

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Eviplera 200 mg/25 mg/245 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 200 mg emtricitabínu, 25 mg rilpivirínu (ako hydrochlorid) a 245 mg tenofovir-dizoproxil (ako fumarát).

Pomocné látky so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 277 mg monohydrátu laktózy a 4 mikrogramy hlinitého laku pomarančovožltej S (E110).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Fialkasto-ružová, filmom obalená tableta kapsulovitého tvaru s rozmermi 19 mm × 8,5 mm má na jednej strane vtlačené „GSI“ a na druhej strane je hladká.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Eviplera je indikovaná na liečbu dospelých infikovaných vírusom ľudskej imunodeficiencie typu 1 (HIV-1) s vírusovou záťažou $\leq 100\,000$ HIV-1 RNA kópií/ml, bez známych mutácií súvisiacich s rezistenciou voči skupine nenukleozidových inhibítorov reverznej transkriptázy (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NNRTI), tenofoviru alebo emtricitabínu (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.1).

Používanie Eviplery má byť usmerňované testovaním genotypovej rezistencie a/alebo údajmi o rezistencii v anamnéze (pozri časti 4.4 a 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Evipleru musí zahájiť lekár so skúsenosťami s liečbou infekcie HIV.

Dávkovanie

Dospelí

Odporúčaná perorálna dávka Eviplery je jedna tableta jedenkrát denne. Eviplera **sa musí užívať s jedlom** (pozri časť 5.2).

Keď je indikované ukončenie terapie jednou zo zložiek Eviplery alebo keď je nevyhnutá úprava dávky, sú dostupné separátne prípravky emtricitabínu, rilpivirínhydrochloridu a tenofovir-dizoproxil. Prezrite si prosím súhrny charakteristických vlastností lieku pre tieto lieky.

Ak sa pacient oneskorí s užitím dávky Eviplery do 12 hodín od zvyčajného času užívania, má ju užiť s jedlom čo najskôr a ďalej pokračovať v obvyklej dávkovacej schéme. Ak sa pacient oneskorí s užitím dávky Eviplery o viac ako 12 hodín, pacient nemá užiť vynechanú dávku a jednoducho má pokračovať v obvyklej dávkovacej schéme.

Ak pacient vracia do 4 hodín od užitia Eviplery, má užiť ďalšiu tabletu Eviplery s jedlom. Ak pacient vracia po viac ako 4 hodinách od užitia Eviplery, nemusí užiť ďalšiu dávku Eviplery až do nasledujúcej pravidelne naplánovanej dávky.

Úprava dávky

Ak sa Eviplera podáva súbežne s rifabutínom, odporúča sa dodatočné užívanie 25 mg tablety rilpivirínu denne spolu s Eviplerou počas obdobia súbežného podávania rifabutínu (pozri časť 4.5).

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

Eviplera sa neštudovala u pacientov starších ako 65 rokov. Eviplera sa má starším pacientom podávať opatrne (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek

Liečba Eviplerou mala za následok malé zvýšenie priemerných sérových hladín kreatinínu v skorom štádiu liečby, ktoré zostali v priebehu liečby stabilné, a nepovažujú sa za klinicky významné (pozri časť 4.8).

Obmedzené údaje z klinických štúdií podporujú podávanie Eviplery jedenkrát denne pacientom s ľahkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu (CrCl) 50 – 80 ml/min). Avšak údaje o dlhodobej bezpečnosti pre emtricitabínové a tenofovir-dizoproxilové zložky Eviplery neboli vyhodnotené u pacientov s ľahkou poruchou funkcie obličiek. Preto sa má u pacientov s ľahkou poruchou funkcie obličiek Eviplera použiť iba v prípade, keď potenciálny prínos prevyšuje jej potenciálne riziko (pozri časti 4.4 a 5.2).

Eviplera sa neodporúča u pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek (CrCl < 50 ml/min). U pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek sa vyžaduje úprava dávkovacieho intervalu emtricitabínu a tenofovir-dizoproxilu, ktorá sa nedá dosiahnuť kombinovanou tabletou (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

Existujú obmedzené údaje týkajúce sa používania Eviplery u pacientov s ľahkou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo-Turcotteovo (CPT) skóre A alebo B). U pacientov s ľahkou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa nevyžaduje žiadna úprava dávky Eviplery. U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa má Eviplera používať opatrne. Eviplera sa neštudovala u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (CPT skóre C). Preto sa Eviplera neodporúča u pacientov s ťažkým poškodením pečene (pozri časti 4.4 a 5.2).

Keď sa preruší liečba Eviplerou u pacientov súbežne infikovaných HIV a vírusom hepatitídy B (HBV), treba týchto pacientov dôkladne sledovať ohľadne známkov exacerbácie hepatitídy (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Eviplery u detí vo veku do 18 rokov neboli stanovené. V súčasnosti sú dostupné údaje opísané v časti 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania pre dávkovanie.

Gravidita

Počas gravidity sa pozorovali nižšie expozície rilpivirínu (jednej zo zložiek Eviplery), preto je potrebné starostlivo sledovať vírusovú záťaž. Alebo možno zvážiť prechod na iný režim antiretrovírusovej liečby (pozri časti 4.4, 4.6, 5.1 a 5.2).

