali ieħor.

Eċċipjenti

Eviplera fih lactose monohydrate. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas totali ta' lactase jew għandhom problemi biex jassorbu l-glucose-galactose m'għandhomx jieħdu dan il-prodott mediċinali.

Eviplera fih kolorant imsejjaħ sunset yellow aluminium lake (E110), li jista' jikkawża reazzjonijiet allergiċi.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Minhabba li Eviplera fiha emtricitabine, rilpivirine hydrochloride u tenofovir disoproxil, kull interazzjoni li ġiet identifikata ma' dawn is-sustanzi attivi individwalment tista' sseħħ b'Eviplera. Studji ta' interazzjoni b'dawn is-sustanzi attivi twettqu biss f'adulti.

Rilpivirine primarjament jiġi metabolizzat minn CYP3A. Prodotti mediċinali li jinduċu jew jinibixxu CYP3A jistgħu għaldaqstant jaffettwaw it-tneħħija ta' rilpivirine (ara sezzjoni 5.2).

L-użu fl-istess hin hu kontraindikata

L-għoti flimkien ta' Eviplera u prodotti mediċinali li jinduċu CYP3A ġie osservat li jnaqqas il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' rilpivirine li jista' potenzjalment iwassal għat-telf tal-effett terapewtiku ta' Eviplera (ara sezzjoni 4.3).

L-għoti flimkien ta' Eviplera ma' inibituri tal-pompa tal-proton ġie osservat li jnaqqas il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' rilpivirine (minhabba żieda fil-pH gastriku) li jista' potenzjalment iwassal għat-telf tal-effett terapewtiku ta' Eviplera (ara sezzjoni 4.3).

L-użu fl-istess hin mhux rakkomandat

Eviplera m'għandhux jingħata fl-istess hin ma' prodotti mediċinali oħrajn li fihom emtricitabine, tenofovir disoproxil jew tenofovir alafenamide. Eviplera m'għandhux jingħata fl-istess hin ma' rilpivirine hydrochloride hliet jekk ikun meħtieġ għal aġġustament fid-doża ma' rifabutin (ara sezzjoni 4.2).

Minhabba similaritajiet ma' emtricitabine, Eviplera m'għandux jingħata fl-istess hin ma' analogi ta' cytidine oħrajn, bħal lamivudine (ara sezzjoni 4.4). Eviplera m'għandhux jingħata fl-istess hin ma' adefovir dipivoxil.

Didanosine

L-għoti ta' Eviplera flimkien ma' didanosine mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4 u Tabella 1).

Prodotti mediċinali eliminati mill-kliewi

Minhabba li emtricitabine u tenofovir huma primarjament eliminati mill-kliewi, l-għoti ta' Eviplera flimkien ma' prodotti mediċinali li jnaqqsu l-funzjoni renali jew jikkompetu għas-sekrezzjoni tubulari attiva (eż. cidofovir) jista' jżid il-konċentrazzjonijiet fis-serum ta' emtricitabine, tenofovir u/jew il-prodotti mediċinali li jingħataw flimkien.

L-użu ta' Eviplera għandu jiġi evitat mal-użu fl-istess hin jew l-użu riċenti ta' prodott mediċinali nefrotossiku. Xi eżempji jinkludu, iżda mhumiex limitati għal, aminoglycosides, amphotericin B, foscarnet, ganciclovir, pentamidine, vancomycin, cidofovir jew interleukin-2 (imsejjaħ ukoll aldesleukin).

NNRTIs oħrajn

Mhux rakkomandat li tagħti flimkien Eviplera ma' NNRTIs oħrajn.

L-użu fl-istess hin meta l-kawtela tkun rakkomandata

Inibituri tal-enzima ta' citokrom P450

L-għoti flimkien ta' Eviplera ma' prodotti mediċinali li jinibixxu l-attività tal-enzima CYP3A għe osservat li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' rilpivirine fil-plażma.

Prodotti mediċinali li jtaflu l-QT

Eviplera għandu jintuża b'kawtela meta jingħata flimkien ma' prodott mediċinali b'riskju magħruf ta' Torsade de Pointes. Hemm informazzjoni limitata disponibbli dwar il-potenzjal għal interazzjoni farmakodinamika bejn rilpivirine u prodotti mediċinali li jtaflu l-intervall tal-QTc tal-elettrokardjogram. Fi studju fuq individwi b'saħħithom, intwera li dozi supraterapewtiċi ta' rilpivirine (75 mg darba kuljum u 300 mg darba kuljum) itawlu l-intervall tal-QTc tal-ECG (ara sezzjoni 5.1).

Substrati ta' P-glikoproteina

Rilpivirine jinibixxi P-glikoproteina (P-gp) *in vitro* (IC₅₀ hi 9.2 μM). Fi studju kliniku rilpivirine ma affettwax b'mod sinifikanti l-farmakokinetika ta' digoxin. Madankollu, ma jistax jiġi eskluż kompletament li rilpivirine jista' jżid l-esponiment għal prodotti mediċinali oħrajn li jiġu ttrasportati minn P-gp li huma iktar sensittivi għal inibizzjoni ta' P-gp intestinali (eż. dabigatran etexilate).

Rilpivirine hu inibitur *in vitro* tat-trasportatur MATE-2K b'IC₅₀ ta' <2.7 nM. L-implikazzjonijiet kliniċi ta' din is-sejba bħalissa mhumiex magħrufa.

Interazzjonijiet oħra

Interazzjonijiet bejn Eviplera u l-komponent(i) individwali tiegħu u prodotti mediċinali mogħtija fl-istess hin, huma elenkati fit-Tabella 1 hawn taht (żieda hija indikata b'“↑”, tnaqqis b'“↓” u l-ebda bidla b'“↔”).

Tabella 1: Interazzjonijiet bejn Eviplera jew il-komponent(i) individwali tiegħu u prodotti mediċinali oħra

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-prodotti mediċinali Bidla medja f'perċentwali fl-AUC, C _{max} , C _{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Eviplera
ANTI-INFETTIVI		
Antiretrovirali		
Inibituri ta' nucleoside jew ta' nucleotide reverse transcriptase (NRTIs/N[t]RTIs)		
Didanosine/Emtricitabine	L-interazzjoni ma' gietx studjata.	L-ghoti flimkien ta' Eviplera u didanosine mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).
Didanosine (400 mg darba kuljum)/ Rilpivirine ¹	Didanosine: AUC: ↑ 12% C _{min} : N/A C _{max} : ↔ Rilpivirine: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Żieda fl-esponiment sistemiku għal didanosine tista' żżid ir-reazzjonijiet avversi relatati ma' didanosine. B'mod rari, ġew irrappurtati pankreatite u aċidożi lattika, li kultant kienu fatali.
Didanosine/Tenofovir disoproxil	L-ghoti flimkien ta' tenofovir disoproxil u didanosine jirriżulta f'żieda ta' 40–60% fl-esponiment sistemiku għal didanosine.	L-ghoti ta' tenofovir disoproxil flimkien ma' didanosine f'doża ta' 400 mg kuljum kien assoċjat ma' tnaqqis sinifikanti fl-għadd ta' ċelluli CD4+, possibbilment minhabba interazzjoni intraċellulari li żżid didanosine phosphorylated (jigifieri attiv). Dożagġ imnaqqas ta' 250 mg ta' didanosine mogħti flimkien ma' terapija b'tenofovir disoproxil ġie assoċjat ma' rapporti ta' rati għoljin ta' insuffiċjenza viroloġika f'diversi kombinazzjonijiet li kienu ttestjati għat-trattament ta' infezzjoni bl-HIV-1.

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-prodotti mediċinali Bidla medja f'percentwali fl-AUC, C_{max}, C_{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Eviplera
Inibituri tal-protease (PIs) – imsaħħa (bl-ghoti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir)		
Atazanavir/Ritonavir/Emtricitabine	L-interazzjoni ma' gietx studjata.	L-użu fl-istess hin ta' Eviplera ma' PIs imsaħħa b'ritonavir jikkawża żieda fil-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' rilpivirine (inibizzjoni tal-enzimi ta' CYP3A). L-ebda aġġustament fid-doża m' hu meħtieġ.
Atazanavir/Ritonavir/Rilpivirine	L-interazzjoni ma' gietx studjata.	
Atazanavir (300 mg darba kuljum)/ Ritonavir (100 mg darba kuljum)/ Tenofovir disoproxil (245 mg darba kuljum)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% C _{max} : ↓ 28% C _{min} : ↓ 26% Tenofovir: AUC: ↑ 37% C _{max} : ↑ 34% C _{min} : ↑ 29%	
Darunavir/Ritonavir/Emtricitabine	L-interazzjoni ma' gietx studjata.	
Darunavir (800 mg darba kuljum)/ Ritonavir (100 mg darba kuljum)/ Rilpivirine ¹	Darunavir: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 11% C _{max} : ↔ Rilpivirine: AUC: ↑ 130% C _{min} : ↑ 178% C _{max} : ↑ 79%	
Darunavir (300 mg darba kuljum)/ Ritonavir (100 mg darba kuljum)/ Tenofovir disoproxil (245 mg darba kuljum)	Darunavir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	
Lopinavir/Ritonavir/Emtricitabine	L-interazzjoni ma' gietx studjata.	
Lopinavir (400 mg darbtejn kuljum)/Ritonavir (100 mg darbtejn kuljum)/Rilpivirine ¹ (kapsula ratba)	Lopinavir: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 11% C _{max} : ↔ Rilpivirine: AUC: ↑ 52% C _{min} : ↑ 74% C _{max} : ↑ 29%	
Lopinavir (400 mg darbtejn kuljum)/Ritonavir (100 mg darbtejn kuljum)/Tenofovir disoproxil (245 mg darba kuljum)	Lopinavir/Ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51%	
Antagonisti ta' CCR5		
Maraviroc/Emtricitabine	L-interazzjoni ma' gietx studjata.	L-ebda interazzjoni klinikament rilevanti bejn mediċina u oħra mhi mistennija. L-ebda aġġustament fid-doża m' hu meħtieġ.
Maraviroc/Rilpivirine	L-interazzjoni ma' gietx studjata.	
Maraviroc (300 mg darbtejn kuljum)/Tenofovir disoproxil (245 mg darba kuljum)	AUC: ↔ C _{max} : ↔ Il-koncentrazzjonijiet ta' tenofovir mhux imkejlin, l-ebda effett mhu mistenni.	

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-prodotti mediċinali Bidla medja f'percentwali fl-AUC, C _{max} , C _{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Eviplera
Inibituri tat-trasferiment tal-istrand integrase		
Raltegravir/Emtricitabine Raltegravir/Rilpivirine	L-interazzjoni ma' gietx studjata. Raltegravir: AUC: ↑ 9% C _{min} : ↑ 27% C _{max} : ↑ 10% Rilpivirine: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	L-ebda interazzjoni klinikament rilevanti bejn medicina u oħra mhi mistennija. L-ebda aġġustament fid-doża m' hu meħtieġ.
Raltegravir (400 mg darbtejn kuljum)/Tenofovir disoproxil	Raltegravir: AUC: ↑ 49% C _{12h} : ↑ 3% C _{max} : ↑ 64% (mekkaniżmu tal-interazzjoni mhux magħruf) Tenofovir: AUC: ↓ 10% C _{12h} : ↓ 13% C _{max} : ↓ 23%	
Sustanzi antivirali oħrajn		
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg darba kuljum)/ Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg darba kuljum)	Ledipasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ⁴ : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Rilpivirine: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 91%	L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat. Iż-żieda fl-espiment ta' tenofovir jista' jsahhaħ effetti avversi marbuta ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu disturbi renali. Il-funzjoni renali għandha tkun immonitorjata mill-qrib (ara sezzjoni 4.4).

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-prodotti mediċinali Bidla medja f'percentwali fl-AUC, C _{max} , C _{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Eviplera
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg darba kuljum)/ Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg darba kuljum)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007⁴: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivirine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↑ 44% C_{min}: ↑ 84%</p>	L-ebda aġġustament fid-doża mhux rakkomandat. Iż-żieda fl-esponiment ta' tenofovir tista' ssaħħaħ reazzjonijiet avversi marbuta ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu disturbi renali. Il-funzjoni renali għandha tkun immonitorjata mill-qrib (ara sezzjoni 4.4).

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-prodotti mediċinali Bidla medja f'percentwali fl-AUC, C _{max} , C _{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Eviplera
Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voxilaprevir (400 mg/100 mg/ 100 mg + 100 mg darba kuljum) ⁵ / Rilpivirine/Emtricitabine (25 mg/ 200 mg darba kuljum) ⁶	<p>L-interazzjoni ma' Eviplera ma gietx studjata.</p> <p><i>Mistennija:</i> Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007⁴: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Voxilaprevir AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivirine: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ C_{max}: ↑ C_{min}: ↑</p>	L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat. Iż-żieda fl-esponiment ta' tenofovir tista' ssaħħaħ reazzjonijiet avversi marbuta ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu disturbi renali. Il-funzjoni renali għandha tkun immonitorjata mill-qrib (ara sezzjoni 4.4).
Sofosbuvir/Emtricitabine Sofosbuvir (400 mg darba kuljum)/ Rilpivirine (25 mg darba kuljum)	<p>L-interazzjoni ma gietx studjata</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 21%</p> <p>GS-331007⁴: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Rilpivirine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p>	L-ebda aġġustament tad-doża mhu meħtieġ
Sofosbuvir/Tenofovir disoproxil Ribavirin/Tenofovir disoproxil	<p>L-interazzjoni ma gietx studjata</p> <p>Ribavirin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: N/A</p>	L-ebda aġġustament tad-doża mhu meħtieġ.

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-prodotti mediċinali Bidla medja f'percentwali fl-AUC, C _{max} , C _{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Eviplera
Mediċini antivirali kontra l-virus tal-herpes		
Famciclovir/Emtricitabine	Famciclovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : N/A Emtricitabine: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : N/A	L-ebda aġġustament tad-doża mhu meħtieġ.
Antifungali		
Ketoconazole/Emtricitabine	L-interazzjoni ma gietx studjata.	L-użu fl-istess ħin ta' Eviplera ma' mediċini antifungali azole jista' jikkawża zieda tal-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' rilpivirine (inibizzjoni tal-enzimi ta' CYP3A). F'doża ta' 25 mg ta' rilpivirine, l-ebda aġġustament fid-doża m' hu meħtieġ.
Ketoconazole (400 mg darba kuljum)/Rilpivirine ¹	Ketoconazole: AUC: ↓ 24% C _{min} : ↓ 66% C _{max} : ↔	
Fluconazole ² Itraconazole ² Posaconazole ² Voriconazole ²	Rilpivirine: AUC: ↑ 49% C _{min} : ↑ 76% C _{max} : ↑ 30%	
Ketoconazole/Tenofovir disoproxil	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
Antimikobatterjali		
Rifabutin/Emtricitabine	L-interazzjoni ma gietx studjata.	L-ghoti flimkien x'aktarx li jikkawża tnaqqis sinifikanti tal-koncentrazzjonijiet ta' rilpivirine fil-plażma (induzzjoni tal-enzimi ta' CYP3A). Meta Eviplera jingħata flimkien ma' rifabutin, pillola addizzjonali ta' 25 mg ta' rilpivirine kuljum hi rakkomandata li tittiehed fl-istess ħin ma' Eviplera, għal kemm idum l-ghoti flimkien ta' rifabutin.
Rifabutin (300 mg darba kuljum)/Rilpivirine ³	Rifabutin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ 25-O-desacetyl-rifabutin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
Rifabutin (300 mg darba kuljum)/Rilpivirine (25 mg darba kuljum)	Rilpivirine: AUC: ↓ 42% C _{min} : ↓ 48% C _{max} : ↓ 31%	
Rifabutin (300 mg darba kuljum)/Rilpivirine (50 mg darba kuljum)	Rilpivirine: AUC: ↑ 16%* C _{min} : ↔* C _{max} : ↑ 43%* *imqabbel ma' 25 mg darba kuljum ta' rilpivirine waħdu	
Rifabutin/Tenofovir disoproxil	L-interazzjoni ma gietx studjata.	

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-prodotti mediċinali Bidla medja f'percentwali fl-AUC, C_{max}, C_{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Eviplera
Rifampicin/Emtricitabine Rifampicin (600 mg darba kuljum)/ Rilpivirine ¹	L-interazzjoni ma gietx studjata. Rifampicin: AUC: ↔ C _{min} : N/A C _{max} : ↔ 25-desacetyl-rifampicin: AUC: ↓ 9% C _{min} : N/A C _{max} : ↔ Rilpivirine: AUC: ↓ 80% C _{min} : ↓ 89% C _{max} : ↓ 69%	Eviplera m'għandux jintuza flimkien ma' rifampicin għax l-ghoti flimkien x'aktarx li jikkawża tnaqqis sinifikanti tal-koncentrazzjonijiet ta' rilpivirine fil-plażma (induzzjoni tal-enzimi ta' CYP3A). Dan jista' jirriżulta fit-telf tal-effett terapewtiku ta' Eviplera (ara sezzjoni 4.3).
Rifampicin (600 mg darba kuljum)/ Tenofovir disoproxil (245 mg darba kuljum)	Rifampicin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Rifapentine ²	L-interazzjoni ma gietx studjata ma' kwalunkwe mill-komponenti ta' Eviplera.	Eviplera m'għandux jintuza flimkien ma' rifapentine għax l-ghoti flimkien x'aktarx li jikkawża tnaqqis sinifikanti tal-koncentrazzjonijiet ta' rilpivirine fil-plażma (induzzjoni tal-enzimi ta' CYP3A). Dan jista' jirriżulta fit-telf tal-effett terapewtiku ta' Eviplera (ara sezzjoni 4.3).
Antibijotiċi macrolide		
Clarithromycin Erythromycin	L-interazzjoni ma gietx studjata ma' kwalunkwe mill-komponenti ta' Eviplera.	Il-kombinazzjoni ta' Eviplera ma' dawn l-antibijotiċi macrolide tista' tikkawża zieda tal-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' rilpivirine (inibizzjoni tal-enzimi ta' CYP3A). Fejn ikun possibbli, għandhom jiġu kkunsidrati alternattivi bħal azithromycin.
MEDIĊINI KONTRA L-KONVULŻJONI		
Carbamazepine Oxcarbazepine Phenobarbital Phenytoin	L-interazzjoni ma gietx studjata ma' kwalunkwe mill-komponenti ta' Eviplera.	Eviplera m'għandux jintuza flimkien ma' dawn il-mediċini kontra l-konvulżjonijiet għax l-ghoti flimkien jista' jikkawża tnaqqis sinifikanti tal-koncentrazzjonijiet ta' rilpivirine fil-plażma (induzzjoni tal-enzimi ta' CYP3A). Dan jista' jirriżulta fit-telf tal-effett terapewtiku ta' Eviplera (ara sezzjoni 4.3).