Spôsob podávania

Eviplera sa musí užívať perorálne, jedenkrát denne s jedlom (pozri časť 5.2). Odporúča sa Evipleru prehltnúť celú s vodou. Filmom obalená tableta sa nemá rozhrýzť, rozdrviť ani rozdeliť, pretože to môže ovplyvniť absorpciu Eviplery.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Eviplera sa nemá podávať súbežne s nasledujúcimi liekmi, pretože môže dôjsť k významnému zníženiu plazmatických koncentrácií rilpivirínu (z dôvodu indukcie enzýmu cytochrómu P450 [CYP]3A alebo zvýšenia žalúdočnej hodnoty pH), čo môže viesť k strate terapeutického účinku Eviplery:

antikonzulzíva karbamazepín, oxkarbazepín, fenobarbital, fenytoín

antimykobakteriálne látky rifampicín, rifapentín

inhibítory protónovej pumpy, ako napríklad omeprazol, ezomeprazol, lanzoprazol, pantoprazol, rabeprazol

systémový glukokortikoid dexametazón, s výnimkou liečby jednorazovou dávkou

ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*)

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Virologické zlyhanie a rozvoj rezistencie

Eviplera sa nevyhodnocovala u pacientov s predchádzajúcim virologickým zlyhaním pri akejkoľvek inej antiretrovirovej liečbe. Neexistuje dostatočné množstvo údajov opodstatňujúcich používanie u pacientov s predchádzajúcim zlyhaním liečby NNRTI. Používanie Eviplery má byť usmerňované testovaním rezistencie a/alebo údajmi o rezistencii v anamnéze (pozri časť 5.1).

V kombinovanej analýze účinnosti z dvoch klinických štúdií fázy III (C209 [ECHO] a C215 [THRIVE]) počas 96 týždňov mali pacienti liečení emtricitabínom/tenofovir-dizoproxilom + rilpivirínom so začiatočnou vírusovou záťažou > 100 000 HIV-1 RNA kópií/ml vyššie riziko virologického zlyhania (17,6 % s rilpivirínom oproti 7,6 % s efavirenzom) v porovnaní s pacientmi so začiatočnou vírusovou záťažou ≤ 100 000 HIV-1 RNA kópií/ml (5,9 % s rilpivirínom oproti 2,4 % s efavirenzom). Miera virologického zlyhania u pacientov liečených emtricitabínom/tenofovir-dizoproxilom + rilpivirínom v 48. týždni a v 96. týždni bola 9,5 % a 11,5 %, v uvedenom poradí, a v skupine s emtricitabínom/tenofovir-dizoproxilom + efavirenzom to bolo 4,2 % a 5,1 %. Rozdiel v miere nových virologických zlyhaní pri analýze od 48. týždňa do 96. týždňa medzi skupinami s rilpivirínom a efavirenzom nebol štatisticky významný. Pacienti so začiatočnou vírusovou záťažou > 100 000 HIV-1 RNA kópií/ml, u ktorých došlo k virologickému zlyhaniu, vykazovali vyššiu mieru rezistencie voči skupine NNRTI, ktorá vznikla počas liečby. Rezistencia spojená s lamivudínom/emtricitabínom vznikla u väčšieho počtu pacientov s virologickým zlyhaním pri užívaní rilpivirínu než u pacientov s virologickým zlyhaním pri užívaní efavirensu (pozri časť 5.1).

Kardiovaskulárne účinky

Pri supratherapeutických dávkach (75 mg a 300 mg jedenkrát denne) bol rilpivirín spojený s predĺžením intervalu QTc elektrokardiogramu (EKG) (pozri časti 4.5 a 5.1). Rilpivirín v odporúčanej dávke 25 mg jedenkrát denne nie je spojený s klinicky relevantným účinkom na QTc. Eviplera sa má používať opatrne pri súbežnom podávaní s liekmi so známym rizikom arytmie typu „torsade de pointes“.

Súbežné podávanie iných liekov

Eviplera sa nesmie podávať súbežne s inými liekmi obsahujúcimi emtricitabín, tenofovir-dizoproxil, tenofovir-afafenamid a iné cytidínové analógy ako je napríklad lamivudín (pozri časť 4.5). Eviplera sa nesmie podávať súbežne s rilpivirínhydrochloridom, pokiaľ to nie je potrebné z dôvodu úpravy dávky pri podávaní s rifabutínom (pozri časti 4.2 a 4.5). Eviplera sa nesmie podávať súbežne s adefovir dipivoxilom (pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie Eviplery a didanozínu sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Porucha funkcie obličiek

Eviplera sa neodporúča u pacientov so stredným alebo ťažkým poškodením obličiek (CrCl < 50 ml/min). U pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek sa vyžaduje úprava dávkovacieho intervalu emtricitabínu a tenofovir-dizoproxil, ktorá sa nedá dosiahnuť kombinovanou tabletou (pozri časti 4.2 a 5.2). Použitiu Eviplery sa má vyhnúť pri súčasnom alebo nedávnom použití nefrotoxických liekov (pozri časť 4.5). Ak sa súbežnému použitiu Eviplery a nefrotoxických látok nedá vyhnúť, musí sa týždenne sledovať renálna funkcia (pozri časti 4.5 a 4.8).

U pacientov liečených tenofovir-dizoproxilom a s rizikovými faktormi pre renálnu dysfunkciu boli po začatí podávania vysokých dávok alebo viacerých nesteroidných protizápalových liekov (NSAID) hlásené prípady akútneho renálneho zlyhania. Ak sa Eviplera podáva súbežne s nejakým NSAID, musí sa adekvátne sledovať renálna funkcia.

Počas používania tenofovir-dizoproxilom v klinickej praxi boli hlásené prípady renálneho zlyhania, poškodenia obličiek, zvýšenej hladiny kreatinínu, hypofosfatémie a proximálnej tubulopatie (vrátane Fanconiho syndrómu) (pozri časť 4.8).

Pred začatím liečby Eviplerou sa odporúča vypočítať hodnotu CrCl u všetkých pacientov a tiež sledovať renálnu funkciu (CrCl a sérové fosfáty) po dvoch až štyroch týždňoch liečby, po troch mesiacoch liečby a následne po každých troch až šiestich mesiacoch u pacientov bez renálnych rizikových faktorov. U pacientov s rizikom poškodenia obličiek sa vyžaduje častejšie sledovanie renálnej funkcie.

Ak je u niektorých pacientov užívajúcich Evipleru hladina sérových fosfátov < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) alebo ak ich hodnota CrCl poklesne na < 50 ml/min, treba v priebehu jedného týždňa prehodnotiť renálnu funkciu vrátane meraní koncentrácií krvnej glukózy, krvného draslíka a glukózy v moči (pozri časť 4.8, proximálna tubulopatia). Keďže Eviplera je kombinovaný liek a dávkovací interval jednotlivých zložiek nemožno meniť, liečba Eviplerou sa musí prerušiť u pacientov s potvrdeným znížením hodnoty CrCl na < 50 ml/min alebo so znížením sérových fosfátov na < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). Prerušenie liečby Eviplerou sa má zvážiť aj v prípade progresívneho poklesu renálnej funkcie, pokiaľ sa nezistí žiadna iná príčina. Keď je indikované ukončenie liečby jednou zo zložiek Eviplery alebo keď je nevyhnutá úprava dávky, sú dostupné separátne prípravky emtricitabínu, rilpivirínhydrochloridu a tenofovir-dizoproxilom.

Účinky na kosti

Podštúdia rtg absorpciometrie s dvoma energetickými hladinami (dual energy X ray absorptiometry, DXA) oboch štádií fázy III (C209 a C215) skúmala účinok rilpivirínu v porovnaní s kontrolným prípravkom, celkovo a podľa základného režimu liečby, na zmeny hustoty minerálov v kostiach (bone mineral density, BMD) a minerálneho obsahu kostí (bone mineral content, BMC) celého tela v 48. a 96. týždni. Podštúdie DXA preukázali, že malé, ale štatisticky významné zníženia hodnôt BMD a BMC celého tela oproti začiatocným hodnotám boli podobné pre rilpivirín a kontrolný prípravok v 48. a 96. týždni. V celkovej populácii pacientov ani u pacientov liečených základným režimom vrátane tenofovir-dizoproxilom sa pre rilpivirín v porovnaní s kontrolným prípravkom nepozoroval žiadny rozdiel v zmene hodnôt BMD alebo BMC celého tela oproti začiatocným hodnotám.

Abnormality kostí, ako je osteomalácia, ktoré sa môžu prejavovať ako pretrvávajúca alebo zhoršujúca sa bolesť kostí, a ktoré môžu občas prispievať k fraktúram, môžu byť spojené s proximálnou renálnou tubulopatiou indukovanou tenofovir-dizoproxilom (pozri časť 4.8).

Tenofovir-dizoproxil tiež môže spôsobiť aj zníženie hustoty minerálov v kostiach (*bone mineral density*, BMD). V 144 týždňovej kontrolovanej klinickej štúdiu, ktorá porovnávala tenofovir-dizoproxil so stavudínom v kombinácii s lamivudínom a efavirenzom u predtým antiretrovirusovo neliečených pacientov, sa v oboch liečebných skupinách pozoroval malý pokles hodnôt BMD bedier a chrbtice. Poklesy hodnôt BMD chrbtice a zmeny kostných biomarkerov oproti začiatocným hladinám boli významne väčšie u skupiny liečenej tenofovir-dizoproxilom v 144. týždni.

Poklesy hodnôt BMD bedier boli významne väčšie v tejto skupine do 96. týždňov. Počas 144 týždňov v tejto štúdií sa však riziko fraktúr nezvýšilo a ani sa nepreukázali klinicky relevantné abnormality kostí.

V iných štúdiách (prospektívnych a prierezových) sa najvýraznejšie poklesy BMD pozorovali u pacientov liečených tenofovir-dizoproxilom v rámci režimu liečby obsahujúceho posilnený proteázový inhibítor (PI). Celkovo vzhľadom na abnormality kostí spojené s tenofovir-dizoproxilom a obmedzenia dlhodobých údajov o vplyve tenofovir-dizoproxilu na zdravie kostí a riziko fraktúr majú byť u pacientov s osteoporózou, u ktorých existuje vysoké riziko zlomenín, zvažované alternatívne režimy liečby.

Pri podozrení na abnormalitu kostí alebo pri jej zistení má byť zabezpečená vhodná konzultácia.

Pacienti súbežne infikovaní HIV a vírusom hepatitídy B alebo C

U pacientov s chronickou hepatitídou B alebo C liečených antiretrovírusovou terapiou existuje zvýšené riziko ťažkých a potenciálne smrteľných nežiaducich účinkov na pečeň.

Na optimálnu liečbu HIV infekcie u pacientov súbežne infikovaných HBV sa majú lekári riadiť súčasnými pravidlami liečby HIV.

V prípade súbežnej antivírusovej terapie hepatitídy B alebo C si prezrite prosím tiež príslušné súhrny charakteristických vlastností lieku pre tieto lieky.