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-prodotti mediċinali Bidla medja f'percentwali fl-AUC, C_{max}, C_{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Eviplera
GLUKOKORTIKOJDI		
Dexamethasone (sistemiku, hlief għal uzu b' doża waħda)	L-interazzjoni ma' gietx studjata ma' kwalunkwe mill-komponenti ta' Eviplera.	Eviplera m' għandux jintuża flimkien ma' dexamethasone sistemiku (hlief b'ħala doża waħda) għax l-ghoti flimkien jista' jikkawża tnaqqis sinifikanti li jiddependi mid-doża tal-konċentrazzjonijiet ta' rilpivirine fil-plażma (induzzjoni tal-enzimi ta' CYP3A). Dan jista' jirriżulta fit-telf tal-effett terapewtiku ta' Eviplera (ara sezzjoni 4.3). Għandhom jiġu kkunsidrati alternattivi, partikularment għall-uzu fit-tul.
INIBITURI TAL-POMPA TAL-PROTON		
Omeprazole/Emtricitabine	L-interazzjoni ma' gietx studjata.	Eviplera m' għandux jintuża flimkien ma' inibituri tal-pompa tal-proton għax l-ghoti flimkien x'aktarx li jikkawża tnaqqis sinifikanti fil-konċentrazzjonijiet ta' rilpivirine fil-plażma (tnaqqis fl-assorbiment, żieda fil-pH gastriku). Dan jista' jirriżulta fit-telf tal-effett terapewtiku ta' Eviplera (ara sezzjoni 4.3).
Omeprazole (20 mg darba kuljum)/ Rilpivirine ¹	Omeprazole: AUC: ↓ 14% C _{min} : N/A C _{max} : ↓ 14%	
Lansoprazole ² Rabeprazole ² Pantoprazole ² Esomeprazole ²	Rilpivirine: AUC: ↓ 40% C _{min} : ↓ 33% C _{max} : ↓ 40%	
Omeprazole/Tenofovir disoproxil	L-interazzjoni ma' gietx studjata.	
ANTAGONISI TA' RIĊETTUR H₂		
Famotidine/Emtricitabine	L-interazzjoni ma' gietx studjata.	Il-kombinazzjoni ta' Eviplera u ta' antagonisti ta' riċettur ta' H ₂ għandhom jintuża b'kawtela partikolari għax l-ghoti flimkien jista' jikkawża tnaqqis sinifikanti fil-konċentrazzjonijiet ta' rilpivirine fil-plażma (tnaqqis fl-assorbiment, żieda fil-pH gastriku). Antagonisti ta' riċettur ta' H ₂ biss li jistgħu jingħataw darba kuljum għandhom jintużaw. Skeda stretta ta' dożagg bit-teħid ta' antagonisti tar-riċetturi H ₂ mill-inqas 12-il siegħa qabel jew mill-inqas 4 sigħat wara Eviplera għandha tintuża.
Famotidine (doża waħda ta' 40 mg meħuda 12-il siegħa qabel rilpivirine)/Rilpivirine ¹	Rilpivirine: AUC: ↓ 9% C _{min} : N/A C _{max} : ↔	
Cimetidine ² Nizatidine ² Ranitidine ²		
Famotidine (doża waħda ta' 40 mg meħuda sagħtejn qabel rilpivirine)/ Rilpivirine ¹	Rilpivirine: AUC: ↓ 76% C _{min} : N/A C _{max} : ↓ 85%	
Famotidine (doża waħda ta' 40 mg meħuda 4 sigħat wara rilpivirine)/ Rilpivirine ¹	Rilpivirine: AUC: ↑ 13% C _{min} : N/A C _{max} : ↑ 21%	
Famotidine/Tenofovir disoproxil	L-interazzjoni ma' gietx studjata.	
ANTAĊIDI		
Antaċidi (eż. aluminium jew magnesium hydroxide, calcium carbonate)	L-interazzjoni ma' gietx studjata ma' kwalunkwe mill-komponenti ta' Eviplera.	Il-kombinazzjoni ta' Eviplera u antaċidi għandha tintuża b'kawtela għax l-ghoti flimkien jista' jikkawża tnaqqis sinifikanti fil-konċentrazzjonijiet ta' rilpivirine fil-plażma (tnaqqis fl-assorbiment, żieda fil-pH gastriku). L-antaċidi għandhom jingħataw biss jew mill-inqas sagħtejn qabel jew mill-inqas 4 sigħat wara Eviplera.

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-prodotti mediċinali Bidla medja f'percentwali fl-AUC, C _{max} , C _{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-għoti flimkien ma' Eviplera
ANALĠESIĊI NARKOTIĊI		
Methadone/Emtricitabine	L-interazzjoni ma gietx studjata.	L-ebda aġġustament fid-doża m' hu meħtieġ meta jinbeda l-għoti flimkien ta' methadone ma' Eviplera. Madankollu, il-monitoraġġ kliniku hu rakkomandat għax it-terapija ta' manteniment b'methadone jista' jkollha bżonn tiġi aġġustata f'xi pazjenti.
Methadone (60–100 mg darba kuljum, doża individwalizzata)/Rilpivirine	R(-) methadone: AUC: ↓ 16% C _{min} : ↓ 22% C _{max} : ↓ 14% Rilpivirine: AUC: ↔* C _{min} : ↔* C _{max} : ↔* *ibbażat fuq kontrolli storiċi	
Methadone/Tenofovir disoproxil	Methadone: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
ANALĠESIĊI		
Paracetamol/Emtricitabine	L-interazzjoni ma gietx studjata.	L-ebda aġġustament fid-doża m' hu meħtieġ.
Paracetamol (doża waħda ta' 500 mg)/Rilpivirine ¹	Paracetamol: AUC: ↔ C _{min} : N/A C _{max} : ↔ Rilpivirine: AUC: ↔ C _{min} : ↑ 26% C _{max} : ↔	
Paracetamol/Tenofovir disoproxil	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
KONTRAĊETTIVI ORALI		
Ethinylestradiol/Norethindrone/Emtricitabine	L-interazzjoni ma gietx studjata.	L-ebda aġġustament fid-doża m' hu meħtieġ.
Ethinylestradiol (0.035 mg darba kuljum)/Rilpivirine	Ethinylestradiol: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↑ 17%	
Norethindrone (1 mg darba kuljum)/Rilpivirine	Norethindrone: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Rilpivirine: AUC: ↔* C _{min} : ↔* C _{max} : ↔* *ibbażat fuq kontrolli storiċi	
Ethinylestradiol/Norethindrone/Tenofovir disoproxil	Ethinylestradiol: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔	

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-prodotti mediċinali Bidla medja f'percentwali fl-AUC, C_{max}, C_{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-għoti flimkien ma' Eviplera
Norgestimate/Ethinylestradiol/ Tenofovir disoproxil	Norgestimate: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : N/A Ethinylestradiol: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	L-ebda aġġustament tad-doża mhu meħtieġ.
MEDIĊINI ANTIARRITIMIĊI		
Digoxin/Emtricitabine	L-interazzjoni ma' gietx studjata.	L-ebda aġġustament fid-doża m' hu meħtieġ.
Digoxin/Rilpivirine	Digoxin: AUC: ↔ C _{min} : N/A C _{max} : ↔	
Digoxin/Tenofovir disoproxil	L-interazzjoni ma' gietx studjata.	
MEDIĊINI KONTRA T-TAGĦQID TAD-DEMM		
Dabigatran etexilate	L-interazzjoni ma' gietx studjata ma' kwalunkwe mill-komponenti ta' Eviplera.	Riskju għal żidiet tal-konċentrazzjonijiet ta' dabigatran fil-plażma ma' jistax jiġi eskluż (inibizzjoni ta' P-gp intestinali). Il-kombinazzjoni ta' Eviplera u dabigatran etexilate għandha tintuża b'kawtela.
IMMUNOSOPPRESSANTI		
Tacrolimus/Tenofovir disoproxil/ Emtricitabine	Tacrolimus: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : N/A Emtricitabine: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : N/A Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : N/A	L-ebda aġġustament tad-doża mhu meħtieġ.
MEDIĊINI KONTRA D-DIJABETE		
Metformin/Emtricitabine	L-interazzjoni ma' gietx studjata.	L-ebda aġġustament fid-doża m' hu meħtieġ.
Metformin (doża waħda ta' 850 mg)/Rilpivirine	Metformin: AUC: ↔ C _{min} : N/A C _{max} : ↔	
Metformin/Tenofovir disoproxil	L-interazzjoni ma' gietx studjata.	
PRODOTTI LI ĠEJJIN MILL-HXEJJEX		
St. John's wort (<i>Hypericum perforatum</i>)	L-interazzjoni ma' gietx studjata ma' kwalunkwe mill-komponenti ta' Eviplera.	Eviplera m' għandux jintuża flimkien ma' prodotti li jkun fihom St. John's wort, għax l-għoti flimkien jista' jikkawża tnaqqis sinifikanti fil-konċentrazzjonijiet ta' rilpivirine fil-plażma. Dan jista' jirriżulta fit-telf tal-effett terapewtiku ta' Eviplera (ara sezzjoni 4.3).

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-prodotti mediċinali Bidla medja f'percentwali fl-AUC, C _{max} , C _{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Eviplera
INIBITURI TA' HMG-COA REDUCTASE		
Atorvastatin/Emtricitabine	L-interazzjoni ma gietx studjata.	L-ebda aġġustament fid-doża m' hu meħtieġ.
Atorvastatin (40 mg darba kuljum)/ Rilpivirine ¹	Atorvastatin: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 15% C _{max} : ↑ 35% Rilpivirine: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↓ 9%	
Atorvastatin/Tenofovir disoproxil	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
INIBITURI PHOSPHODIESTERASE TA' TIP 5 (PDE-5)		
Sildenafil/Emtricitabine	L-interazzjoni ma gietx studjata.	L-ebda aġġustament fid-doża m' hu meħtieġ.
Sildenafil (doża waħda ta' 50 mg)/ Rilpivirine ¹	Sildenafil: AUC: ↔ C _{min} : N/A C _{max} : ↔ Rilpivirine: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
Vardenafil ² Tadalafil ²		
Sildenafil/Tenofovir disoproxil	L-interazzjoni ma gietx studjata.	

N/A = mhux applikabbli

- 1 Dan l-istudju dwar l-interazzjonijiet twettaq b' doża oġhla mid-doża rakkomandata għal rilpivirine hydrochloride biex jiġi evalwat l-effett massimu fuq il-prodott mediċinali mogħti fl-istess hin. Ir-rakkomandazzjoni dwar dożaġġ hi applikabbli għad-doża rakkomandata ta' rilpivirine ta' 25 mg darba kuljum.
- 2 Dawn huma prodotti mediċinali fi hdan il-klassi fejn interazzjonijiet simili setgħu jitbassru.
- 3 Dan l-istudju dwar l-interazzjonijiet twettaq b' doża oġhla mid-doża rakkomandata għal rilpivirine hydrochloride biex jiġi evalwat l-effett massimu fuq il-prodott mediċinali mogħti fl-istess hin.
- 4 Il-metabolit predominanti ta' sofosbuvir fiċ-ċirkolazzjoni.
- 5 Studju mwettaq b' voxilaprevir 100 mg addizzjonali sabiex jinkisbu l-esponimenti għal voxilaprevir mistennija f' pazjenti infettati bil-virus tal-epatite C (HCV, *hepatitis C virus*).
- 6 Studju mwettaq b' pillola kombinata b' doża fissa ta' emtricitabine/rilpivirine/tenofovir alafenamide.

4.6 Fertilità, tqala u tredidigh

Nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal/kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

L-użu ta' Eviplera irid jiġi akkompanjat mill-użu ta' kontraċezzjoni effettiva.

Tqala

M'hemm l-ebda studju adegwat u kkontrollat tajjeb ta' Eviplera jew il-komponenti f' nisa tqal. Ammont moderat ta' *data* dwar l-użu waqt it-tqala (bejn 300 sa 1,000 riżultat ta' tqala) juri li m'hemm l-ebda effett ta' formazzjoni difettuża jew effetti tossiċi fil-fetu/tarbija tat-twelid wara l-użu ta' rilpivirine (ara sezzjonijiet 4.4, 5.1 u 5.2). Esponimenti iktar baxxi ta' rilpivirine ġew osservati matul it-tqala; għalhekk l-ammont virali għandu jiġi mmonitorjat mill-qrib. Ammont kbir ta' dejta dwar l-użu waqt it-tqala (iktar minn 1,000 riżultat ta' tqala) juri li m'hemm l-ebda effett ta' formazzjoni difettuża jew effetti tossiċi fil-fetu/tarbija tat-twelid wara l-użu ta' emtricitabine u tenofovir disoproxil.

Studji f'annimali ma urewx effetti diretti jew indiretti tossiċi fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3) bil-komponenti ta' Eviplera.

L-użu ta' Eviplera jista' jkun ikkunsidrat waqt it-tqala, jekk hemm il-bżonn għalih.

Treddiġh

Emtricitabine u tenofovir disoproxil huma eliminati fil-halib tas-sider tal-bniedem. Mhux magħruf jekk rilpivirine jiġix eliminat mill-halib tas-sider tal-bniedem. Rilpivirine huwa eliminat fil-halib tal-firien.

M'hemmx tagħrif biżżejjed dwar l-effetti tal-komponenti kollha ta' Eviplera fit-trabi ta' twelid/trabi.

Minhabba l-potenzjal għal reazzjonijiet avversi fi trabi mredda', in-nisa għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex ma jreddgħux jekk qed jirċievu Eviplera.

Sabiex tiġi evitata t-trażmissjoni tal-HIV lit-tarbija, huwa rakkomandat li n-nisa li qed jgħixu bl-HIV ma jreddgħux lit-trabi tagħhom.

Fertilità

M'hemmx dejta disponibbli dwar l-effett ta' Eviplera fuq il-fertilità fil-bniedem. Studji f'animali ma jurux effetti ħżiena fuq il-fertilità minn emtricitabine, rilpivirine hydrochloride jew tenofovir disoproxil.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Eviplera m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Madankollu, il-pazjenti għandhom jiġu infurmata li l-għeja, l-isturdament u n-nghas kienu rrapportati waqt it-trattament bil-komponenti ta' Eviplera (ara sezzjoni 4.8). Dan għandu jiġi kkunsidrat meta tiġi evalwata l-hila ta' pazjent biex issuq jew iħaddem makkinarju.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Il-kombinazzjoni ta' emtricitabine, rilpivirine u tenofovir disoproxil giet studjata bħala l-prodotti komponenti f'pazjenti li qatt ma rċievew kura fil-passat (studji C209 u 215 ta' Fażi III). Il-kors ta' pillola waħda (STR – *single tablet regimen*), Eviplera, gie studjat f'pazjenti viroloġikament soppressi li qalbu minn kors li fih PI msahħah b'ritronavir (studju GS-US-264-0106 ta' Fażi III) jew minn efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil (studju GS-US-264-0111 ta' Fażi IIb). F'pazjenti li qatt ma rċievew kura fil-passat, l-iktar reazzjonijiet avversi li kienu rrapportati b'mod frekwenti u li kienu kkunsidrati bħala possibbilment jew probabbilment relatati ma' rilpivirine hydrochloride u emtricitabine/tenofovir disoproxil, kienu t-tqalligh (9%), sturdament (8%), holm anormali (8%), uġiġh ta' ras (6%), d-dijarea (5%) u nuqqas ta' rqad (5%) (dejta miġbura mill-istudji kliniċi ta' Fażi III C209 u C215, ara sezzjoni 5.1). F'pazjenti viroloġikament soppressi li qalbu għal Eviplera, l-iktar reazzjonijiet avversi li kienu rrapportati b'mod frekwenti u li kienu kkunsidrati bħala possibbilment jew probabbilment relatati ma' Eviplera kienu għeja (3%), d-dijarea (3%), t-tqalligh (2%) u nuqqas ta' rqad (2%) (dejta ta' 48 ġimgha miġbura mill-istudji kliniku ta' Fażi III GS-US-264-0106). Il-profil tas-sigurtà ta' emtricitabine u tenofovir disoproxil f'dawn l-istudji kien konsistenti ma' l-esperjenza fil-passat tal-komponenti individwali mogħtija ma' sustanzi antiretrovirali oħra.

F'pazjenti li jkunu qed jirċievu tenofovir disoproxil, avvenimenti rari ta' indeboliment renali, kollass renali u avvenimenti mhux komuni ta' tubulopatija renali prossimali (inkluż is-sindromu ta' Fanconi), li xi kultant wasslu għal anomalitajiet fl-għadam (li b'mod mhux frekwenti jikkontribwixxu għal ksur) kienu rrapportati. Monitoraġġ tal-funzjoni renali hu rakkomandat għal pazjenti li jkunu qed jirċievu Eviplera (ara sezzjoni 4.4).

It-twaqqif tat-trattament b'Eviplera f'pazjenti infettati kemm bl-HIV kif ukoll bl-HBV jista' jkun assoċjat ma' epatite severa u akuta li tmur għall-aġħar (ara sezzjoni 4.4).

Sommarju tabulat ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi kkunsidrati li kienu mill-inqas possibbilment relatati mat-trattament bil-komponenti ta' Eviplera, li dehru fi studju kliniku u mill-esperjenza miksuba wara li l-prodott tpoġġa fuq is-suq, huma elenkati f' Tabella 2, hawn taht, skond il-klassi ta' sistema ta' l-organi fil-ġisem u skond il-frekwenza. F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa għandhom jitnizzlu skond is-serjetà tagħhom. L-effetti li huma l-aktar serji għandhom jitnizzlu l-ewwel, segwiti minn daww anqas serji. Il-frekwenzi huma deskritti bħala komuni hafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$) jew rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$).