Bezpečnosť a účinnosť Eviplery sa nestanovila pre liečbu chronickej infekcie HBV. Emtricitabín a tenofovir jednotlivo a v kombinácii preukázali vo farmakodynamických štúdiách aktivitu voči HBV (pozri časť 5.1).

Ukončenie liečby Eviplerou u pacientov súbežne infikovaných HIV a HBV môže byť spojené s ťažkými akútnymi exacerbáciami hepatitídy. Pacienti súbežne infikovaní HIV a HBV, u ktorých sa vysadí liečba Eviplerou, sa musia dôkladne sledovať na základe klinických a laboratórnych vyšetrení najmenej niekoľko mesiacov po ukončení liečby. Ak je to vhodné, má sa začať opätovná liečba hepatitídy B. U pacientov s pokročilým ochorením alebo cirhózou pečene sa prerušenie liečby neodporúča, pretože poliečebná exacerbácia hepatitídy môže viesť k dekompenzácii pečene.

Ochorenie pečene

Bezpečnosť a účinnosť Eviplery sa nestanovila u pacientov s významnými poruchami pečene. Farmakokinetické vlastnosti emtricitabínu sa neštudovali u pacientov s poškodením pečene. Emtricitabín nepodlieha výraznej metabolizácii pečeňovými enzýmami, takže vplyv poškodenia pečene by nemal byť významný. U pacientov s miernym alebo stredným poškodením pečene (CPT skóre A alebo B) nie je potrebná žiadna úprava dávky rilpivirínhydrochloridu. Rilpivirínhydrochlorid sa neštudoval u pacientov s ťažkým poškodením pečene (CPT skóre C). Farmakokinetické vlastnosti tenofoviru sa študovali u pacientov s poškodením pečene a u týchto pacientov sa nevyžaduje žiadna úprava dávky.

Je nepravdepodobné, že by sa vyžadovala úprava dávky Eviplery u pacientov s miernym alebo stredným poškodením pečene (pozri časti 4.2 a 5.2). Eviplera sa má používať opatrne u pacientov so stredným poškodením pečene (CPT skóre B) a neodporúča sa u pacientov s ťažkým poškodením pečene (CPT skóre C).

U pacientov s existujúcou pečeňovou dysfunkciou, vrátane chronickej aktívnej hepatitídy, je počas kombinovanej antiretrovírusovej terapie (combination antiretroviral therapy, CART) zvýšená frekvencia abnormalít funkcie pečene a títo pacienti musia byť sledovaní podľa štandardného postupu. Ak sa u takýchto pacientov preukáže zhoršenie ochorenia pečene, musí sa zvažiť prerušenie alebo ukončenie liečby.

Závažné kožné reakcie

Po uvedení Eviplery na trh sa hlásili prípady závažných kožných reakcií so systémovými príznakmi, ktoré zahŕňajú, no nie sú obmedzené len na vyrážky sprevádzané horúčkou, pľuzgiere, zápal spojoviek, angioedém, zvýšené hodnoty testov funkcie pečene a/alebo eozinofiliu. Tieto príznaky po ukončení liečby Eviplerou ustúpili. Ihneď po spozorovaní závažných kožných a/alebo slizničných reakcií sa musí liečba Eviplerou ukončiť a má sa začať vhodná liečba.

Telesná hmotnosť a metabolické parametre

Počas antiretrovírusovej liečby môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Takéto zmeny môžu čiastočne súvisieť s kontrolou ochorenia a životným štýlom. Pokiaľ ide o lipidy, v niektorých prípadoch sú dôkazy o vplyve liečby, kým pri prírastku telesnej hmotnosti nie sú presvedčivé dôkazy o tom, že súvisí s niektorou konkrétnou liečbou. Pri monitorovaní hladín lipidov a glukózy v krvi sa treba riadiť zavedenými odporúčaniami na liečbu infekcie HIV. Poruchy metabolizmu lipidov majú byť klinicky vhodne liečené.

Mitochondriálna dysfunkcia po expozícii *in utero*

Nukleoz(t)idové analógy môžu spôsobovať rôznu úroveň ovplyvnenia mitochondriálnej funkcie, čo sa najviac prejavuje so stavudínom, didanozínom a zidovudínom. Mitochondriálna dysfunkcia bola zaznamenaná u HIV-negatívnych dojčiat vystavených nukleozidovým analógom *in utero* a/alebo postnatálne. Tieto hlásenia sa týkali prevažne liečebných režimov obsahujúcich zidovudín. Hlavné zaznamenané nežiaduce reakcie sú hematologické poruchy (anémia, neutropénia) a metabolické poruchy (hyperlaktatémia, hyperlipazémia). Tieto účinky boli často prechodné. Zriedkavo boli zaznamenané neurologické poruchy s oneskoreným nástupom (hypertónia, konvulzia, abnormálne správanie). V súčasnosti nie je známe, či sú tieto neurologické poruchy prechodné alebo trvalé. Tieto zistenia sa majú vziať do úvahy pre každé dieťa vystavené nukleoz(t)idovým analógom *in utero*, u ktorých sa vyskytnú závažné klinické nálezy neznámej etiológie, a to hlavne neurologické nálezy. Tieto zistenia neovplyvňujú súčasné národné odporúčania pre použitie antiretrovírusovej terapie u gravidných žien na zabránenie vertikálneho prenosu HIV.

Syndróm imunitnej reaktívácie

U HIV-infikovaných pacientov s ťažkou imunodeficienciou môže v čase nasadenia CART vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne patogény a spôsobiť závažné klinické stavy alebo zhoršenie symptómov. Takéto reakcie sú pozorované počas prvých niekoľkých týždňov alebo mesiacov po zahájení CART. Relevantnými príkladmi sú cytomegalovírusová retinitída, generalizované a/alebo fokálne mykobakteriálne infekcie a pneumónia spôsobená *Pneumocystis jirovecii*. Akékoľvek zápalové symptómy sa musia zhodnotiť a v prípade potreby sa musí nasadiť liečba.

Boli tiež zaznamenané aj poruchy imunitného systému (ako je Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída) objavujúce sa v dôsledku imunitnej reaktívácie; avšak zaznamenaný čas do ich nástupu je rôznorodejší a tieto udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby.

Osteonekróza

Aj keď sa etiológia považuje za mnohofaktorovú (vrátane používania kortikosteroidov, konzumácie alkoholu, ťažkej imunosupresie, vyššieho indexu telesnej hmotnosti), boli hlásené prípady osteonekrózy, najmä u pacientov s pokročilým HIV ochorením a/alebo dlhodobou expozíciou na CART. Pacientom sa má odporučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak budú mať bolesť kĺbov, stuhnutosť kĺbov alebo ťažkosti s pohybom.

Starší pacienti

Eviplera sa neštudovala u pacientov starších ako 65 rokov. U starších pacientov je viac pravdepodobné, že budú mať zníženú renálnu funkciu, preto treba pri liečbe starších pacientov Eviplerou postupovať opatrne (pozri časti 4.2 a 5.2).

Gravidita

Pri užívaní rilpivirínu počas gravidity v dávke 25 mg jedenkrát denne sa pozorovali nižšie expozície rilpivirínu. V štúdiách fázy III (C209 a C215) sa nižšie expozície rilpivirínu, podobné tým, ktoré sa pozorovali počas gravidity, spájali so zvýšeným rizikom virologického zlyhania, preto je potrebné starostlivo monitorovať vírusovú záťaž (pozri časti 4.6, 5.1 a 5.2). Alebo možno zvážiť prechod na iný režim antiretrovírusovej liečby.

Pomocné látky

Eviplera obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Eviplera obsahuje farbivo nazývané žltá oranžová-hliníkový lak (E110), ktoré môže spôsobiť alergické reakcie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Pretože Eviplera obsahuje emtricitabín, rilpivirínhydrochlorid a tenofovir-dizoproxil, akékoľvek interakcie, ktoré boli zistené u týchto liečiv samostatne, sa môžu vyskytnúť u Eviplery. Interakčné štúdie s týmito liečivami sa uskutočnili len u dospelých.

Rilpivirín sa metabolizuje hlavne prostredníctvom CYP3A. Lieky, ktoré indukujú alebo inhibujú CYP3A, môžu preto ovplyvniť klírens rilpivirínu (pozri časť 5.2).

Súbežné používanie je kontraindikované

Pri súbežnom podávaní Eviplery a liekov, ktoré indukujú CYP3A, sa pozorovalo zníženie plazmatických koncentrácií rilpivirínu, čo môže potenciálne viesť k strate terapeutického účinku Eviplery (pozri časť 4.3).

Pri súbežnom podávaní Eviplery a inhibítorov protónovej pumpy sa pozorovalo zníženie plazmatických koncentrácií rilpivirínu (v dôsledku zvýšenia žalúdočnej hodnoty pH), čo môže potenciálne viesť k strate terapeutického účinku Eviplery (pozri časť 4.3).

Súbežné používanie sa neodporúča

Eviplera sa nesmie podávať súbežne s inými liekmi obsahujúcimi emtricitabín, tenofovir-dizoproxil alebo tenofovir-alafenamid. Eviplera sa nesmie podávať súbežne s rilpivirínhydrochloridom, pokiaľ to nie je potrebné z dôvodu úpravy dávky pri podávaní s rifabutínom (pozri časť 4.2).

Vzhľadom na podobnosť s emtricitabínom sa Eviplera nemá podávať súbežne s inými cytidínovými analógmi, ako je napríklad lamivudín (pozri časť 4.4). Eviplera sa nesmie podávať súbežne s adefovir dipivoxilom.

Didanozín

Súbežné podávanie Eviplery a didanozínu sa neodporúča (pozri časť 4.4 a tabuľku 1).

Lieky vylučované renálnou cestou

Keďže sú emtricitabín a tenofovir primárne vylučované obličkami, môže súbežné podávanie Eviplery s liekmi znižujúcimi renálnu funkciu alebo konkurujúcimi v aktívnej tubulárnej sekrécii (napr. cidofovir) zvýšiť sérové koncentrácie emtricitabínu, tenofoviru a/alebo súbežne podávaných liekov.

Použitiu Eviplery sa má vyhnúť pri súčasnom alebo nedávnom použití nefrotoxických liekov. Niektoré príklady zahŕňajú aminoglykozidy, amfotericín B, foskarnet, ganciklovir, pentamidín, vankomycín, cidofovir alebo interleukín-2 (nazýva sa aj aldesleukín), avšak nie sú obmedzené len na tieto lieky.

Iné NNRTI

Neodporúča sa súbežne podávať Evipleru s inými NNRTI.