Tabella 2: Sommarju tabulat ta' reazzjonijiet avversi għal Eviplera bbażat fuq studju kliniku u esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq b'Eviplera u l-komponenti individwali tiegħu

Frekwenza	Reazzjonijiet avversi
<i>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</i>	
Komuni:	newtropa ¹ , tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli tad-demem bojod ² , tnaqqis fl-emoglobina ² , tnaqqis fl-għadd tal-plejtlits ²
Mhux komuni:	anemija ^{1,4}
<i>Disturbi fis-sistema immuni</i>	
Komuni:	reazzjoni allergika ¹
Mhux komuni:	sindrome tal-attivazzjoni mill-ġdid immuni
<i>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</i>	
Komuni hafna:	żieda fil-kolesterol totali (fl-istat sajjem) ² , żieda fil-kolesterol LDL (fl-istat sajjem) ² , ipofosfatimja ^{3,5}
Komuni:	ipertrigliceridimija ^{1,2} , iperglicemija ¹ , tnaqqis fl-aptit ²
Mhux komuni:	ipokalmija ^{3,5}
Rari:	aċidożi lattika ³
<i>Disturbi psikjatriċi</i>	
Komuni hafna:	nuqqas ta' rqad ^{1,2}
Komuni:	dipressjoni ² , burdata dipressa ² , disturbi fl-irqad ² , ħolm anormali ^{1,2}
<i>Disturbi fis-sistema nervuża</i>	
Komuni hafna:	uġiġh ta' ras ^{1,2,3} , sturdament ^{1,2,3}
Komuni:	nghas ²
<i>Disturbi gastro-intestinali</i>	
Komuni hafna:	żieda f'amylase pankreatika ² , rimettar ^{1,2,3} , dijarea ^{1,3} , dardir ^{1,2,3}
Komuni:	żieda f'amylase, li tinkludi żieda f'amylase pankreatika ¹ , żieda fis-serum lipase ^{1,2} , uġiġh addominali ^{1,2,3} , skonfort addominali ² , nefha addominali ³ , dispepsja ¹ , gass ³ , ħalq xott ²
Mhux komuni:	pankreatite ³
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</i>	
Komuni hafna:	żieda fit-transaminases (AST u/jew ALT) ^{1,2,3}
Komuni:	żieda fil-bilirubina ^{1,2}
Rari:	epatite ³ , steatożi tal-fwied ³
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</i>	
Komuni hafna:	raxx ^{1,2,3}
Komuni:	raxx bl-imsiemer ¹ , raxx bil-ponot ¹ , urtikarja ¹ , telf tal-kulur tal-ġilda (żieda fil-pigmentazzjoni) ^{1,4} , raxx makulopapulari ¹ , ħakk ¹
Mhux komuni:	aņġjoedema ^{1,3,6} , reazzjonijiet severi tal-ġilda b'sintomi sistemici ⁷
<i>Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi</i>	
Komuni hafna:	livell għoli ta' creatine kinase ¹
Mhux komuni:	rabdomijolożi ^{3,5} , dgħufija muskolari ^{3,5}
Rari:	osteomalaċċja (li tidher bħala wġiġh fl-għadam u b'mod mhux frekwenti tikkontribwixxi għal ksar) ^{3,5,8} , mijopatija ^{3,5}
<i>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarka</i>	
Mhux komuni:	tubulopatija renali prossimali li tinkludi s-sindromu ta' Fanconi ³ , żieda fil-kreatinina ³ , proteinurija ³
Rari:	insuffiċjenza tal-kliewi (akuta u kronika) ³ , nekrozi tubulari akuta ³ , nefrite (li tinkludi nefrite akuta interstizjali) ^{3,8} , dijabete insipidus nefroġenika ³

Frekwenza	Reazzjonijiet avversi
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</i>	
Komuni hafna:	astenja ^{1, 3}
Komuni:	uġiġħ ¹ , għeja ²

- 1 Reazzjoni avversa identifikata għal emtricitabine.
- 2 Reazzjoni avversa identifikata għal rilpivirine hydrochloride.
- 3 Reazzjoni avversa identifikata għal tenofovir disoproxil.
- 4 L-anemija kienet komuni u t-tibdil fil-kulur tal-ġilda (żieda fil-pigmentazzjoni) kien komuni hafna meta emtricitabine ingħata lil pazjenti pedjatriċi (ara sezzjoni 4.8, *Popolazzjoni pedjatrika*).
- 5 Din ir-reazzjoni avversa tista' ssehh' bħala konsegwenza ta' tubulopatija renali prossimali. Mhijiex ikkunsidrata li hi assoċjata b'mod kawżali ma' tenofovir disoproxil fl-assenza ta' din il-kundizzjoni.
- 6 Din kienet reazzjoni avversa rari għal tenofovir disoproxil. Ġiet identifikata wkoll bħala reazzjoni avversa għal emtricitabine permezz ta' sorveljanza wara t-tqegħid fis-suq, iżda ma ġietx osservata fi studji kliniċi kkontrollati li fihom il-parteciċipanti ntgħażlu b'mod kawżali fl-adulti, jew fi studji kliniċi tal-HIV dwar emtricitabine f'pazjenti pedjatriċi. Il-kategorija ta' frekwenza ta' mhux komuni ġiet stmata minn kalkolazzjoni statistika bbażata fuq in-numru totali ta' pazjenti esposti għal emtricitabine f'dawn l-istudji kliniċi (n = 1,563).
- 7 Din ir-reazzjoni avversa ġiet identifikata permezz ta' sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq għal Eviplera (kombinazzjoni ta' doża fissa) iżda ma ġietx osservata fi studji kliniċi kkontrollati li fihom il-parteciċipanti ntgħażlu b'mod kawżali għal Eviplera. Il-kategorija ta' frekwenza ġiet stmata minn kalkolazzjoni statistika bbażata fuq in-numru totali ta' pazjenti esposti għal Eviplera jew il-komponenti kollha tiegħu, fi studji kliniċi kkontrollati li fihom il-parteciċipanti ntgħażlu b'mod kawżali (n = 1,261). Ara sezzjoni 4.8 *Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula*.
- 8 Din ir-reazzjoni avversa ġiet identifikata permezz ta' sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq għal tenofovir disoproxil, iżda ma ġietx osservata fi studji kliniċi kkontrollati li fihom il-parteciċipanti ntgħażlu b'mod kawżali jew il-programm ta' aċċess imkabbar għal tenofovir disoproxil. Il-kategorija ta' frekwenza ġiet stmata mill-kalkolazzjoni statistika bbażata fuq in-numru totali ta' pazjenti esposti għal tenofovir disoproxil fi studji kliniċi kkontrollati li fihom il-parteciċipanti ntgħażlu b'mod kawżali u l-programm ta' aċċess imkabbar (n = 7,319).

Anormalitajiet tal-laboratorju

Lipidi

Wara 96 ġimgha fl-istudji ta' Fażi III miġbura C209 u C215 ta' pazjenti li qatt ma rċievew kura fil-passat, fil-parti tal-istudju dwar rilpivirine, il-medja tal-bidla mil-linja bażi fil-kolesterol totali (fl-istat sajjem) kienet ta' 5 mg/dL, fil-kolesterol ta' lipoproteina ta' densità għolja (HDL, *high-density lipoprotein*) (fl-istat sajjem) 4 mg/dL, fil-kolesterol ta' lipoproteina ta' densità baxxa (LDL, *low density lipoprotein*) (fl-istat sajjem) 1 mg/dL, u fit-triglycerides (fl-istat sajjem) -7 mg/dL. Wara 48 ġimgha fl-istudju GS-US-264-0106 ta' Fażi III ta' pazjenti soppressi viroloġikament li qalbu għal Eviplera minn kors li fih PI msahħaħ b'ritonavir, il-medja tal-bidla mil-linja bażi fil-kolesterol totali (fl-istat sajjem) kienet ta' -24 mg/dL, fil-kolesterol HDL (fl-istat sajjem) -2 mg/dL, fil-kolesterol LDL (fl-istat sajjem) -16 mg/dL, u fit-triglycerides (fl-istat sajjem) -64 mg/dL.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Indeboliment renali

Billi Eviplera jista' jikkawża ħsara renali, il-monitoraġġ tal-funzjoni renali hu rakkomandat (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8 *Sommarju tal-profil tas-sigurtà*). Tubulopatija renali prossimali ġeneralment fieqet jew marret għall-aħjar wara t-twaqqif ta' tenofovir disoproxil. Madankollu, f'xi pazjenti, tnaqqis f'CrCl m'għaddiex kompletament minkejja t-twaqqif ta' tenofovir disoproxil. Pazjenti f'riskju ta' indeboliment renali (bħal pazjenti b'fatturi ta' riskju renali fil-linja bażi, mard ta' l-HIV li jkun fi stadju avanzat, jew pazjenti li jkunu qed jirċievu prodotti mediċinali nefrotossiċi fl-istess hin) għandhom riskju akbar li jkollhom irkupru mhux komplet tal-funzjoni renali minkejja t-twaqqif ta' tenofovir disoproxil (ara sezzjoni 4.4).

Acidożi lattika

Ġew irrappurtati każijiet ta' acidożi lattika b'tenofovir disoproxil waħdu jew flimkien ma' antiretrovirali oħra. Pazjenti li għandhom fatturi li jippreddisponu bħal pazjenti b'mard mhux kumpensat tal-fwied, jew pazjenti li jirċievu mediċini fl-istess waqt magħrufa li jikkawżaw acidożi lattika huma f'riskju akbar li jkollhom acidożi lattika severa matul trattament b'tenofovir disoproxil, inklużi riżultati fatali.

Parametri metabolici

Il-piż u l-livelli ta' lipidi u glukożju fid-demm jistgħu jiżiedu matul it-terapija antiretrovirali (ara sezzjoni 4.4).

Sindromu tar-Riattivazzjoni Immuni

F'pazjenti infettati bl-HIV b' deficjenza immuni severa fiż-żmien tal-bidu ta' CART, tista' sseħħ reazzjoni infjammatorja għal infezzjonijiet opportunistiċi asintomatiċi jew residwali. Disturbi awtoimmuni (bħall-marda ta' Graves u epatite awtoimmuni) ġew irrappurtati wkoll; madankollu, iż-żmien irrappurtat sal-bidu hu iktar varjabbli u dawn l-avvenimenti jistgħu jseħħu hafna xhur wara l-bidu tal-kura (ara sezzjoni 4.4).

Osteonekrozi

Kienu rrappurtati każijiet ta' osteonekrozi, partikularment f'pazjenti li jkollhom fatturi ta' riskju li huma magħrufa b'mod ġenerali, mard ta' l-HIV li jkun fi stadju avanzat jew esponiment fit-tul għal CART. Il-frekwenza ta' dan il-mard mhijiex magħrufa (ara sezzjoni 4.4).

Reazzjonijiet severi tal-ġilda

Reazzjonijiet severi tal-ġilda b'sintomi sistematiċi, ġew irrappurtati matul l-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq b'Eviplera, li jinkludu raxxijiet akkumpanjati minn deni, infafet, konguntivite, anġjoedema, testijiet tal-funzjoni tal-fwied b'riżultati għoljin, u/jew eosinofilija (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

M'hemmx biżżejjed informazzjoni għal tfal ta' taħt it-18-il sena. Eviplera mhuiwix rakkomandat f'din il-popolazzjoni (ara sezzjoni 4.2).

Meta emtricitabine (wieħed mill-komponenti ta' Eviplera) inġhata lil pazjenti pedjatriċi, ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin ġew osservati b'mod aktar frekwenti flimkien mar-reazzjonijiet avversi rrappurtati fl-adulti: anemija kienet komuni (9.5%) u tibdil tal-kulur tal-ġilda (zieda fil-pigmentazzjoni) kien komuni hafna (31.8%) f'pazjenti pedjatriċi (ara sezzjoni 4.8, Sommarju tabulat tar-reazzjonijiet avversi).

Popolazzjonijiet speċjali oħrajn

Anzjani

Eviplera ma ġiex studjat f'pazjenti li jkollhom iktar minn 65 sena. Pazjenti anzjani huma aktar probabbli li jkollhom tnaqqis tal-funzjoni renali, għalhekk għandha tingħata attenzjoni partikulari meta pazjenti anzjani jkunu qed jingħataw it-trattament b'Eviplera (ara sezzjoni 4.4).

Pazjenti b'indeboliment renali

Billi tenofovir disoproxil jista' jikkawża tossiċità renali, monitoraġġ mill-qrib tal-funzjoni renali hu rakkomandat fi kwalunkwe pazjent b'indeboliment renali kkurat b'Eviplera (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 5.2).

Pazjenti infettati kemm bl-HIV/HBV jew bl-HCV

Il-profil tar-reazzjoni avversa ta' emtricitabine, rilpivirine hydrochloride u tenofovir disoproxil f'pazjenti infettati kemm bl-HIV/HBV jew bl-HIV/HCV kien jixbah lil dak osservat f'pazjenti infettati bl-HIV biss. Madankollu, bħalma jkun mistenni f'dan il-grupp ta' pazjenti, zieda fl-AST u l-ALT seħħet iżjed ta' spiss milli fil-popolazzjoni ġenerali infettata bl-HIV.

Epatite li tmur għall-agħar wara t-twaqqif tat-trattament

F'pazjenti infettati bl-HIV li kienu infettati wkoll bl-HBV, seħħet evidenza klinika u tal-laboratorju ta' epatite wara t-twaqqif tal-trattament (ara sezzjoni 4.4).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' Appendiċi V.

4.9 Doża eċċessiva

Żieda fir-riskju ta' reazzjonijiet avversa assoċjati ma' Eviplera u l-komponenti individwali tiegħu tista' tiġi osservata fil-każ ta' doża eċċessiva.

Jekk iseħħ każ ta' doża eċċessiva, il-pazjent għandu jiġi mmonitorjat għal sinjali ta' tossiċità (ara sezzjoni 4.8), u t-trattament ta' appoġġ regolari għandu jingħata kif meħtieġ li jinkludi l-osservazzjoni tal-istat kliniku tal-pazjent u l-monitoraġġ tas-sinjali vitali u ECG (intervall tal-QT).

M'hemm l-ebda antidotu speċifiku għal doża eċċessiva b'Eviplera. Sa 30% tad-doża ta' emtricitabine u madwar 10% tad-doża ta' tenofovir tista titneħħa permezz ta' dijalizi tad-demem. Mhux magħruf jekk emtricitabine jew tenofovir jistgħux jitneħħew permezz ta' dijalizi peritoneali. Billi rilpivirine jehel ħafna mal-proteina, id-dijalisi mhux mistennija li tirriżulta fi tneħħija sinifikanti tas-sustanza attiva. Immaniġġar addizzjonali għandu jsir skont kif ikun indikat b'mod kliniku jew skont kif ikun irrakkomandat miċ-ċentru nazzjonali dwar avvalenament, fejn dan ikun disponibbli.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antivirali għal użu sistemiku; antivirali għat-trattament ta' infezzjonijiet tal-HIV, kombinazzjonijiet. Kodiċi ATC: J05AR08.

Mekkaniżmu ta' azzjoni u effetti farmakodinamiċi

Emtricitabine huwa analogu tan-nukleosidi ta' cytidine. Tenofovir disoproxil jinbdel *in vivo* għal tenofovir, li huwa analogu ta' nucleoside monophosphate (nucleotide) analogu ta' adenosine monophosphate. Kemm emtricitabine kif ukoll tenofovir għandhom attività li hi speċifika għall-HIV-1, l-HIV-2 u, l-HBV.

Rilpivirine hu diarylpyrimidine NNRTI ta' HIV-1. L-attività ta' rilpivirine hi medjata minn inibizzjoni mhux kompetittiva ta' HIV-1 *reverse transcriptase* (RT).

Emtricitabine u tenofovir jiġu fosforilati permezz ta' enzimi ċellulari biex jiffurmaw emtricitabine triphosphate u tenofovir diphosphate, rispettivament. Studji *in vitro* wrew li kemm emtricitabine u tenofovir jistgħu jkunu fosforilati b'mod shiħ meta kkombinati flimkien fiċ-ċelluli. Emtricitabine triphosphate u tenofovir diphosphate jinibixxu kompetittivament ir-RT ta' l-HIV-1 li jirriżulta fit-terminazzjoni tal-katina tad-DNA.

Kemm emtricitabine triphosphate u tenofovir diphosphate huma inibituri dgħajfa tal-polimerases tad-DNA mammifera u ma kienx hemm evidenza ta' tossiċità lill-mitokondrija *in vitro* jew *in vivo*. Rilpivirine ma jinibixxix il-polymerases ta' DNA ċellulari tal-bniedem α , β u polymerase ta' DNA mitokondrijali γ .

Attività antivirali *in vitro*

Il-kombinazzjoni tripla ta' emtricitabine, rilpivirine u tenofovir wera attività antivirali sinergistika fil-koltura taċ-ċelluli.

L-attività antivirali ta' emtricitabine kontra iżolati tal-laboratorju u kliniċi ta' HIV-1 giet evalwata f'razza ta' ċelluli limfoblastojde, ir-razza ta' ċelluli MAGI-CCR5, u ċelluli mononukleari fid-demem periferali. Il-valuri tal-konċentrazzjoni effettiva ta' 50% (EC₅₀) għal emtricitabine kienu fil-medda ta' 0.0013 sa 0.64 µM.

Emtricitabine wera attività antivirali fil-koltura taċ-ċelluli kontra sottotip ta' HIV-1 A, B, Ċ, D, E, F, u G (il-valuri EC₅₀ varjaw minn 0.007 sa 0.075 µM) u wera attività speċifika tar-razza kontra HIV-2 (il-valuri EC₅₀ varjaw minn 0.007 sa 1.5 µM).

Fi studji dwar il-kombinazzjoni ta' emtricitabine ma' NRTIs (abacavir, didanosine, lamivudine, stavudine, tenofovir, u zidovudine), NNRTIs (delavirdine, efavirenz, nevirapine, u rilpivirine), u PIs (amprenavir, nelfinavir, ritonavir, u saquinavir), ġew osservati effetti minn addittivi sa sinergistiċi.

Rilpivirine wera attività kontra razez tal-laboratorju ta' wild-type HIV-1 f'razez ta' ċelluli T infettati b'mod akut b'medjan ta' valur EC₅₀ għal HIV-1/IIIB ta' 0.73 nM (0.27 ng/mL). Ghalkemm rilpivirine wera attività limitata *in vitro* kontra HIV-2 b'valuri EC₅₀ li jvarjaw minn 2,510 sa 10,830 nM (920 sa 3,970 ng/mL), il-kura ta' infezzjoni b'HIV-2 b'rilpivirine hydrochloride mhijiex rakkomandata fl-assenza ta' dejta klinika.

Rilpivirine wera wkoll attività antivirali kontra sensiela wiesgħa ta' iżolati primarji ta' HIV-1 grupp M (sottotip A, B, Ċ, D, F, G, H) b'valuri EC₅₀ li jvarjaw minn 0.07 sa 1.01 nM (0.03 sa 0.37 ng/mL) u iżolati primarji ta' grupp O b'valuri EC₅₀ li jvarjaw minn 2.88 sa 8.45 nM (1.06 sa 3.10 ng/mL).

L-attività antivirali ta' tenofovir kontra iżolati tal-laboratorju u kliniċi ta' HIV-1 giet evalwata f'razza ta' ċelluli limfoblastojdi, ċelluli monoċiti/makrofagi primarji u limfoċiti tad-demem periferali. Il-valuri EC₅₀ għal tenofovir kienu fil-medda ta' 0.04 sa 8.5 µM.

Tenofovir wera attività antivirali fil-koltura taċ-ċelluli kontra sottotip ta' HIV-1 A, B, Ċ, D, E, F, G u O (il-valuri EC₅₀ varjaw minn 0.5 sa 2.2 µM) u wera attività speċifika tar-razza kontra HIV-2 (il-valuri EC₅₀ varjaw minn 1.6 sa 5.5 µM).

Fi studji dwar il-kombinazzjoni ta' tenofovir ma' NRTIs (abacavir, didanosine, emtricitabine, lamivudine, stavudine, u zidovudine), NNRTIs (delavirdine, efavirenz, nevirapine, u rilpivirine), u PIs (amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, u saquinavir), ġew osservati effetti minn addittivi sa sinergistiċi.

Reżistenza

Meta tiġi kkunsidrata d-dejta kollha disponibbli *in vitro* u d-dejta ġġenerata f'pazjenti mhux ikkurati, il-mutazzjonijiet assoċjati mar-reżistenza f'HIV-1 RT, li ġejjin, meta jkunu preżenti fil-linja bażi, jistgħu jaffettwaw l-attività ta' Eviplera: K65R, K70E, K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138Q, E138R, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, M184I, M184V, Y188L, H221Y, F227C, M230I, M230L u l-kombinazzjoni ta' L100I u K103N.

Impatt negattiv minn mutazzjonijiet NNRTI hliet daww elenkati hawn fuq (eż. mutazzjonijiet K103N jew L100I bħala mutazzjonijiet waħidhom) ma jistgħux jiġu esklużi, għax dan ma ġiex studjat *in vivo* f'numru suffiċjenti ta' pazjenti.

Bħal fil-każ ta' prodotti mediċinali antiretrovirali oħrajn, l-ittestjar għar-reżistenza u/jew id-dejta tar-reżistenza storika għandhom jiggwidaw l-użu ta' Eviplera (ara sezzjoni 4.4).

Fil-koltura taċ-ċelluli

Ir-reżistenza għal emtricitabine jew tenofovir intweriet *in vitro* u f'xi pazjenti infettati bl-HIV-1 minhabba l-iżvilupp tas-sostituzzjoni M184V jew M184I f'RT b'emtricitabine jew is-sostituzzjoni K65R f'RT b'tenofovir. Flimkien ma' dan, sostituzzjoni K70E f'HIV-1 RT intgħazlet minn tenofovir u tirriżulta f'tnaqqis ta' livell baxx fis-suxxettibilità għal abacavir, emtricitabine, tenofovir u lamivudine. Ma kienu identifikati l-ebda passagġi ta' reżistenza oħra għal emtricitabine jew tenofovir.

Il-viri rezistenti għal emtricitabine bil-mutazzjoni M184V/I kienu *cross-resistant* għal lamivudine, iżda żammew is-sensittività għal didanosine, stavudine, tenofovir, zalcitabine u zidovudine. Il-mutazzjoni K65R tista' ukoll tintgħażel minn abacavir jew didanosine u tikkawża tnaqqis fis-suxxettibilità għal dawn il-medicini flimkien għal lamivudine, emtricitabine u tenofovir. Tenofovir disoproxil għandu jkun evitat f'pazjenti bl-HIV-1 bil-mutazzjoni K65R. Il-mutants K65R, M184V, u K65R+M184V ta' HIV-1 jibqgħu suxxettibbli b'mod shiħ għal rilpivirine.

Razez rezistenti għal rilpivirine intgħażlu fil-koltura taċ-ċelluli li tibda minn wild-type HIV-1 ta' oriġini u sottotipi differenti kif ukoll HIV-1 rezistenti għal NNRTI. L-iktar mutazzjonijiet assoċjati ma' rezistenza osservati b'mod komuni li rriżultaw kienu jinkludu L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C u M230I.

F'pazjenti infettati bl-HIV li qatt ma rċievew kura fil-passat

Għall-analizzijiet tar-reżistenza, intużat definizzjoni iktar wiesgħa ta' insuffiċjenza viroloġika milli fl-analizi tal-effikaċja primarja. Fl-analizi kumulattiva miġbura tar-reżistenza f'gimgha 96 għal pazjenti li kienu qed jirċievu rilpivirine flimkien ma' emtricitabine/tenofovir disoproxil, gie osservat riskju akbar ta' insuffiċjenza viroloġika għal pazjenti fil-parti tal-istudju dwar rilpivirine matul l-ewwel 48 gimgha ta' dawn l-istudji (11.5% fil-parti tal-istudju dwar rilpivirine u 4.2% fil-parti tal-istudju dwar efavirenz) filwaqt li kienu osservati rati baxxi ta' insuffiċjenza viroloġika, li kienu simili bejn il-partijiet tal-istudju, mill-analizi ta' gimgha 48 sa gimgha 96 (15-il pazjent jew 2.7% fil-parti tal-istudju dwar rilpivirine u 14-il pazjent jew 2.6% fil-parti tal-istudju dwar efavirenz). Minn dawn l-insuffiċjenzi viroloġiċi, 5/15 (rilpivirine) u 5/14 (efavirenz) kienu f'pazjenti b'ammont virali fil-linja bażi ta' $\leq 100,000$ kopja/mL.

F'analizi tar-reżistenza miġbura f'gimgha 96 għal pazjenti li kienu qed jirċievuemtricitabine/tenofovir disoproxil + rilpivirine hydrochloride fl-istudji kliniċi ta' Fażi III C209 u C215, kien hemm 78 pazjent b'insuffiċjenza viroloġika b'informazzjoni dwar ir-reżistenza ġenotipika disponibbli għal 71 minn dawk il-pazjenti. F'din l-analizi, il-mutazzjonijiet assoċjati ma' rezistenza għal NNRTIs li żviluppaw bl-iktar mod komuni f'dawn pazjenti kienu: V90I, K101E, E138K/Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y u F227C. L-iktar mutazzjonijiet komuni kienu l-istess fl-analizzijiet ta' gimgha 48 u gimgha 96. Fl-istudji, il-preżenza tal-mutazzjonijiet V90I u V189I fil-linja bażi ma affettwax ir-rispons. Is-sostituzzjoni E138K ħarġet bl-iktar mod frekwenti matul il-kura b'rilpivirine, b'mod komuni flimkien mas-sostituzzjoni M184I. 52% tal-pazjenti b'insuffiċjenza viroloġika fil-parti tal-istudju dwar rilpivirine żviluppaw mutazzjonijiet NNRTIs u NRTIs fl-istess hin. Il-mutazzjonijiet assoċjati ma' rezistenza għal NRTIs li żviluppaw fi 3 jew iktar pazjenti kienu: K65R, K70E, M184V/I u K219E matul il-perjodu ta' kura.

Sa gimgha 96, inqas pazjenti fil-parti tal-istudju dwar rilpivirine b'ammont virali fil-linja bażi ta' $\leq 100,000$ kopja/mL kellhom sostituzzjonijiet ġodda assoċjati mar-reżistenza u/jew rezistenza fenotipika għal rilpivirine (7/288) minn pazjenti b'ammont virali fil-linja bażi ta' $> 100,000$ kopja/mL (30/262). Fost dawk il-pazjenti li żviluppaw rezistenza għal rilpivirine, 4/7 pazjenti b'ammont virali fil-linja bażi ta' $\leq 100,000$ kopja/mL u 28/30 pazjent b'ammont virali fil-linja bażi ta' $> 100,000$ kopja/mL kellhom *cross-resistance* għal NNRTIs oħrajn.

F'pazjenti viroloġikament soppressi infettati bl-HIV-1

Studju GS-US-264-0106

Mill-469 pazjent li rċievew kura b'Eviplera [317-il pazjent li qalbu għal Eviplera fil-linja bażi (parti tal-istudju ta' Eviplera) u 152 pazjent li qalbu fil-gimgha 24 (parti tal-istudju tal-Qlib Ittardjat)], b'kollox ġew analizzati 7 pazjenti għall-iżvilupp ta' rezistenza u kollha kellhom dejta ġenotipika u fenotipika disponibbli. Sal-gimgha 24, żewġ pazjenti li qalbu għal Eviplera fil-linja bażi (2 minn 317-il pazjent, 0.6%) u pazjent wiehed li żammew il-kors tagħhom abbażi ta' PI msaħħaħ b'ritonavir [parti tal-istudju li Baqgħu fuq il-Kors fil-Linja Bażi (SBR)] (pazjent 1 minn 159, 0.6%) żviluppaw rezistenza ġenotipika u/jew fenotipika għall-medicini tal-istudju. Wara l-gimgha 24, l-HIV-1 minn 2 pazjenti addizzjonali fil-parti tal-istudju ta' Eviplera żviluppaw rezistenza sal-gimgha 48 (total ta' 4 minn 469 pazjent, 0.9%). It-3 pazjenti li kien għad fadal li rċievew kura b'Eviplera ma kellhomx rezistenza emergenti.

L-aktar mutazzjonijiet komuni ta' rezistenza emergenti f'pazjenti li rċievew kura b'Eviplera kienu M184V/I u E138K f'RT. Il-pazjenti kollha baqgħu suxxettibbli għal tenofovir. Mill-24 pazjent li rċievew kura b'Eviplera li kellhom is-sostituzzjoni K103N assoċjata ma' NNRTI pre-eżistenti fil-linja bażi fl-HIV-1 tagħhom, 17 minn 18-il pazjent fil-parti tal-istudju ta' Eviplera u 5 minn 6 pazjenti fil-parti tal-istudju ta' SBR żammew soppresjoni viroloġika wara li qalbu għal Eviplera sat-48 ġimgħa u l-24 ġimgħa ta' kura, rispettivament. Pazjent wiehed b'K103N pre-eżistenti fil-linja bażi kellu insuffiċjenza viroloġika b'rezistenza emergenti addizzjonali sal-ġimgħa 48.

Studju GS-US-264-0111

Sal-ġimgħa 48, ma żviluppat l-ebda rezistenza emergenti fiż-2 pazjenti b'insuffiċjenza viroloġika fost il-pazjenti li qalbu għal Eviplera minn efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil (0 minn 49 pazjent).

Cross-resistance

Ma ntweriet l-ebda *cross-resistance* sinifikanti bejn varjanti ta' HIV-1 rezistenti għal rilpivirine u emtricitabine jew tenofovir, jew bejn varjanti rezistenti għal emtricitabine jew tenofovir u rilpivirine.

Fil-koltura taċ-ċelluli

Emtricitabine

Il-viruses rezistenti għal emtricitabine mal-sostituzzjoni M184V/I kienu *cross-resistant* għal lamivudine, iżda żammew is-sensittività għal didanosine, stavudine, tenofovir, u zidovudine.

Viruses li jkun fihom sostituzzjonijiet li jikkawżaw tnaqqis fis-suxxettibilità għal stavudine u zidovudine (mutazzjonijiet assoċjati ma' analogi ta' thymidine, TAMs) (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, K219Q/E), jew li jikkawżaw tnaqqis fis-suxxettibilità għal didanosine (L74V) baqgħu sensittivi għal emtricitabine. HIV-1 li jkun fih is-sostituzzjoni K103N jew sostituzzjonijiet oħrajn assoċjati ma' rezistenza għal rilpivirine u NNRTIs oħrajn, kien suxxettibbli għal emtricitabine.

Rilpivirine hydrochloride

F'sensiela ta' 67 razza ta' HIV-1 rikombinanti fil-laboratorju b'mutazzjoni waħda assoċjata ma' rezistenza f'pożizzjonijiet RT assoċjati ma' rezistenza għal NNRTI, li kienu jinkludu K103N u Y181C li jinsabu b'mod l-iktar komuni, rilpivirine wera attività antivirali kontra 64 (96%) minn dawn ir-razez. Dawn il-mutazzjonijiet waħidhom assoċjati ma' rezistenza assoċjati ma' telf ta' suxxettibilità għal rilpivirine kienu: K101P u Y181V/I. Is-sostituzzjoni K103N waħidha ma rriżultatx f'suxxettibilità mnaqqsa għal rilpivirine, iżda l-kombinazzjoni ta' K103N u L100I irriżultat f'suxxettibilità seba' darbiet aktar imnaqqsa għal rilpivirine. Fi studju ieħor, is-sostituzzjoni Y188L irriżultat fi tnaqqis tas-suxxettibilità għal rilpivirine ta' 9 darbiet għal iżolati kliniċi u 6 darbiet għal mutants diretti għas-sit.

Tenofovir disoproxil

Is-sostituzzjoni K65R u wkoll K70E tirriżulta fi tnaqqis tas-suxxettibilità għal abacavir, didanosine, lamivudine, emtricitabine u tenofovir, iżda żzomm is-sensittività għal zidovudine.

Pazjenti li l-marda tal-HIV tagħhom kellha 3 TAMs jew aktar li kienu jinkludu s-sostituzzjoni M41L jew L210W RT urew tnaqqis fir-rispons għal tenofovir disoproxil.

Rispons viroloġiku għal tenofovir disoproxil ma tnaqqasx f'pazjenti bl-HIV-1 li kien jesprimi s-sostituzzjoni M184V assoċjata mar-rezistenza għal abacavir/emtricitabine/lamivudine.

HIV-1 li kien fih il-mutazzjoni K103N jew Y181C, jew sostituzzjonijiet assoċjati ma' rilpivirine b'rezistenza għal NNRTIs, kien suxxettibbli għal tenofovir.

F'pazjenti li qatt ma rċievew kura fil-passat

Riżultati tar-rezistenza, li jinkludu rezistenza inkroċjata għal NNRTIs oħrajn, f'pazjenti li rċievew rilpivirine hydrochloride flimkien ma' emtricitabine/tenofovir disoproxil fi studji ta' Fażi III (dejta miġbura minn C209 u C215) u li kellhom insuffiċjenza viroloġika, qed jintwerew hawn taħt f'Tabella 3.

Tabella 3: Rizultati ta' rezistenza fenotipika u *cross-resistance* minn studji C209 u C215 (dejta miġbura) għal pazjenti li rċievew rilpivirine hydrochloride flimkien ma' emtricitabine/tenofovir disoproxil f' ġimgħa 96 (ibbażat fuq analiżi tar-rezistenza)

	F'pazjenti b'dejta fenotipika (n = 66)	F'pazjenti b'ammont virali fil-linja bażi ta' ≤100,000 kopja/mL (n = 22)	F'pazjenti b'ammont virali fil-linja bażi ta' >100,000 kopja/mL (n = 44)
Reżistenza għal rilpivirine ¹	31/66	4/22	27/44
<i>Cross-resistance</i> ² għal			
etravirine	28/31	3/4	25/27
efavirenz	27/31	3/4	24/27
nevirapine	13/31	1/4	12/27
Reżistenza għal emtricitabine/lamivudine (M184I/V)	40/66	9/22	31/44
Reżistenza għal tenofovir (K65R)	2/66	0/22	2/44

1 Reżistenza fenotipika għal (bidla ta' > 3.7 meta mqabbel mal-kontroll).

2 Reżistenza fenotipika (Antivirogram).

F'pazjenti viroloġikament soppressi infettati bl-HIV-1

Fi studju GS-US-264-0106, 4 mill-469 pazjent li qalbu minn kors ibbażat fuq inibitur ta' protease (PI, *protease inhibitor*) imsaħħaħ b'ritonavir għal Eviplera kellhom HIV-1 b'suxxettibilità mnaqqsa għal mill-inqas komponent wieħed ta' Eviplera sa ġimgħa 48. Dehret reżistenza *de novo* għal emtricitabine/lamivudine f'4 każijiet, kif ukoll għal rilpivirine f'2 każijiet, bi *cross-resistance* konsegwenti għal efavirenz (2/2), nevirapine (2/2) u etravirine (1/2).

Effetti fuq l-elettrokardjogramm

L-effett ta' rilpivirine hydrochloride fid-doża rakkomandata ta' 25 mg darba kuljum fuq l-intervall tal-QTcF gie evalwata fi studju *crossover, randomised*, ikkontrollat bi placebo u b'mod attiv (moxifloxacin 400 mg darba kuljum) f'60 individwu adult b'saħħithom, bi 13-il kejl fuq perjodu ta' 24 sigħat fl-istat fiss. Rilpivirine hydrochloride fid-doża rakkomandata ta' 25 mg darba kuljum, mhuxwix assoċjat ma' effett klinikament rilevanti fuq il-QTc.

Meta doži supratherapewtiċi ta' 75 mg darba kuljum u 300 mg darba kuljum ta' rilpivirine hydrochloride ġew studjati f'individwi adulti b'saħħithom, il-medja tad-differenzi massimi time-matched (95% upper confidence bound) fl-intervall tal-QTcF mill-placebo wara l-korrezzjoni tal-linja bażi kienu ta' 10.7 (15.3) u 23.3 (28.4) ms, rispettivament. L-ġhoti fl-istat fiss ta' rilpivirine hydrochloride 75 mg darba kuljum u 300 mg darba kuljum, irriżulta f' medja tas-C_{max} ta' madwar 2.6 drabi iżjed u 6.7 drabi iżjed, rispettivament, oghla mill-medja tas-C_{max} fl-istat fiss osservat bid-doża rakkomandata ta' 25 mg ta' rilpivirine hydrochloride darba kuljum.