Súbežné používanie pri ktorom sa odporúča opatrnosť

Inhibítory enzýmov cytochrómu P450

Pri súbežnom podávaní Eviplery s liekmi, ktoré inhibujú aktivitu enzýmu CYP3A, sa pozorovalo zvýšenie plazmatických koncentrácií rilpivirínu.

Lieky predlžujúce interval QT

Eviplera sa má používať opatrne pri súbežnom podávaní s liekmi so známym rizikom arytmie typu „torsade de pointes“. K dispozícii sú iba obmedzené údaje o možnej farmakodynamickej interakcii medzi rilpivirínom a liekmi, ktoré predlžujú interval QTc elektrokardiogramu. V štúdiu u zdravých osôb predlžovali supratherapeutické dávky rilpivirínu (75 mg jedenkrát denne a 300 mg jedenkrát denne) interval QTc EKG (pozri časť 5.1).

Substráty P-glykoproteínu

Rilpivirín inhibuje P-glykoproteín (P-gp) *in vitro* (IC₅₀ je 9,2 μM). V klinickej štúdiu rilpivirín výrazne neovplyvnil farmakokinetiku digoxínu. Nemožno však úplne vylúčiť, že rilpivirín môže zvýšiť expozíciu iným liekom transportovaným P-gp, ktoré sú citlivejšie na inhibíciu intestinálneho P-gp (napr. dabigatranetexilát).

Rilpivirín je *in vitro* inhibítor transportéra MATE-2K s hodnotou IC₅₀ < 2,7 nM. Klinické dôsledky týchto zistení sú momentálne neznáme.

Iné interakcie

Interakcie medzi Eviplerou a jej jednotlivými zložkami a súbežne podávanými liekmi sú uvedené nižšie v tabuľke 1 (nárast je označený ako „↑“, pokles ako „↓“ a žiadna zmena ako „↔“).

Tabuľka 1: Interakcie medzi Eviplerou alebo jej jednotlivými zložkami a inými liekmi.

Liek podľa terapeutick ^{ej} oblasti	Účinky na hladiny lieku. Priemerná percentuálna zmena hodnôt AUC, C _{max} , C _{min}	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s Eviplerou
ANTIINFEKTÍVA		
Antiretrovirotiká		
Nukleozidové alebo nukleotidové inhibítory reverznej transkriptázy (NRTI/N[t]RTI)		
didanozín/emtricitabín	Interakcia sa neštudovala.	Súbežné podávanie Eviplery a didanozínu sa neodporúča (pozri časť 4.4).
didanozín (400 mg jedenkrát denne)/rilpivirín ¹	didanozín: AUC: ↑ 12 % C _{min} : N/A C _{max} : ↔ rilpivirín: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Zvýšenie systémovej expozície didanozínu môže zvýšiť nežiaduce reakcie súvisiace s didanozínom. Zriedkavo boli hlásené prípady pankreatitídy a laktátovej acidózy, ktoré boli niekedy smrteľné.
didanozín/tenofovir-dizoproxil	Súbežné podávanie tenofovir-dizoproxilu a didanozínu má za následok 40 – 60 %-né zvýšenie systémovej expozície didanozínu.	Súbežné podávanie tenofovir-dizoproxilu a didanozínu v dávke 400 mg denne bolo spojené s výrazným znížením počtu CD4+ buniek, pravdepodobne z dôvodu intracelulárnej interakcie zvyšujúcej hladinu fosforylovaného (t. j. aktívneho) didanozínu. Dávka didanozínu znížená na 250 mg súbežne podávaná s tenofovir-dizoproxilom na liečbu infekcie HIV-1 bola spojená s prípadmi vysokej miery virologického zlyhania vo viacerých testovaných kombináciách.

Liek podľa terapeutickej oblasti	Účinky na hladiny lieku. Priemerná percentuálna zmena hodnôt AUC, C _{max} , C _{min}	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s Eviplerou
Inhibítory proteázy (protease inhibitors, PI) – posilnené („boosted“) (so súbežným podávaním nízkych dávok ritonaviru)		
atazanavir/ritonavir/emtricitabín	Interakcia sa neštudovala.	Súbežné používanie Eviplery s PI posilnenými ritonavírom spôsobuje zvýšenie plazmatických koncentrácií rilpivirínu (inhibícia enzýmov CYP3A). Úprava dávky nie je potrebná.
atazanavir/ritonavir/rilpivirín	Interakcia sa neštudovala.	
atazanavir (300 mg jedenkrát denne)/ritonavir (100 mg jedenkrát denne)/tenofovir-dizoproxil (245 mg jedenkrát denne)	atazanavir: AUC: ↓ 25 % C _{max} : ↓ 28 % C _{min} : ↓ 26 % tenofovir: AUC: ↑ 37 % C _{max} : ↑ 34 % C _{min} : ↑ 29 %	
darunavir/ritonavir/emtricitabín	Interakcia sa neštudovala.	
darunavir (800 mg jedenkrát denne) /ritonavir (100 mg jedenkrát denne)/rilpivirín ¹	darunavir: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 11 % C _{max} : ↔ rilpivirín: AUC: ↑ 130 % C _{min} : ↑ 178 % C _{max} : ↑ 79 %	
darunavir (300 mg jedenkrát denne)/ritonavir (100 mg jedenkrát denne)/tenofovir-dizoproxil (245 mg jedenkrát denne)	darunavir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ tenofovir: AUC: ↑ 22 % C _{min} : ↑ 37 %	
lopinavir/ritonavir/emtricitabín	Interakcia sa neštudovala.	
lopinavir (400 mg dvakrát denne)/ritonavir (100 mg dvakrát denne)/rilpivirín ¹ (mäkká kapsula)	lopinavir: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 11 % C _{max} : ↔ rilpivirín: AUC: ↑ 52 % C _{min} : ↑ 74 % C _{max} : ↑ 29 %	
lopinavir (400 mg dvakrát denne)/ritonavir (100 mg dvakrát denne)/tenofovir-dizoproxil (245 mg jedenkrát denne)	lopinavir/ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 32 % C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51 %	
Antagonisti CCR5		
maravirok/emtricitabín	Interakcia sa neštudovala.	Neočakáva sa žiadna klinicky významná lieková interakcia. Úprava dávky nie je potrebná.
maravirok/rilpivirín	Interakcia sa neštudovala.	
maravirok (300 mg dvakrát denne)/tenofovir-dizoproxil (245 mg jedenkrát denne)	AUC: ↔ C _{max} : ↔ Koncentrácie tenofoviru sa nemerali, neočakáva sa žiadny účinok.	