Esperjenza klinika

Pazjenti infettati bl-HIV-1 li qatt ma rċievew kura fil-passat

L-effikaċja ta' Eviplera hi bbażata fuq l-analiżijiet ta' dejta ta' 96 ġimgħa minn żewġ studji kkontrollati, *randomised, double-blind*, C209 u C215. Pazjenti infettati bl-HIV-1 li qatt ma rċievew kura b'antiretrovirali fil-passat, kienu reġistrati (n = 1,368); dawn kellhom HIV-1 RNA fil-plażma ta' ≥5,000 kopja/mL u kienu skrinjati għal suxxettibilità għal N(t)RTI u għall-assenza ta' mutazzjonijiet assoċjati mar-rezistenza għal NNRTI speċifiċi. L-istudji huma identiċi fid-disinn tagħhom bl-eċċezzjoni tal-kors fl-isfond (*background regimen*). Il-pazjenti ġew *randomised* fi proporzjon ta' 1:1 biex jirċievu jew rilpivirine hydrochloride 25 mg (n = 686) darba kuljum jew efavirenz 600 mg (n = 682) darba kuljum flimkien ma' mal-kors fl-isfond. Fi studju C209 (n = 690), il-kors fl-isfond kien emtricitabine/tenofovir disoproxil. Fi studju C215 (n = 678), il-kors fl-isfond kien jikkonsisti minn 2 N(t)RTIs magħżula mill-investigatur: emtricitabine/tenofovir disoproxil (60%, n = 406) jew lamivudine/zidovudine (30%, n = 204) jew abacavir flimkien ma' lamivudine (10%, n = 68).

F'analizi miġbura għal C209 u C215 ta' pazjenti li rċewew kors fl-isfond ta' emtricitabine/tenofovir disoproxil, il-karatteristiċi demografiċi u fil-linja bażi kienu bbilanċjati bejn il-parti tal-istudju dwar rilpivirine u efavirenz. Tabella 4: turi karatteristiċi demografiċi u karatteristiċi tal-marda fil-linja bażi magħżula. Il-medjan tal-HIV-1 RNA fil-plażma kienet ta' 5.0 u 5.0 log₁₀ kopji/mL u l-medjan tal-għadd ta' CD4+ kien ta' 247 x 10⁶ ċelluli/L u 261 x 10⁶ ċelluli/L għal pazjenti li ġew *randomised* fil-parti tal-istudju dwar rilpivirine u efavirenz, rispettivament.

Tabella 4: Il-karatteristiċi demografiċi u fil-linja bażi tal-pazjenti adulti infettati bl-HIV-1 li qatt ma rċewew kura b'antiretrovirali fil-passat, fi Studji C209 u C215 (dejta miġbura għal pazjenti li kienu qed jirċievu rilpivirine hydrochloride jew efavirenz flimkien ma' emtricitabine/tenofovir disoproxil) f'gimgha 96

	Rilpivirine + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil n = 550	Efavirenz + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil n = 546
Karatteristiċi Demografiċi		
Medjan ta' età (medda), snin	36.0 (18–78)	36.0 (19–69)
Sess		
Raġel	78%	79%
Mara	22%	21%
Etniċità		
Bojod	64%	61%
Suwed/Afrikani Amerikani	25%	23%
Asjatiċi	10%	13%
Oħrajn	1%	1%
Mhux permess li jiġu mistoqsija skont ir-regolamenti lokali	1%	1%
Karatteristiċi tal-marda fil-linja bażi		
Medjan ta' RNA ta' HIV-1 fil- plażma fil-linja bażi (medda), log ₁₀ kopji/mL	5.0 (2–7)	5.0 (3–7)
Medjan ta' għadd ta' ċelluli CD4+ fil-linja bażi (medda), × 10 ⁶ ċelluli/L	247 (1–888)	261 (1–857)
Perċentwali ta' pazjenti infettati wkoll bl-HBV/HCV	7.7%	8.1%

Analizi ta' sottogrupp tar-rispons viroloġiku (<50 HIV-1 RNA kopji/mL) kemm wara 48 ġimgha kif ukoll wara 96 ġimgha, u insuffiċjenza viroloġika skont l-ammont virali fil-linja bażi (dejta miġbura miż-żewġ studji kliniċi ta' Fazi III, C209 u C215, għal pazjenti li rċewew il-kors fl-isfond ta' emtricitabine/tenofovir disoproxil) qed tiġi pprezentata f'Tabella 5. Ir-rata ta' rispons (ammont virali kkonfermat li ma jistax jiġi osservat ta' <50 HIV-1 RNA kopji/mL) f'gimgha 96 kienet komparabbli bejn il-parti tal-istudju dwar rilpivirine u l-parti tal-istudju dwar efavirenz. L-inċidenza ta' insuffiċjenza viroloġika kienet oġhla fil-parti tal-istudju dwar rilpivirine milli fil-parti tal-istudju dwar efavirenz f'gimgha 96; madankollu, il-biċċa l-kbira tal-insuffiċjenzi viroloġiċi sehhew fi żmien l-ewwel 48 ġimgha ta' kura. It-twaqqif tal-kura minhabba avvenimenti avversi kien oġhla fil-parti tal-istudju dwar efavirenz f'gimgha 96 minn fil-parti tal-istudju dwar rilpivirine.

Tabella 5: Risultati virologici ta' kura ta' parteċipanti li ġew *randomised* ta' studji C209 u C215 (dejta miġbura għal pazjenti li kienu qed jirċievu rilpivirine hydrochloride jew efavirenz flimkien ma' emtricitabine/tenofovir disoproxil) f'gimgha 48 (primarja) u gimgha 96

	Rilpivirine + Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil n = 550	Efavirenz + Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil n = 546	Rilpivirine + Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil n = 550	Efavirenz + Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil n = 546
	Gimgha 48		Gimgha 96	
Rispons globali (HIV-1 RNA <50 kopji/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)
Skont l-ammont virali fil-linja bażi (kopji/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)
Skont l-għadd ta' ċelluli CD4+ fil-linja bażi (x 10⁶ ċelluli/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)
Xejn rispons				
Insuffiċjenza virologika (il- pazjenti kollha)	9.5% (52/550)	4.2% (23/546)	11.5% (63/550) ^c	5.1% (28/546) ^d
Skont l-ammont virali fil-linja bażi (kopji/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)
Mewt	0	0.2% (1/546)	0	0.7% (4/546)
Imwaqqfa minhabba avveniment avvers (AE)	2.2% (12/550)	7.1% (39/546)	3.6% (20/550)	8.1% (44/546)
Imwaqqfa minhabba raġuni mhux AE ^e	4.9% (27/550)	6.0% (33/546)	8% (44/550)	8.8% (48/546)

n = numru totali ta' pazjenti f'kull grupp ta' kura.

a ITT TLOVR = Żmien ta' intenzjoni li tikkura sa telf ta' rispons virologiku (TLOVR, time to loss of virologic response).

b Id-differenza fir-rata ta' rispons hi ta' 1% (95% intervall ta' kunfidenza -3% sa 6%) bl-użu ta' approssimazzjoni normali.

c Kien hemm 17-il insuffiċjenza virologika ġdida bejn l-analizi primarja ta' gimgha 48 u gimgha 96 (6 pazjenti b'ammont virali fil-linja bażi ta' ≤100,000 kopja/mL u 11-il pazjent b'ammont virali fil-linja bażi ta' >100,000 kopja/mL). Kien hemm ukoll klassifikazzjonijiet mill-ġdid fl-analizi primarja ta' gimgha 48 bl-iktar komuni tkun il-klassifikazzjoni mill-ġdid minn insuffiċjenza virologika għal twaqqif minhabba raġunijiet mhux ta' AE.

d Kien hemm 10 insuffiċjenzi virologiċi ġodda bejn l-analizi primarja ta' gimgha 48 u gimgha 96 (3 pazjenti b'ammont virali fil-linja bażi ta' ≤100,000 kopja/mL u 7 pazjenti b'ammont virali fil-linja bażi ta' >100,000 kopja/mL). Kien hemm ukoll klassifikazzjonijiet mill-ġdid fl-analizi primarja ta' gimgha 48 bl-iktar komuni tkun il-klassifikazzjoni mill-ġdid minn insuffiċjenza virologika għal twaqqif minhabba raġunijiet mhux ta' AE.

e eż. mitlufa fil-follow-up, non-konformità, kunsens irtirat.

Intwera li emtricitabine/tenofovir disoproxil + rilpivirine hydrochloride li ma kienx inferjuri fil-ksib ta' HIV-1 RNA <50 kopji/mL meta mqabbel ma' emtricitabine/tenofovir disoproxil + efavirenz.

F'gimgha 96 it-tidil medju fl-għadd ta' ċelluli CD4+ mil-linja bażi kien $+226 \times 10^6$ ċelluli/L u $+222 \times 10^6$ ċelluli/L għall-parti tal-istudju dwar rilpivirine u efavirenz, rispettivament, tal-pazjenti li rċewew il-kors fl-isfond ta' emtricitabine/tenofovir disoproxil.

Ma kienx hemm mudelli ġodda ta' *cross-resistance* f'gimgha 96 meta mqabbel ma' gimgha 48. Ir-riżultat tar-reżistenza għal pazjenti b'insuffiċjenza viroloġika u reżistenza fenotipika ddefiniti mill-protokoll f'gimgha 96 qed jintwerew f'Tabella 6:

Tabella 6: Riżultati ta' reżistenza fenotipika minn studji C209 u C215 (dejta miġbura għal pazjenti li jirċievu rilpivirine hydrochloride jew efavirenz flimkien ma' emtricitabine/tenofovir disoproxil) f'gimgha 96 (ibbażat fuq analiżi tar-reżistenza)

	Rilpivirine + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil n = 550	Efavirenz + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil n = 546
Reżistenza għal emtricitabine/lamivudine	7.3% (40/550)	0.9% (5/546)
Reżistenza għal rilpivirine	5.6% (31/550)	0
Reżistenza għal efavirenz	5.1% (28/550)	2.2% (12/546)

Għal daww il-pazjenti li ma rnekkewx bit-terapija b'Eviplera u li żviluppaw reżistenza għal Eviplera, ġeneralment ġiet osservata *cross-resistance* għal NNRTIs approvati oħrajn (etravirine, efavirenz, nevirapine).

*Pazjenti viroloġikament soppressi infettati bl-HIV-1
Studju GS-US-264-0106*

L-effikaċja u s-sigurtà tal-qlib minn PI msaħħa b'ritonavir f'kombinazzjoni ma' żewġ NRTIs għal Eviplera STR ġew evalwati fi studju *randomised, open-label* f'adulti soppressi viroloġikament infettati bl-HIV-1. Il-pazjenti kellhom ikunu jew fuq l-ewwel jew fuq it-tieni kors antiretrovirali bl-ebda storja ta' insuffiċjenza viroloġika, ma jkollhom l-ebda storja attwali jew passata ta' reżistenza għal xi wiehed mit-tliet komponenti ta' Eviplera, u kellhom ikunu soppressi b'mod stabbli (HIV-1 RNA <50 kopja/mL) għal mill-inqas 6 xhur qabel l-iskrinjar. Il-pazjenti kienu *randomised* fi proporzjon ta' 2:1 għal jew qlib għal Eviplera fil-linja bażi (parti tal-istudju ta' Eviplera, n = 317), jew jibqgħu fuq il-kors antiretrovirali tagħhom fil-linja bażi għal 24 ġimgha (parti tal-istudju ta' SBR, n = 159) qabel ma qalbu għal Eviplera għal 24 ġimgha addizzjonali (parti tal-istudju tal-Qlib Ittardjat, n = 152). Il-pazjenti kellhom età medja ta' 42 sena (firxa 19–73), 88% kienu rġiel, 77% kienu Bojod, 17% kienu Suwed, u 17% kienu Ispaniċi/Latino. L-għadd medju ta' ċelluli CD4 fil-linja bażi kien ta' 584×10^6 ċelluli/L (firxa 42–1,484). Ir-randomizzazzjoni kienet stratifikata bl-użu ta' tenofovir disoproxil u/jew lopinavir/ritonavir fil-kors fil-linja bażi.

Ir-riżultati tal-kura sa 24 ġimgha huma ppreżentati f'Tabella 7.

Tabella 7: Ir-riżultati ta' kura *randomised* fl-istudju GS-US-264-0106 fil-ġimgha 24^a

	Parti tal-istudju ta' Eviplera n = 317	Parti tal-istudju ta' Pazjenti li Baqgħu fuq il-Kors fil- Linja Bażi (SBR) n = 159
Suċċess viroloġiku wara 24 ġimgha ta' kura^b	94% (297/317)	90% (143/159)
HIV-1 RNA <50 kopja/mL		
Insuffiċjenza viroloġika^c	1% (3/317)	5% (8/159)
L-ebda dejta viroloġika fil-perjodu sal-ġimgha 24		
Waqqfu l-medicina tal-istudju minhabba AE jew mewt ^d	2% (6/317)	0%
Waqqfu l-medicina tal-istudju minhabba raġunijiet oħra u l-aħħar HIV-1 RNA <50 kopja/mL disponibbli ^e	3% (11/317)	3% (5/159)

	Parti tal-istudju ta' Eviplera n = 317	Parti tal-istudju ta' Pazjenti li Baqghu fuq il-Kors fil-Linja Baži (SBR) n = 159
Dejta nieqsa matul il-perjodu iżda fuq il-medicina tal-istudju	0%	2% (3/159)
Žieda medjana fis-CD4+ mil-linja baži (x 10 ⁶ ċelluli/L)	+10	+22

- a Il-perjodu sal-ġimgħa 24 huwa bejn jum 127 u 210 (inklużi).
- b Analiżi *snapshot*.
- c Jinkludi pazjenti li kellhom HIV-1 RNA ≥ 50 kopja/mL fil-perjodu sal-ġimgħa 24, pazjenti li waqfu kmieni minhabba nuqqas jew telf ta' effikaċja, pazjenti li waqfu għal raġunijiet minbarra avveniment avvers (AE, *adverse event*) jew mewt, u fiż-żmien tal-waqfien kellhom valur virali ta' ≥ 50 kopja/mL.
- d Jinkludi pazjenti li waqfu minhabba AE jew mewt fi kwalunkwe punt minn jum 1 sal-perjodu sal-ġimgħa 24 li ma wassal għall-ebda dejta viroloġika dwar il-kura matul il-perjodu speċifikat.
- e Jinkludi pazjenti li waqfu minhabba raġunijiet minbarra AE, mewt jew nuqqas jew telf ta' effikaċja, eż., irtiraw il-kunsens, intilfu fil-follow-up, eċċ.

Il-qlib għal Eviplera ma kienx inferjuri fiż-żamma tal-HIV-1 RNA < 50 kopja/mL meta mqabbel ma' pazjenti li baqghu fuq PI msahħah b'ritonavir f'kombinazzjoni ma' żewġ NRTIs [differenza fil-kura (95% CI): + 3.8% (-1.6% sa 9.1%)].

Fost il-pazjenti fil-parti tal-istudju ta' SBR li żammew il-kors tagħhom fil-linja baži għal 24 ġimgħa u mbagħad qalbu għal Eviplera, 92% (140/152) tal-pazjenti kellhom HIV-1 RNA < 50 kopja/mL wara 24 ġimgħa ta' Eviplera, u dan kien konsistenti mar-riżultati tal-ġimgħa 24 għal pazjenti li qalbu għal Eviplera fil-linja baži.

Fil-ġimgħa 48, 89% (283/317) tal-pazjenti *randomised* biex jaqilbu għal Eviplera fil-linja baži (Eviplera) kellhom HIV-1 RNA < 50 kopja/mL, 3% (8/317) u ġew ikkunsidrati bħala insuffiċjenzi viroloġiċi (HIV RNA ≥ 50 kopja/mL), u 8% (26/317) ma kellhomx dejta disponibbli fil-perjodu sal-ġimgħa 48. Mis-26 pazjent mingħajr dejta disponibbli fil-perjodu sal-ġimgħa 48, 7 pazjenti waqfu minhabba avveniment avvers (AE, *adverse event*) jew mewt, 16-il pazjent waqfu għal raġunijiet oħra, u 3 pazjenti kellhom dejta nieqsa iżda baqghu fuq il-medicina tal-istudju. It-tibdil medjan fl-għadd taċ-ċelluli CD4+ fil-ġimgħa 48 kien ta' +17 x 10⁶ ċelluli/L, fl-analiżi fuq il-kura.

Kien hemm 7/317-il pazjent (2%) fil-parti tal-istudju ta' Eviplera u 6/152 pazjent (4%) fil-parti tal-istudju tal-Qlib Ittardjat li waqqfu l-medicina tal-istudju b'mod permanenti minhabba avveniment avvers b'riżultat tal-kura (TEAE). L-ebda pazjent ma waqaf mill-istudju minhabba TEAE fil-parti tal-istudju dwar SBR.

Studju GS-US-264-0111

L-effikaċja, is-sigurtà, u l-farmakokinetika tal-qlib minn efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil STR għal Eviplera STR kienu evalwati fi studju *open-label* fuq adulti viroloġikament soppressi infettati bl-HIV-1. Il-pazjenti kellhom ikunu pazjenti li precedentement kienu rċievew biss efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil bħala l-ewwel kors antiretrovirali għal mill-inqas tliet xhur, u xtaqu jaqilbu l-kors minhabba intolleranza għal efavirenz. Il-pazjenti kellhom ikunu soppressi b'mod stabbli għal mill-inqas 8 ġimgħat qabel ma daħlu fl-istudju, ma jkollhom l-ebda storja attwali jew passata ta' rezistenza għal xi wiehed mit-tliet komponenti ta' Eviplera, u jkollhom HIV-1 RNA < 50 kopja/mL waqt l-iskrinjar. Il-pazjenti inqalbu minn efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil għal Eviplera mingħajr perjodu ta' *washout*. Fost id-49 pazjent li rċievew mill-inqas doża waħda ta' Eviplera, 100% tal-pazjenti baqghu soppressi (HIV-1 RNA < 50 kopja/mL) fil-ġimgħa 12 u l-ġimgħa 24. Fil-ġimgħa 48, 94% (46/49) tal-pazjenti baqghu soppressi, u 4% (2/49) ġew ikkunsidrati bħala insuffiċjenzi viroloġiċi (HIV-1 RNA ≥ 50 kopja/mL). Pazjent wiehed (2%) ma kellux dejta disponibbli fil-perjodu sal-ġimgħa 48; il-medicina tal-istudju twaqqfet minhabba ksur fil-protokoll (jiġifieri raġuni minbarra AE jew mewt) u l-aħħar HIV-1 RNA disponibbli kien ta' < 50 kopja/mL.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini rrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-riżultati tal-istudji b'Eviplera f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-kura ta' HIV-1 (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

Tqala

Rilpivirine (meħud bħala Eviplera f'16 minn 19-il pazjent u kors fl-isfond ieħor fi 3 minn 19-il pazjent) ġie evalwat fl-istudju TMC114HIV3015 f'nisa tqal matul it-tieni u t-tielet trimestri, u wara l-ħlas. Id-dejta farmakokinetika turi li l-esponiment totali (AUC) għal rilpivirine bħala parti minn kors antiretrovirali kien madwar 30% inqas matul it-tqala meta mqabbel ma' wara l-ħlas (6-12-il ġimgħa). Ir-rispons viroloġiku kien ġeneralment ippreservat matul l-istudju: mit-12-il pazjent li spiċċaw l-istudju, 10 pazjenti kellhom soppresjoni fl-aħħar tal-istudju; fiż-2 pazjenti l-oħra ġiet osservata żieda fl-ammont virali wara l-ħlas biss, għal mill-inqas pazjent 1 minhabba aderenza subottimali suspettata. Ma seħħet l-ebda trażmissjoni mill-omm għall-wild fl-10 trabi kollha li twieldu lill-ommijiet li spiċċaw l-istudju u li għalihom l-istatus ta' HIV kien disponibbli. Rilpivirine kien tollerat sew matul it-tqala u wara l-ħlas. Ma kienx hemm sejbiet ġodda dwar is-sigurtà meta mqabbla mal-profil tas-sigurtà magħruf ta' rilpivirine f'adulti infettati bl-HIV-1 (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 5.2).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Il-bijoequivalenza ta' pillola waħda miksiya b'rita ta' Eviplera flimkien ma' kapsula iebsa ta' 200 mg emtricitabine, pillola waħda miksiya b'rita ta' 25 mg ta' rilpivirine (bħala hydrochloride) u pillola waħda miksiya b'rita ta' 245 mg tenofovir disoproxil kienet stabbilita wara li nġhatat doża waħda lill-individwi f'saħħithom fl-istat mhux sajjem. Wara l-ġhoti mill-ħalq ta' Eviplera mal-ikel, emtricitabine jiġi assorbit malajr u b'mod estensiv b'konċentrazzjonijiet massimi fil-plażma li jseħhu fi żmien 2.5 sigħat wara d-doża. Il-konċentrazzjonijiet massimi ta' tenofovir jiġu osservati fil-plażma fi żmien saġhtejn u l-konċentrazzjonijiet massimi ta' rilpivirine fil-plażma ġeneralment jintlahqu fi żmien 4–5 sigħat. Wara l-ġhoti mill-ħalq ta' tenofovir disoproxil lil pazjenti infettati bl-HIV, tenofovir disoproxil jiġi assorbit malajr u jinbidel għal tenofovir. Il-bijodisponibilità assoluta ta' emtricitabine minn 200 mg ġiet stmata li hi 93%. Il-bijodisponibilità orali ta' tenofovir minn pilloli ta' tenofovir disoproxil f'pazjenti fl-istat sajjem kienet ta' madwar 25%. Il-bijodisponibilità assoluta ta' rilpivirine mhijiex magħrufa. L-ġhoti ta' Eviplera lil individwi adulti b'saħħithom jew ma' ikla ħafifa (390 kcal) jew ikla standard (540 kcal) irriżultat f'żieda fl-espożizzjonijiet ta' rilpivirine u tenofovir meta mqabbla mal-kundizzjonijiet tal-istat sajjem. Is- C_{max} u l-AUC ta' rilpivirine żdiedu b'34% u 9% (ikla ħafifa) u 26% u 16% (ikla standard), rispettivament. Is- C_{max} u l-AUC għal tenofovir żdiedu bi 12% u 28% (ikla ħafifa) u 32% u 38% (ikla standard), rispettivament. L-espożizzjonijiet ta' emtricitabine ma kinux affettwati mill-ikel. Eviplera irid jingħata mal-ikel biex jiġi aċċertat l-aħjar assorbiment (ara sezzjoni 4.2).

Distribuzzjoni

Wara l-ġhoti minn ġol-vina, il-volum ta' distribuzzjoni tal-komponenti waħidhom ta' emtricitabine u tenofovir kien ta' madwar 1,400 mL/kg u 800 mL/kg, rispettivament. Wara l-ġhoti mill-ħalq tal-komponenti waħidhom ta' emtricitabine u tenofovir disoproxil, emtricitabine u tenofovir jiġu distribwiti sew madwar il-ġisem. It-twaħħil *in vitro* ta' emtricitabine ma' proteini tal-plażma umana kienet ta' <4% u indipendenti mill-konċentrazzjoni fil-medda ta' 0.02–200 µg/mL. Ir-rabta *in vitro* ta' rilpivirine mal-proteini tal-plażma umana hu ta' madwar 99.7%, primarjament mal-albumina. Ir-rabta *in vitro* ta' tenofovir ma' proteini tal-plażma jew proteini fis-serum kienet anqas minn 0.7% u 7.2%, rispettivament, oġhla mill-medda tal-konċentrazzjoni ta' tenofovir 0.01 sa 25 µg/mL.

Bijotrasformazzjoni

Hemm metabolizmu limitat ta' emtricitabine. Il-biotrasformazzjoni ta' emtricitabine tinkludi l-ossidazzjoni tat-thiol *moiety* biex tiffirma 3'-sulphoxide diastereomers (madwar 9% tad-doża) u l-konjugazzjoni ma' glucuronic acid biex tiffirma 2'-O-glucuronide (madwar 4% tad-doża). Esperimenti *in vitro* jindikaw li rilpivirine hydrochloride primarjament jgħaddi minn metabolizmu ossidattiv medjat mis-sistema ta' CYP3A. Studji *in vitro* wrew li la tenofovir disoproxil u lanqas tenofovir ma huma sottostrati għall-enzimi CYP450. La emtricitabine u lanqas tenofovir ma inibixxew *in vitro* l-metabolizmu tal-medicina medjat minn xi wiehed mill-iżoformi umani magġuri ta' CYP450 involuti fil-bijotrasformazzjoni tal-medicina. Emtricitabine, ukoll, ma impedixxix lill-enzima uridine-5'-diphosphoglucuronyl transferase, li hija responsabbli għall-glukoronidazzjoni.

Eliminazzjoni

Emtricitabine jiġi eliminat prinċipalment mill-kliewi bl-irkupru komplet tad-doża fl-awrina (madwar 86%) u fl-ippurgar (madwar 14%). Tlettax fil-mija tad-doża ta' emtricitabine għet irkuprata fl-awrina bħala tliet metaboli. It-tneħħija sistemika ta' emtricitabine kienet medja ta' 307 mL/min. Wara l-għoti mill-ħalq, il-*half-life* ta' l-eliminazzjoni ta' emtricitabine hija ta' madwar ta' 10 sigħat.

Il-*half-life* tal-eliminazzjoni terminali ta' rilpivirine hi ta' madwar 45 siegħa. Wara l-għoti ta' doża wahda orali ta' [¹⁴C]-rilpivirine, bħala medja 85% u 6.1% tar-radjuattività setgħet tinkiseb lura fl-ippurgar u fl-awrina, rispettivament. Fl-ippurgar, rilpivirine mhux mibdul kien, bħala medja, 25% tad-doża mogħtija. Ammonti żgħar ħafna biss ta' rilpivirine mhux mibdul (<1% tad-doża) ġew osservati fl-awrina.

Tenofovir jitneħħa mill-ġisem prinċipalment mill-kliewi kemm permezz tal-filtrazzjoni kif ukoll permezz ta' sistema attiva ta' trasport tubulari (trasportatur enajoniku organiku uman 1 [hOAT1]) b'madwar 70–80% tad-doża titneħħa mingħajr tibdil fl-awrina wara l-għoti minn ġol-vina. It-tneħħija apparenti ta' tenofovir kellha medja ta' madwar 307 mL/min. It-tneħħija mill-kliewi għet stmata li hi madwar 210 mL/min, li huwa iżjed mir-rata tal-filtrazzjoni glomerulari. Dan jindika li s-sekrezzjoni tubulari attiva hija parti importanti mill-eliminazzjoni ta' tenofovir. Wara li jittiehed mill-ħalq il-*half life* ta' l-eliminazzjoni ta' tenofovir hi ta' madwar 12 sa 18-il siegħa.

Farmakokinetika f'popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni f'pazjenti infettati bl-HIV uriet li l-farmakokinetika ta' rilpivirine mhijjex differenti fuq il-medda ta' età (18 sa 78 sena) li għet evalwata, b'2 pazjenti biss li kellhom 65 sena jew aktar.

Sess

Il-farmakokinetiċi ta' emtricitabine u tenofovir huma simili f'pazjenti rġiel u nisa. L-ebda differenzi klinikament rilevanti fil-farmakokinetika ta' rilpivirine ma ġew osservati bejn l-irġiel u n-nisa.

Etniċità

L-ebda differenzi farmakokinetiċi klinikament importanti minħabba l-etniċità ma ġew identifikati.

Popolazzjoni pedjatrika

B'mod ġenerali, il-farmakokinetika ta' emtricitabine fit-trabi, tfal u adolexxenti (età ta' bejn 4 xhur sa 18-il sena) hija simili għal dik osservata fl-adulti. Il-farmakokinetika ta' rilpivirine u tenofovir disoproxil fi tfal u l-adolexxenti qed tiġi investigata. Ma jistgħux isiru rakkomandazzjonijiet dwar id-dożagġ għal pazjenti pedjatriċi minħabba dejta insuffiċjenti (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment renali

Informazzjoni limitata minn studji kliniċi tappoġġja d-dożagġ ta' Eviplera darba kuljum f'pazjenti b'indeboliment ħafif renali (CrCl ta' 50–80 mL/min). Madankollu, dejta dwar is-sigurtà fit-tul għall-komponenti ta' emtricitabine u tenofovir disoproxil ta' Eviplera ma għetx evalwata f'pazjenti

b'indeboliment hafif renali. Għalhekk, f'pazjenti b'indeboliment hafif renali Eviplera għandu jintuża biss jekk il-benefiċċji potenzjali tal-kura jiġu kkunsidrati li jiżbqu r-riskji potenzjali (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Eviplera mhuwiex rakkomandat għal pazjenti b'indeboliment moderat jew sever renali (CrCl ta' <50 mL/min). Pazjenti b'indeboliment moderat jew sever renali jeħtieġu aġġustament fl-intervall tad-doża ta' emtricitabine u tenofovir disoproxil li ma jistax jinkiseb bil-pillola kombinata (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Il-parametri farmakokinetiċi kienu decizi primarjament wara l-għoti ta' dozi waħedhom ta' 200 mg emtricitabine jew 245 mg tenofovir disoproxil lil pazjenti mhux infettati b'HIV b'livelli differenti ta' indeboliment renali. Il-grad ta' indeboliment renali kien definit skond il-linja bażi ta' CrCl (funzjoni renali normali meta CrCl > 80 mL/min; indeboliment hafif b'CrCl = 50–79 mL/min; indeboliment moderat b'CrCl = 30–49 mL/min u indeboliment sever b'CrCl = 10–29 mL/min).

L-esponiment medju tal-medicina ta' emtricitabine (%CV) żdied minn 12 (25%) µg•h/mL f'pazjenti b'funzjoni renali normali, għal 20 (6%) µg•h/mL, 25 (23%) µg•h/mL u 34 (6%) µg•h/mL, f'pazjenti b'indeboliment hafif, moderat u sever rispettivament.

L-esponiment medju tal-medicina ta' tenofovir (%CV) żdiedet minn 2,185 (12%) ng•h/mL f'pazjenti b'funzjoni renali normali, għal 3,064 (30%) ng•h/mL, 6,009 (42%) ng•h/mL u 15,985 (45%) ng•h/mL f'pazjenti b'indeboliment renali hafif, moderat u sever, rispettivament.

F'pazjenti b'mard renali tal-aħħar stadju (ESRD) li jeħtieġ emodjalisi, l-esponimenti tal-medicina bejn id-djalisi żdiedu b'mod sostanzjali fuq 72 siegħa għal 53 µg•h/mL (19%) ta' emtricitabine, u fuq 48 siegħa għal 42,857 ng•h/mL (29%) ta' tenofovir.

Sar studju kliniku żgħir biex jevalwa s-sigurtà, l-attività antivirali u l-farmakokinetika ta' tenofovir disoproxil flimkien ma' emtricitabine f'pazjenti infettati bl-HIV li kellhom indeboliment renali. Sotto-grupp ta' pazjenti b'CrCl fil-linja bażi bejn 50 u 60 mL/min, li rċivew dożaġġ ta' darba kuljum, kellhom esponiment oġhla ta' 2 sa 4 darbiet aktar għal tenofovir u l-funzjoni renali marret għall-aġħar.

Il-farmakokinetika ta' rilpivirine ma gietx studjata f'pazjenti b'insuffiċjenza renali. It-tneħħija ta' rilpivirine mill-kliwi hi negliġibbli. F'pazjenti b'indeboliment sever renali jew ESRD, il-koncentrazzjonijiet fil-plażma jistgħu jiżdiedu minhabba t-tibdil fl-assorbiment tal-medicina, distribuzzjoni u/jew metabolizmu li jkun rriżultat minn disfunzjoni renali. Billi rilpivirine jehel hafna mal-proteini tal-plażma, x'aktarx li mhuwiex ser jitneħħa b'mod sinifikanti permezz ta' emodjalisi jew dialisi peritoneali (ara sezzjoni 4.9).

Indeboliment epatiku

L-ebda aġġustament fid-doża ta' Eviplera mhu ssuġġerit, iżda hu rakkomandat li jkun hemm kawtela f'pazjenti b'indeboliment moderat epatiku. Eviplera ma giex studjata f'pazjenti b'indeboliment sever epatiku (Punteġġ CPT Ċ). Għalhekk, Eviplera mhuwiex rakkomandat f'pazjenti b'indeboliment sever epatiku (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Il-farmakokinetika ta' emtricitabine ma gietx studjata f'pazjenti bi gradi diversi ta' insuffiċjenza epatika.

Rilpivirine hydrochloride jiġi metabolat u eliminat primarjament mill-fwied. Fi studju li qabbel 8 pazjenti b'indeboliment hafif epatiku (Punteġġ CPT A) ma' 8 kontrolli mqabbla u 8 pazjenti b'indeboliment moderat epatiku (Punteġġ CPT B) ma' 8 kontrolli mqabbla, l-espożizzjoni ta' doża multipla ta' rilpivirine kienet 47% oġhla f'pazjenti b'indeboliment hafif epatiku u 5% oġhla f'pazjenti b'indeboliment moderat epatiku. Rilpivirine ma giex studjata f'pazjenti b'indeboliment sever epatiku (Punteġġ CPT Ċ) (ara sezzjoni 4.2). Madankollu, ma jistax jiġi eskluż li espożizzjoni farmakoloġikament attiva għal rilpivirine mhux imwahhal, tiżdied b'mod sinifikanti f'indeboliment moderat.

Doża waħda ta' 245 mg ta' tenofovir disoproxil ngħatat lill-individwi li ma kienux infettati b'HIV li kellhom indeboliment epatiku fi stadji differenti skond il-klassifikazzjoni CPT. Il-farmakokinetika ta' tenofovir ma nbidlitx sostanzjalment f'individwi b'indeboliment epatiku, li jissuġġerixxi li l-ebda aġġustament fid-doża mhuwa meħtieġ f'dawn l-individwi. Il-medja (%CV) tal-valuri ta' C_{max} u tal- $AUC_{0-\infty}$ ta' tenofovir kienu ta' 223 (34.8%) ng/mL u 2,050 (50.8%) ng•h/mL rispettivament, f'individwi normali, meta pparagunata ma' 289 (46.0%) ng/mL u 2,310 (43.5%) ng•h/mL f'individwi b'indeboliment epatiku moderat, u 305 (24.8%) ng/mL u 2,740 (44.0%) ng•h/mL f'individwi b'indeboliment epatiku sever.

Koinfezzjoni bil-virus tal-epatite B u/jew epatite Ċ

B'mod generali, il-farmakokinetika ta' emtricitabine f'pazjenti infettati bl-HBV kienet simili għal dik f'individwi f'saħħithom u f'pazjenti infettati bl-HIV.

Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni indikat li koinfezzjoni bil-virus tal-epatite B u/jew Ċ ma kellha l-ebda effett klinikament rilevanti fuq l-espożizzjoni għal rilpivirine.

Qlib minn kors abbaži ta' efavirenz

Id-dejta dwar l-effikaċja mill-istudju GS-US-264-0111 (ara sezzjoni 5.1) tindika li l-perjodu qasir ta' esponiment aktar baxx għal rilpivirine m'għandux impatt fuq l-effikaċja antivirali ta' Eviplera. Minhabba t-tnaqqis fil-livelli ta' efavirenz fil-plażma, l-effett induttiv naqas u l-konċentrazzjonijiet ta' rilpivirine bdew jinnormalizzaw. Matul il-perjodu ta' żmien ta' livelli ta' efavirenz jonqsu fil-plażma u livelli ta' rilpivirine jiżdiedu fil-plażma wara l-qlib, l-ebda wieħed mill-pazjenti ma kellu livelli ta' efavirenz jew rilpivirine taħt il-livelli IC_{90} rispettivi tagħhom fl-istess ħin. L-ebda aġġustament tad-doża mhu meħtieġ wara l-qlib minn kors li fih efavirenz.

Tqala u wara l-ħlas

Wara t-teħid ta' rilpivirine 25 mg darba kuljum bħala parti minn kors antiretrovirali, l-esponiment totali ta' rilpivirine kien iktar baxx matul it-tqala (simili għat-tieni u t-tielet trimestru) meta mqabbel ma' wara l-ħlas. It-tnaqqis fil-porzjon hieles mhux imwahħal tal-esponiment għal rilpivirine (jigifieri, attiv) matul it-tqala meta mqabbel ma' wara l-ħlas kien inqas notevoli milli għall-esponiment totali ta' rilpivirine.