Liek podľa terapeutickej oblasti	Účinky na hladiny lieku. Priemerná percentuálna zmena hodnôt AUC, C _{max} , C _{min}	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s Eviplerou
Inhibítory schopnosti integrázy transferovať vlákna		
raltegravir/emtricitabín raltegravir/rilpivirín	Interakcia sa neštudovala. raltegravir: AUC: ↑ 9 % C _{min} : ↑ 27 % C _{max} : ↑ 10 % rilpivirín: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Neočakáva sa žiadna klinicky významná lieková interakcia. Úprava dávky nie je potrebná.
raltegravir (400 mg dvakrát denne)/ tenofovir-dizoproxil	raltegravir: AUC: ↑ 49 % C _{12h} : ↑ 3 % C _{max} : ↑ 64 % (mechanizmus interakcie je neznámy) tenofovir: AUC: ↓ 10 % C _{12h} : ↓ 13 % C _{max} : ↓ 23 %	
Iné antivírusové lieky		
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg jedenkrát denne)/ emtricitabín/rilpivirín/tenofovir-dizoproxil (200 mg/25 mg/245 mg jedenkrát denne)	ledipasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ⁴ : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ emtricitabín: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ rilpivirín: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ tenofovir: AUC: ↑ 40% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 91 %	Úprava dávky sa neodporúča. Zvýšená expozícia tenofoviru môže potenciovať nežiaduce reakcie spojené s tenofovir-dizoproxilom, vrátane poškodenia obličiek. Funkcia obličiek má byť starostlivo sledovaná (pozri časť 4.4).

Liek podľa terapeutickkej oblasti	Účinky na hladiny lieku. Priemerná percentuálna zmena hodnôt AUC, C _{max} , C _{min}	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s Eviplerou
sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg jedenkrát denne)/ emtricitabín/rilpivirín/tenofovir-dizoproxil (200 mg/25 mg/245 mg jedenkrát denne)	sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ⁴ : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ velpatasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ emtricitabín: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ rilpivirín: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ tenofovir: AUC: ↑ 40% C _{max} : ↑ 44% C _{min} : ↑ 84%	Úprava dávky sa neodporúča. Zvýšená expozícia tenofoviru môže potenciovat' nežiaduce reakcie spojené s tenofovir-dizoproxilom, vrátane poškodenia funkcie obličiek. Funkcia obličiek má byť starostlivo sledovaná (pozri časť 4.4).

Liek podľa terapeutickej oblasti	Účinky na hladiny lieku. Priemerná percentuálna zmena hodnôt AUC, C _{max} , C _{min}	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s Eviplerou
sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg + 100 mg jedenkrát denne) ⁵ /rilpivirín/emtricitabín (25 mg/200 mg jedenkrát denne) ⁶	<p>Interakcia s Eviplerou sa neštudovala.</p> <p><i>Očakávaný účinok:</i></p> <p>sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007⁴: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>voxilaprevir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>rilpivirín: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>emtricitabín: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>tenofovir: AUC: ↑ C_{max}: ↑ C_{min}: ↑</p>	Úprava dávky sa neodporúča. Zvýšená expozícia tenofovirusu môže potenciovat' nežiaduce reakcie spojené s tenofovir-dizoproxilom, vrátane poškodenia funkcie obličiek. Funkcia obličiek má byť starostlivo sledovaná (pozri časť 4.4).
sofosbuvir/emtricitabín sofosbuvir (400 mg jedenkrát denne)/rilpivirín (25 mg jedenkrát denne)	<p>Interakcia sa neštudovala.</p> <p>sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 21 %</p> <p>GS-331007⁴: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>rilpivirín: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p>	Úprava dávky nie je potrebná.
sofosbuvir/tenofovir-dizoproxil	Interakcia sa neštudovala.	