Fin-nisa li kienu qed jirċievu rilpivirine 25 mg darba kuljum matul it-tieni trimestru tat-tqala, il-valuri intraindividwali medji għall-valuri C_{max} , AUC_{24h} u C_{min} ta' rilpivirine totali kienu 21%, 29% u 35% iktar baxxi, rispettivament, meta mqabbla ma' wara l-ħlas; matul it-tielet trimestru ta' tqala, il-valuri C_{max} , AUC_{24h} u C_{min} kienu 20%, 31% u 42% iktar baxxi, rispettivament, meta mqabbla ma' wara l-ħlas.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku dwar emtricitabine, ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn doži ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, riskju ta' kanċer u effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Tagħrif mhux kliniku fuq rilpivirine hydrochloride, ibbażat fuq studji ta' sigurtà farmakoloġika, dispożizzjoni tal-medicina, effett tossiku fuq il-ġeni, riskju ta' kanċer, u effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin. Tossicità epatiku assoċjata mal-induzzjoni tal-enzima epatiku giet osservata f'animali gerriema. Fil-klieb, kienu osservati effetti qishom kolestasi.

Studji dwar il-karċinogeneċità b'rilpivirine fil-ġrieden u l-firien żvelaw potenzjal tumorigeniku speċifiku għal dawn l-ispeċi, iżda huma meqjusa bħala li m'għandhom l-ebda rilevanza għal bnedmin.

Studji fl-animali wrew mogħdija limitata ta' rilpivirine mill-plaċenta. Mhux magħruf jekk it-trasferiment ta' rilpivirine mill-plaċenta jseħħ f'nisa tqal. Ma kien hemm l-ebda teratoġenicità b'rilpivirine fil-firien u fil-fniek.

Tagħrif mhux kliniku fuq tenofovir disoproxil, ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku fuq il-ġeni, riskju ta' kanċer, u effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin. Ir-riżultati ta' studji dwar effett tossiku minn dozi ripetuti fil-firien, klieb u xadini f'livelli ta' esponiment li kienu akbar minn jew daqs dawk kliniċi u jista' jkollhom rilevanza għall-użu kliniku kienu jinkludu tubdil fil-kliewi u fl-għadam u tnaqqis fil-konċentrazzjoni ta' phosphate fis-serum. It-tossiċità fl-għadam kienet dijanjostikata bħala osteomalacċja (fix-xadini) u tnaqqis fil-BMD (fil-firien u l-klieb).

Studji dwar l-effett tossiku fuq il-ġeni u studji dwar l-effett tossiku minn dozi ripetuti li damu xahar jew inqas dwar il-kombinazzjoni ta' emtricitabine u tenofovir disoproxil, ma sabu l-ebda taħrix ta' effetti tossikoloġiċi, meta mqabbla ma' studji bil-komponenti separati.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Il-qalba tal-pillola

Croscarmellose sodium
Lactose monohydrate
Magnesium stearate
Microcrystalline cellulose
Polysorbate 20
Povidone
Pregelatinised maize starch

Kisja b'rita

Hypromellose
Indigo carmine aluminium lake
Lactose monohydrate
Polyethylene glycol
Red iron oxide
Sunset yellow aluminium lake (E110)
Titanium dioxide
Triacetin

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità. Żomm il-flixxun magħluq sewwa.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Flixxun ta' densità għolja tal-polyethylene (HDPE) b'għatu li ma jinfethax mit-tfal tal-polypropylene li fih 30 pillola miksija b'rita u ġel dessikant tas-silika.

Id-daqsijiet tal-pakketti li ġejjin huma disponibbli: kartun ta' barra li fihom 1 flixxun ta' 30 pillola miksija b'rita u kartun ta' barra li fihom 90 (3 fliexken ta' 30) pillola miksija b'rita. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
L-Irlanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 28 ta' Novembru 2011
Data tal-aħħar tiġdid: 22 ta' Lulju 2016

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott.

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
L-Irlanda

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal web Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U L-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

IL-KITBA TA' FUQ IL-KAXXA U T-TIKKETTA TAL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Eviplera 200 mg/25 mg/245 mg pilloli miksija b'rita
emtricitabine/rilpivirine/tenofovir disoproxil

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 200 mg ta' emtricitabine, 25 mg ta' rilpivirine (bħala hydrochloride) u 245 mg ta' tenofovir disoproxil (bħala fumarate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose monohydrate u sunset yellow aluminium lake (E110), ara l-fuljett ta' tagħrif għal iktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola miksija b'rita
90 (3 fliexken ta' 30) pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità. Żomm il-flixxkun magħluq sewwa.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/737/001 30 pillola miksija b'rita
EU/1/11/737/002 90 (3 fliexken ta' 30) pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Eviplera [pakkett ta' barra biss]

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż. [Pakkett ta' barra biss]

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC {numru}
SN {numru}
NN {numru}
[pakkett ta' barra biss]

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Eviplera 200 mg/25 mg/245 mg pilloli miksija b'rita emtricitabine/rilpivirine/tenofovir disoproxil

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Eviplera u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Eviplera
3. Kif għandek tiehu Eviplera
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Eviplera
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Eviplera u għalxiex jintuża

Eviplera fih tliet sustanzi attivi li jintużaw għal kura ta' infezzjoni bil-Virus tal-Immunodeficienza Umana (HIV):

- Emtricitabine, li hu inibitur ta' nucleoside reverse transcriptase (NRTI).
- Rilpivirine, li hu non-inibitur ta' nucleoside reverse transcriptase (NNRTI).
- Tenofovir disoproxil, li hu inibitur ta' nucleotide reverse transcriptase (NtRTI).

Kull waħda minn dawn is-sustanzi attivi, li huma magħrufa wkoll bħala mediċini antiretrovirali, taħdem billi tinterferixxi ma' enzima (proteina msejha 'reverse transcriptase') li hi essenzjali biex il-virus jimmultiplika.

Eviplera inaqqas l-ammont ta' HIV fil-ġisem tiegħek. Dan ser itejjeb is-sistema immuni tiegħek u jnaqqas ir-riskju li tiżviluppa mard assoċjat mal-infezzjoni bl-HIV.

Eviplera hu trattament għal Virus ta' l-Immunodeficienza Umana (HIV) fl-adulti minn età ta' 18-il sena u aktar.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Eviplera

Tihux Eviplera

- **Jekk inti allergiku** għal emtricitabine, rilpivirine, tenofovir disoproxil jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).

→ **Jekk dan japplika għalik, għid lit-tabib tiegħek immedjatement.**

- **Jekk bħalissa qed tiehu xi waħda minn dawn il-mediċini li ġejjin**
 - **carbamazepine, oxcarbazepine, phenobarbital u phenytoin** (mediċini għal kura ta' epillessija u għal prevenzjoni ta' aċċessjonijiet)

- **rifampicin u rifapentine** (jintużaw għal kura ta' xi infezzjonijiet batterjali bħat-tuberkulosi)
- **omeprazole, lansoprazole, rabeprazole, pantoprazole u esomeprazole** (inibituri tal-pompa tal-proton li huma mediċini li jintuża biex jiġu evitati u għal kura ta' ulċeri fl-istonku ulċeri, qrusa fl-istonku, u mard tar-rifluss tal-aċidu)
- **dexamethasone** (kortikosteroid li jintuża għal kura ta' infjammazzjoni u biex irażżan is-sistema immuni) meta jittiehed mill-ħalq jew jiġi injettat (ħlief bħala trattament b'doża waħda)
- **prodotti li fihom St. John's wort** (*Hypericum perforatum*) (rimedju li ġej mill-ħxejjex li jintuża għad-dipressjoni u l-ansjetà)

Twissijiet u prekawzjonijiet

Għandek tibqa' taht il-kura tat-tabib tiegħek waqt li tkun qed tieħu Eviplera.

- Din il-mediċina mhijiex kura għal infezzjoni bl-HIV. Waqt li tkun qed tieħu Eviplera, xorta tista' tiżviluppa infezzjonijiet jew mard iehor assoċjat ma' infezzjoni bl-HIV.
- **Għid lit-tabib tiegħek jekk kellek mard tal-kliewi**, jew jekk it-testijiet urew li hemm problemi fil-kliewi tiegħek. Eviplera tista' taffettwa l-kliewi tiegħek. Qabel jew waqt t-trattament, it-tabib tiegħek jista' jordna testijiet tad-demem biex ikejjel il-funzjoni tal-kliewi. Eviplera mhuwiex rakkomandat jekk għandek mard minn moderat sa sever tal-kliewi.

Eviplera normalment ma tittehidx ma' mediċini oħra li jistgħu jagħmlu ħsara lill-kliewi tiegħek (ara *Mediċini oħra u Eviplera*). Jekk dan ma jkunx jista' jiġi evitat, it-tabib tiegħek ser jimmonitorja l-funzjoni tal-kliewi tiegħek darba f'gimgha.

- **Kellem lit-tabib tiegħek jekk għandek storja medika ta' mard tal-fwied, li jinkludi l-epatite.** Pazjenti bl-HIV, b'mard fil-fwied (li jinkludi epatite kronika B jew Ċ, li huma kkurati bl-antitretrovirali, għandhom riskju oghla ta' kumplikazzjonijiet severi tal-fwied, u li potenzjalment jistgħu jkunu fatali. Jekk għandek infezzjoni tal-epatite B, it-tabib tiegħek se jikkunsidra b'attenzjoni l-aħjar kors ta' kura għalik. Tnejn mis-sustanzi attivi f'Eviplera (tenofovir disoproxil u emtricitabine) juru xi attività kontra l-virus tal-epatite B. Jekk għandek storja medika ta' mard tal-fwied, jew infezzjoni kronika bl-epatite B, it-tabib tiegħek jista' jagħmillek testijiet tad-demem biex jimmonitorja l-funzjoni tal-fwied.

Jekk għandek infezzjoni bl-epatite B, il-problemi tal-fwied jistgħu jaggravaw wara li tieqaf tieħu Eviplera. Hu importanti li ma tiqafx tieħu Eviplera mingħajr ma tkellem lit-tabib tiegħek: ara sezzjoni 3, *Tiqafx tieħu Eviplera*.

- **Għid lit-tabib tiegħek minnufih u tkomplx tieħu Eviplera jekk tiżviluppa raxx tal-ġilda bis-sintomi li ġejjin: deni, infafet, hmura f'għajnejk u nefha f'wiċċek, halqek jew f'ġismek.** Dan jista' jsir sever jew potenzjalment jista' jkun ta' periklu għall-ħajja.
- **Kellem lit-tabib tiegħek jekk għandek iktar minn 65 sena.** Ma kienx hemm pazjenti biżżejjed fuq il-65 sena li ġew studjati. Jekk għandek iktar minn 65 sena u tinghata riċetta għal Eviplera, it-tabib tiegħek ser jimmonitorjat b'attenzjoni.

Waqt li tkun qed tieħu Eviplera

Ġaladarba tibda tieħu Eviplera, oqgħod attent għal:

- kwalunkwe sinjali ta' infjammazzjoni jew infezzjoni
- problemi fl-għadam (jidhru bħala wġiġħ persistenti jew li qed jiggrava fl-għadam u li xi kultant jirrizultaw fi ksur) jistgħu jseħħu wkoll minħabba ħsara liċ-ċelluli tat-tubuli tal-kliewi (ara

sezzjoni 4, *Effetti sekondarji possibbli*). Ghid lit-tabib tiegħek jekk ikollok uġiġh fl-għadam jew ksur.

Tenofovir disoproxil (komponent ta' Eviplera) jista' jikkawża wkoll telf tal-massa tal-għadam. B'mod globali, l-effetti ta' tenofovir disoproxil fuq is-saħħa tal-għadam fit-tul u r-riskju ta' ksur fil-futur f'pazjenti adulti huma incerti. Ghid lit-tabib tiegħek jekk taf li tbat minn osteoporozzi. Pazjenti bl-osteoporozzi għandhom riskju akbar ta' ksur.

→ **Jekk tinnota xi wiehed minn dawn is-sintomi, għid lit-tabib tiegħek immedatjament.**

Tfal u adolexxenti

Tagħtix din il-medicina lil tfal u adolexxenti taħt it-18-il sena.

Medicini ohra u Eviplera

Ghid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu, hadt dan l-ahħar jew tista' tiehu xi medicini ohra. Dawn jinkludu medicini u medicini li g'ejjin mill-hxejjex miksuba mingħajr ricetta.

Ghid lit-tabib tiegħek jekk qiegħed tiehu xi wahda minn dawn li g'ejjin:

• **Kwalunkwe medicina ohra li fiha:**

- emtricitabine
- rilpivirine
- tenofovir disoproxil
- tenofovir alafenamide
- kwalunkwe medicina antivirali ohra li fiha lamivudine jew adefovir dipivoxil

Eviplera jista' jinteraġixxi ma' medicini oħrajn. B'rizultat ta' dan, l-ammonti ta' Eviplera jew ta' medicini oħrajn fid-demmm tiegħek jistgħu jiġu affettwati. Dan jista' jwaqqaf il-medicini tiegħek milli jaħdmu kif suppost, jew jista' jaggrava kwalunkwe effetti sekondarji. F'xi kazijiet, it-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn li jaġġusta d-doża tiegħek jew jiċċekcja l-livelli tad-demmm tiegħek.

• **Medicini li jistgħu jagħmlu hsara lill-kliewi tiegħek, eżempji jinkludu:**

- aminoglycosides (bħal streptomycin, neomycin u gentamicin), vancomycin (għal infezzjonijiet batterjali)
- foscarnet, ganciclovir, cidofovir (għal infezzjonijiet virali)
- amphotericin B, pentamidine (għal infezzjonijiet fungali)
- interleukin-2 imsejjah ukoll aldesleukin (għal kura tal-kanċer)
- medicini anti-infjammatorji mhux sterojdi (NSAIDs, għas-serħan mill-uġiġh fl-għadam jew fil-muskoli)

• **Medicini li fihom didanosine (għall-infezzjoni bl-HIV):** Li tiehu Eviplera ma' medicini antivirali ohra li fihom didanosine jista' jgħolli l-livelli ta' didanosine fid-demmm tiegħek u jista' jnaqqas l-għadd taċ-ċelluli CD4+ tiegħek. Infjammazzjoni tal-frixa u aċidozi lattika (ammont żejjed ta' aċidu lattiku fid-demmm), li xi kultant tikkawża l-mewt, kienu rrapportati meta medicini li fihom tenofovir disoproxil u didanosine, ittieħdu flimkien. It-tabib tiegħek ikollu jikkunsidra attentament jekk jagħtixx trattament b' medicini oħrajn li jintużaw għal kura ta' infezzjoni bl-HIV (ara *Medicini oħrajn li jintużaw għal infezzjoni bl-HIV*).

• **Medicini oħrajn li jintużaw għal infezzjoni bl-HIV:** Non-inibituri ta' nucleoside reverse transcriptase (NNRTIs). Eviplera fih NNRTI (rilpivirine) u għalhekk Eviplera m'għandux jiġi kkombinat ma' medicini oħrajn ta' dan it-tip. It-tabib tiegħek ser jiddiskuti medicina differenti jekk ikun hemm bżonn.

- **Rifabutin**, mediċina għal kura ta' xi infezzjonijiet batterjali. Din il-mediċina tista' tnaqqas l-ammont ta' rilpivirine (komponent ta' Eviplera) fid-demm tiegħek. It-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn li jagħtik doża addizzjonali ta' rilpivirine biex jikkura l-infezzjoni bl-HIV tiegħek (ara sezzjoni 3, *Kif għandek tiegħu Eviplera*).
 - **Antibijotiċi użati għall-kura ta' infezzjonijiet batteriċi**, inkluża t-tuberkulozi, li fihom:
 - clarithromycin
 - erythromycin
 Dawn il-mediċini jistgħu jżidu l-ammont ta' rilpivirine (komponent ta' Eviplera) fid-demm tiegħek. It-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn ibiddel id-doża tal-antibijotiku jew jagħtik antibijotiku differenti.
 - **Mediċini għall-ulċeri fl-istonku, qrusa fl-istonku jew rifluss tal-aċidu** bħal:
 - antaċidi (aluminium/magnesium hydroxide jew calcium carbonate)
 - antagonisti ta' H₂ (famotidine, cimetidine, nizatidine jew ranitidine)
 Dawn il-mediċini jistgħu jnaqqsu ammont ta' rilpivirine (komponent ta' Eviplera) fid-demm tiegħek. Jekk qed tiegħu xi waħda minn dawn il-mediċini, it-tabib tiegħek jew ser jagħtik mediċina differenti għall-ulċeri fl-istonku, qrusa fl-istonku jew rifluss tal-aċidu, jew jirrakkomanda kif u meta għandek tiegħu dik il-mediċina.
 - **Jekk qed tiegħu antaċidu** (bħal mediċini li jkun fihom magnesium jew potassium), ħudu mill-inqas sagħtejn qabel jew mill-inqas 4 sigħat wara Eviplera (ara sezzjoni 3 *Kif għandek tiegħu Eviplera*).
 - **Jekk qed tiegħu antagonist ta' H₂** (jintuża wkoll għall-kura ta' aċidu fl-istonku aċidu jew il-marda tar-rifluss tal-aċidu), ħudu mill-inqas 12-il siegħa qabel jew mill-inqas 4 sigħat wara Eviplera. Antagonisti ta' H₂ jistgħu jittieħdu biss darba kuljum jekk tiegħu Eviplera. Antagonisti ta' H₂ m'għandhomx jittieħdu f'kors fejn il-mediċina tittieħed darbtejn kuljum. Kellem lit-tabib tiegħek dwar kors alternattivi (ara sezzjoni 3, *Kif għandek tiegħu Eviplera*).
 - **Methadone**, mediċina li tintuża biex tikkura d-dipenza fuq l-opiate, għax it-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jibdel id-doża tiegħek ta' methadone.
 - **Dabigatran etexilate**, mediċina li tintuża għal kura ta' kundizzjonijiet tal-qalb, għax it-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn li jimmonitorja l-livelli ta' din il-mediċina fid-demm tiegħek.
- **Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiegħu xi waħda minn dawn il-mediċini.** Twaqqafx it-trattament tiegħek mingħajr ma tikkuntattja lit-tabib tiegħek.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredra, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiegħu din il-mediċina.

- **Uża kontraċezzjoni effettiva** waqt li tkun qed tiegħu Eviplera.
- **Għid lit-tabib tiegħek immedjatement jekk tohroġ tqila jew jekk qed tippjana li tohroġ tqila.** Nisa tqal għandhom jiddiskutu l-użu ta' Eviplera mat-tabib tagħhom. It-tabib tiegħek ser jiddiskuti miegħek il-benefiċċji u r-riskji potenzjali li tiegħu Eviplera lilek u lit-tarbija tiegħek.
- **Jekk ħadt Eviplera** waqt it-tqala, it-tabib jista' jagħmillek testijiet regolari tad-demm u testijiet dijanjostiċi oħra biex jimmonitorja l-iżvilupp tat-tarbija tiegħek. Fi tfal li ommhom ħadet NRTIs waqt it-tqala, il-benefiċċju mill-protezzjoni kontra l-HIV kien ikbar mir-riskju ta' l-effetti sekondarji.

M'għandekx tredda' matul il-kura b'Eviplera. Dan għaliex is-sustanzi attivi f'din il-medicina jgħaddu gol-halib tas-sider uman.

It-treddiġh mhuwiex rakkomandat f'nisa li qed jgħixu bl-HIV għax l-infezzjoni tal-HIV tista' tgħaddi għat-tarbija mill-halib tas-sider.

Jekk qed tredda', jew qed taħseb biex tredda', għandek **tiddiskuti dan mat-tabib tiegħek minnufih.**

Sewqan u thaddim ta' magni

M'għandekx issuq jew tuża magni jekk thossok għajjien, bi ngħas jew stordut wara li tieħu l-medicina tiegħek.

Eviplera fih lactose, sunset yellow aluminium lake (E110) u sodium

- Jekk it-tabib qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tieħu din il-medicina.
- **Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek allergija għal sunset yellow aluminium lake (E110).** Eviplera fih sunset yellow aluminium lake, imsejjaħ ukoll "E110", li jista' jikkawża reazzjonijiet allergiċi.
- Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

3. Kif għandek tieħu Eviplera

Dejjem għandek tieħu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża li s-soltu tingħata hi ta' pillola waħda li tittiehed kuljum mill-halq. Il-pillola trid tittiehed mal-ikel. Dan hu importanti biex tikseb il-livelli korretti ta' sustanza attiva fil-gisem tiegħek. Xarba nutritiva waħidha ma tissostitwix l-ikel.

Ibla' l-pillola shiha mal-ilma.

M'għandekx tomgħod, tgħaffeg jew taqsam il-pillola – jekk tagħmel hekk, dan jista' jaffettwa l-mod li bih il-medicina tintreħa go gismek.

Jekk it-tabib tiegħek jiddeċiedi li jwaqqaf wiehed mill-komponenti ta' Eviplera jew li jibdel id-doża ta' Eviplera, inti tista' tingħata emtricitabine, rilpivirine u/jew tenofovir disoproxil separatament jew ma' medicini oħra għat-trattament ta' infezzjoni bl-HIV.

Jekk qed tieħu antacidu bħal medicini li jkun fihom magnesium jew potassium. Ħudu mill-inqas saġhtejn qabel jew mill-inqas 4 sigħat wara Eviplera.

Jekk qed tieħu antagonist ta' H₂ bħal famotidine, cimetidine, nizatidine jew ranitidine. Ħudu mill-inqas 12-il siegħa qabel jew mill-inqas 4 sigħat wara Eviplera. Antagonisti ta' H₂ jistgħu jittieħdu biss darba kuljum jekk tieħu Eviplera. Antagonisti ta' H₂ m'għandhomx jittieħdu darbtejn kuljum. Kellem lit-tabib tiegħek dwar kors alternattiv.

Jekk qed tieħu rifabutin. It-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn li jagħtik doża addizzjonali ta' rilpivirine. Ħu l-pillola ta' rilpivirine fl-istess hin meta tieħu Eviplera. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Jekk tiehu Eviplera aktar milli suppost

Jekk aċċidentalment tiehu iktar mid-doża rakkomandata ta' Eviplera, tista' tkun f'riskju akbar li jkollok effetti sekondarji b'din il-medicina (ara sezzjoni 4, *Effetti sekondarji possibbli*).

Ikkuntattja lit-tabib tiegħek jew l-eqreb dipartiment ta' l-emergenza immedjatament għal parir. Żomm il-flixxkun tal-pilloli miegħek halli tkun tista' faċilment tiddekrivi dak li tkun ħadt.

Jekk tinsa tiehu Eviplera

Huwa importanti li ma tinsa tiehu ebda doża ta' Eviplera.

Jekk tinsa tiehu doża:

- **Jekk tinnotta fi żmien 12-il siegħa** mill-hin li fih s-soltu normalment tiehu Eviplera, trid tiehu l-pillola malajr kemm jista' jkun. Dejjem hu l-pillola mal-ikel. Imbagħad hu d-doża li jkun imissek tiehu bħas-soltu.
- **Jekk tinnotta wara 12-il siegħa jew aktar** mill-hin li fih normalment tiehu Eviplera, allura tiħux id-doża li tkun insejt tiehu. Stenna u hu d-doża li jkun jmiss, mal-ikel, fil-hin li s-soltu teħodha.

Jekk tirremetti inqas minn 4 sigħat wara li tkun ħadt Eviplera, hu pillola oħra mal-ikel. **Jekk tirremetti iktar minn 4 sigħat wara li tkun ħadt Eviplera** m'hemmx bżonn li tiehu pillola oħra sakemm jasal il-hin għad-doża skedata normali tiegħek.

Tiqafx tiehu Eviplera

Tiqafx tiehu Eviplera mingħajr ma titkellem mat-tabib tiegħek. Li tieqaf tiehu Eviplera jista' jaffettwa serjament ir-rispons tiegħek għal kura futura. Jekk Eviplera jitwaqqaf għal kwalunkwe raġuni, kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tibda tiehu l-pilloli Eviplera mill-ġdid. It-tabib tiegħek jista' jikkunsidra li jagħtik il-komponenti ta' Eviplera separatament jekk ikollok il-problemi jew jekk ikun hemm bżonn li d-doża tiegħek tiġi aġġustata.

Meta l-provvista tal-pilloli Eviplera tiegħek tibda tonqos, ikseb aktar pilloli mingħand it-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Dan hu importanti ħafna għax l-ammont ta' virus jista' jibda jiżdied jekk il-medicina titwaqqaf imqar għal żmien qasir. Il-virus imbagħad issir aktar diffiċli biex jiġi kkurat.

Jekk għandek infezzjoni ta' l-HIV u tal-epatite B, hu partikularment importanti li ma twaqqafx it-trattament tiegħek b'Eviplera mingħajr ma tkellem lit-tabib tiegħek qabel. Xi pazjenti kellhom testijiet tad-demj jew sintomi li indikaw li l-epatite tagħhom marret għall-aġħar wara li waqfu emtricitabine jew tenofovir disoproxil (tnejn mit-tliet sustanzi attivi ta' Eviplera). Jekk Eviplera jitwaqqaf, it-tabib tiegħek jista' jirrakkomanda li tkompli bil-kura tiegħek tal-epatite B. Jista' jkollok bżonn li jsirulek testijiet tad-demj biex tiċċekkja kif il-fwied tiegħek qed jaħdem għal 4 xhur wara li twaqqaf it-trattament. F'xi pazjenti b'mard avanzat tal-fwied jew ċirrozi, it-twaqqif tat-trattament mhuwiex rakkomandat, għax dan jista' jwassal li l-epatite tiegħek tmur għall-aġħar, li jista' jkun ta' periklu għall-ħajja.

→ **Għid lit-tabib tiegħek immedjatament** dwar sintomi godda jew mhux tas-soltu wara li twaqqaf it-trattament, b'mod partikulari dawk is-sintomi li normalment inti tassoċja ma' l-epatite B.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqst lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Effetti sekondarji possibbli: għid lil tabib immedjatament

- **Aċidożi lattika** (ammont żejjed ta' lactic acid fid-demm) hi effett sekondarju rari ta' xi mediċini kontra l-HIV, iżda li potenzjalment jista' jkun ta' periklu għall-ħajja. L-aċidożi lattika sseħħ iżjed ta' spiss fin-nisa – partikularment jekk ikunu hoxxnin, u f'nies b'mard tal-fwied. Dawn li g'ejjin jistgħu jkunu sinjali ta' aċidożi lattika:
 - Nifs qawwi u mgħaġel
 - Gheja jew ngħas
 - Thossok imdardar (*nawseja*), tirremetti (*rimettar*)
 - Uġiġh fl-istonku

→ **Jekk taħseb li jista' jkollok l-aċidożi lattika, għid lit-tabib tiegħek immedjatament.**

Kwalunkwe sinjali ta' infjammazzjoni jew infezzjoni. F'xi pazjenti b'infezzjoni avvanzata tal-HIV (AIDS) u bi storja medika ta' infezzjonijiet opportunistiċi (infezzjonijiet li jseħħu f'nies b'sistema immuni dgħajfa), sinjali u sintomi ta' infjammazzjoni minn infezzjonijiet fil-passat jistgħu jseħħu dritt wara li tinbeda l-kura kontra l-HIV. Hu mahsub li dawn is-sintomi jseħħu minħabba titjib fir-rispons tas-sistema immuni tal-ġisem, li tippermetti lil ġisem biex jiġġieled infezzjonijiet li setgħu kienu preżenti mingħajr l-ebda sintomi ovvjati.

Flimkien mal-infezzjonijiet opportunistiċi, disturbi awtoimmuni (kundizzjoni li sseħħ meta s-sistema immuni tattakka tessuti b'saħħtu tal-ġisem) jistgħu jseħħu wkoll wara li tinbeda tiegħu mediċini għall-kura tal-infezzjoni tiegħek bl-HIV. Disturbi awtoimmuni jistgħu jseħħu ħafna xhur wara l-bidu tal-kura. Jekk tinnota kwalunkwe sintomu ta' infezzjoni jew sintomi oħrajn bħal dgħufija fil-muskoli, dgħufija li tinbeda fl-idejn u fis-saqajn u li tinfirex 'il fuq lejn il-tronk tal-ġisem, palpatazzjonijiet, roġda jew attività eċċessiva, jekk jogħġbok informa lit-tabib tiegħek immedjatament biex tfittex il-kura meħtieġa.

→ **Jekk tinnota kwalunkwe sintomi ta' infjammazzjoni jew infezzjoni, għid lit-tabib tiegħek immedjatament.**

Effetti sekondarji komuni ħafna

(*jistgħu jaffettwaw iktar minn persuna 1 minn kull 10 persuni*)

- Dijarea, tkun imdardar (*tirremetti*), thossok imdardar (*nawseja*)
- Diffikultà biex torqod (*insomnija*)
- Sturdament, uġiġh ta' ras
- Raxx
- Thossok dgħajjef

It-testijiet jistgħu juru wkoll:

- Tnaqqis fil-livelli tal-phosphate fid-demm
- Żieda fil-livelli ta' creatine kinase fid-demm li tista' tirriżulta f'uġiġh tal-muskoli u dgħufija
- Żieda fil-livelli ta' kolesterol u/jew amylase pankreatika fid-demm
- Żieda fil-livelli ta' enzimi tal-fwied fid-demm

→ **Jekk xi wiehed mill-effetti sekondarji jsir serju, għid lit-tabib tiegħek.**

Effetti sekondarji komuni

(*jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10 persuni*)

- Nuqqas ta' aptit
- Dipressjoni u burdata ta' dwejjajq
- Gheja, thossok bi ngħas (*sonnolenza*)
- Ngħas
- Uġiġh, uġiġh jew skonfort fl-istonku, thossok minfuħ, ħalq xott
- Ħolm mhux normali, disturbi fl-irqad
- Problemi bid-diġestjoni li jwasslu għal skonfort wara l-ikel, thossok minfuħ, gass (*uġiġh ta' gass fl-istonku*)
- Raxx (fosthom tikek ħomor jew dabriet xi kultant bl-inafjet u nefħa tal-ġilda), li jistgħu jkunu reazzjonijiet allergiċi, ħakk, tibdil fil-kulur tal-ġilda li jinkludi l-iskurament fi dbabar tal-ġilda
- Reazzjonijiet allergiċi oħrajn, bħal tħarħir, nefħa jew ikollok il-mejt

It-testijiet jistgħu juru wkoll:

- Għadd baxx ta' ċelluli tad-demmm bojod (tnaqqis fl-għadd taċ-ċelluli bojod tad-demmm jista' jagħmlek iktar suxxettibbli għall-infezzjoni)
- Għadd baxx ta' plejtlits (tip ta' ċelluli tad-demmm involuti fl-għaqid tad-demmm)
- Tnaqqis fl-emoglobina fid-demmm tiegħek (għadd baxx ta' ċelluli tad-demmm ħomor)
- Żieda ta' aċidi li jkun fihom ix-xaħam (*triglycerides*), bilirubina jew zokkor fid-demmm
- Problemi fil-frixa

→ **Jekk xi wiehed mill-effetti sekondarji jsir serju, għid lit-tabib tiegħek.**

Effetti sekondarji mhux komuni

(jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100 persuna)

- Anemija (għadd baxx ta' ċelluli tad-demmm ħomor)
- Uġiġh fl-addome (żaqq) ikkawżat minn infjammazzjoni tal-frixa
- Kollass tal-muskoli, uġiġh jew dgħufija fil-muskoli
- Nefha tal-wiċċ, xufftejn, ilsien jew gerżuma
- Sinjali jew sintomi ta' infjammazzjoni jew infezzjoni
- Reazzjonijiet severi tal-ġilda li jinkludu raxx akkumpanjat minn deni, nefha u problemi tal-fwied
- Ħsara liċ-ċelluli tubulari tal-kliewi

It-testijiet jistgħu juru wkoll:

- Tnaqqis fil-livell ta' potassium fid-demmm
- Żidiet fil-livell ta' krejatinina fid-demmm
- Tibdel fl-awrina

→ **Jekk xi wiehed mill-effetti sekondarji jsir serju, għid lit-tabib tiegħek.**

Effetti sekondarji rari

(jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1,000 persuna)

- Aċidożi lattika (ara *Effetti sekondarji possibbli: għid lil tabib immedjatament*)
- Uġiġh fid-dahar ikkawżat minn problemi fil-kliewi, li jinkludu kollass tal-kliewi. It-tabib tiegħek jista' jordna testijiet tad-demmm biex jara jekk il-kliewi tiegħek humiex jaħdmu kif suppost.
- Fwied li jkun fih ix-xaħam
- Ġilda jew għajnejn sofor, ħakk, jew uġiġh fl-addome (żaqq), ikkawżati minn infjammazzjoni tal-fwied
- Infjammazzjoni tal-kliewi, tagħmel ħafna awrina u tħossok bil-għatx
- Irtubija ta' l-għadam (b'uġiġh fl-għadam u li xi kultant jirrizulta fi ksur)

Il-kollass ta' muskolu, it-trattib tal-għadam (b'uġiġh tal-għadam u li xi kultant jirrizulta fi ksur), uġiġh fil-muskoli, dgħufija muskolari u tnaqqis fil-potassju jew fosfat fid-demmm jistgħu jseħħu minħabba ħsara liċ-ċelluli tubulari tal-kliewi.

→ **Jekk xi wiehed mill-effetti sekondarji jsir serju, għid lit-tabib tiegħek.**

Effetti oħra li jistgħu jiġu osservati matul il-kura kontra l-HIV

Il-frekwenza tal-effetti sekondarji li ġejjin mhijiex magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

- **Problemi fl-ghadam.** Xi pazjenti li jkunu qed jieħdu mediċini antiretrovirali kombinati bħal Eviplera jistgħu jiżviluppaw marda tal-ghadam li tissejjaħ *osteonekrosi* (mewt ta' tessut tal-ghadam ikkawżata minn telf tal-provvista tad-demem lill-ghadma). Li tieħu dan it-tip ta' mediċina għal żmien twil, li tieħu l-kortikosteroidi, tixrob l-alkoħol, li jkollok sistema immuni dgħajfa ħafna, u li jkollok piż żejjed, jistgħu jkunu xi ftit mill-ħafna fatturi ta' riskju li tiżviluppa din il-marda. Is-sinjali ta' osteonekrosi huma:
 - Ebusija fil-gogi
 - Dulur u wġiġħ (speċjalment tal-ġenbejn, l-irkopptejn u tal-ispallejn)
 - Diffikultà biex tiċċaqlaq

→ **Jekk tinnota xi wieħed minn dawn is-sintomi, għid lit-tabib tiegħek.**

Matul it-terapija kontra l-HIV, jista' jkun hemm zieda fil-piż u fil-livelli tal-lipidi u tal-glucose fid-demem. Dan hu parzjalment marbut ma' saħħa li terġa' lura għan-normal u l-istil tal-ħajja, u fil-każ tal-lipidi fid-demem, xi kultant mal-mediċini kontra l-HIV infushom. It-tabib tiegħek se jittestjak għal dawn it-tidiliet.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħzen Eviplera

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-flixxkun u l-kaxxa wara {JIS}. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Żomm fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità. Żomm il-flixxkun magħluq sewwa.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għandekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Eviplera

- **Is-sustanzi attivi huma** *emtricitabine, rilpivirine u tenofovir disoproxil*. Kull pillola miksija b'rita Eviplera fiha 200 mg ta' emtricitabine, 25 mg ta' rilpivirine (bħala hydrochloride) u 245 mg ta' tenofovir disoproxil (bħala fumarate).

- **Is-sustanzi l-oħra huma:**

Il-qalba tal-pillola:

Microcrystalline cellulose, lactose monohydrate, povidone, pregelatinised maize starch, polysorbate 20, croscarmellose sodium, u magnesium stearate.

Kisja tar-rita:

Hypromellose, indigo carmine aluminium lake, lactose monohydrate, polyethylene glycol, red iron oxide, sunset yellow aluminium lake (E110), titanium dioxide, u triacetin.

Kif jidher Eviplera u l-kontenut tal-pakkett

Eviplera hi pillola miksija b'rita, ta' lewn jagħti fil-vjola-roża, b'forma ta' kapsula, imnaqqa b'"GSI" fuq naħa waħda u xejn fuq in-naħa l-oħra. Eviplera jiġi fi fliexken ta' 30 pillola u f'pakketti li jikkonsistu minn sa 3 fliexken, li kull wieħed ikun fih 30 pillola. Kull fliexkun fih ġel dessikant tas-silika li jrid jinżamm ġol-fliexkun biex jgħin haħli jipproteġi l-pilloli tiegħek. Il-ġel dessikant tas-silika jinsab f'qartas jew kontenitur separat u m'għandux jinbela'.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
L-Irlanda

Manifattur

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
L-Irlanda

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

España

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

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

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'.

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Agenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.