Liek podľa terapeutickej oblasti	Účinky na hladiny lieku. Priemerná percentuálna zmena hodnôt AUC, C _{max} , C _{min}	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s Eviplerou
ribavirín/tenofovir-dizoproxil	ribavirín: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : N/A	Úprava dávky nie je potrebná.
Antivírusové látky proti vírusu herpes		
famciklovir/emtricitabín	famciklovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : N/A emtricitabín: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : N/A	Úprava dávky nie je potrebná.
Antimykotiká		
ketokonazol/emtricitabín	Interakcia sa neštudovala.	Súbežné používanie Eviplery s azolovými fungicídnymi látkami môže spôsobiť zvýšenie plazmatických koncentrácií rilpivirínu (inhibícia enzýmov CYP3A). Pri dávke 25 mg rilpivirínu sa nevyžaduje žiadna úprava dávky.
ketokonazol (400 mg jedenkrát denne)/rilpivirín ¹	ketokonazol: AUC: ↓ 24 % C _{min} : ↓ 66 % C _{max} : ↔	
flukonazol ² itakonazol ² pozakonazol ² vorikonazol ²	rilpivirín: AUC: ↑ 49 % C _{min} : ↑ 76 % C _{max} : ↑ 30 %	
ketokonazol/tenofovir-dizoproxil	Interakcia sa neštudovala.	
Antimykobakteriálne látky		
rifabutín/emtricitabín	Interakcia sa neštudovala.	Súbežné podávanie môže spôsobiť významné zníženie plazmatických koncentrácií rilpivirínu (indukcia enzýmov CYP3A). Keď sa Eviplera podáva súbežne s rifabutínom, odporúča sa dodatočné užívanie 25 mg tablety rilpivirínu denne spolu s Eviplerou počas obdobia súbežného podávania rifabutínu.
rifabutín (300 mg jedenkrát denne)/rilpivirín ³	rifabutín: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ 25Odesacetyl-rifabutín: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
rifabutín (300 mg jedenkrát denne)/rilpivirín (25 mg jedenkrát denne)	rilpivirín: AUC: ↓ 42 % C _{min} : ↓ 48 % C _{max} : ↓ 31 %	
rifabutín (300 mg jedenkrát denne)/rilpivirín (50 mg jedenkrát denne)	rilpivirín: AUC: ↑ 16 %* C _{min} : ↔* C _{max} : ↑ 43 %* *v porovnaní s rilpivirínom 25 mg jedenkrát denne podávaným samostatne	
rifabutín/tenofovir-dizoproxil	Interakcia sa neštudovala.	

Liek podľa terapeutickej oblasti	Účinky na hladiny lieku. Priemerná percentuálna zmena hodnôt AUC, C _{max} , C _{min}	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s Eviplerou
rifampicín/emtricitabín rifampicín (600 mg jedenkrát denne)/rilpivirín ¹	Interakcia sa neštudovala. rifampicín: AUC: ↔ C _{min} : N/A C _{max} : ↔ 25-desacetyl-rifampicín: AUC: ↓ 9 % C _{min} : N/A C _{max} : ↔ Rilpivirín: AUC: ↓ 80 % C _{min} : ↓ 89 % C _{max} : ↓ 69 %	Eviplera sa nesmie používať v kombinácii s rifampicínom, pretože súbežné podávanie môže spôsobiť významné zníženie plazmatických koncentrácií rilpivirínu (indukcia enzýmov CYP3A). To môže viesť k strate terapeutického účinku Eviplery (pozri časť 4.3).
rifampicín (600 mg jedenkrát denne)/tenofovir-dizoproxil (245 mg jedenkrát denne)	rifampicín: AUC: ↔ C _{max} : ↔ tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
rifapentín ²	Interakcia so žiadnou zložkou Eviplery sa neštudovala.	Eviplera sa nesmie používať v kombinácii s rifapentínom, pretože súbežné podávanie môže spôsobiť významné zníženie plazmatických koncentrácií rilpivirínu (indukcia enzýmov CYP3A). To môže viesť k strate terapeutického účinku Eviplery (pozri časť 4.3).
Makrolidové antibiotiká		
klaritromycín erytromycín	Interakcia so žiadnou zložkou Eviplery sa neštudovala.	Kombinácia Eviplery s týmito makrolidovými antibiotikami môže spôsobiť zvýšenie plazmatických koncentrácií rilpivirínu (inhibícia enzýmov CYP3A). Ak je to možné, majú sa zvážiť alternatívy, ako napríklad azitromycín.
ANTI-KONVULZÍVA		
karbamazepín oxkarbazepín fenobarbitál fenytoín	Interakcia so žiadnou zložkou Eviplery sa neštudovala.	Eviplera sa nesmie používať v kombinácii s týmito antikonvulzivami, pretože súbežné podávanie môže spôsobiť významné zníženie plazmatických koncentrácií rilpivirínu (indukcia enzýmov CYP3A). To môže viesť k strate terapeutického účinku Eviplery (pozri časť 4.3).

Liek podľa terapeutickej oblasti	Účinky na hladiny lieku. Priemerná percentuálna zmena hodnôt AUC, C _{max} , C _{min}	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s Eviplerou
GLUKOKORTIKOIDY		
dexametazón (systémový, s výnimkou jednorazovej dávky)	Interakcia so žiadnou zložkou Eviplery sa neštudovala.	Eviplera sa nemá používať v kombinácii so systémovým dexametazónom (s výnimkou podania jednorazovej dávky), pretože súbežné podávanie môže spôsobiť významné, od dávky závislé zníženie plazmatických koncentrácií rilpivirínu (indukcia enzýmov CYP3A). To môže viesť k strate terapeutického účinku Eviplery (pozri časť 4.3). Najmä pri dlhodobom užívaní treba zvážiť alternatívy.
INHIBÍTORE PROTÓNOVEJ PUMPY		
omeprazol/emtricitabín	Interakcia sa neštudovala.	Eviplera sa nesmie používať v kombinácii s inhibítormi protónovej pumpy, pretože súbežné podávanie môže spôsobiť významné zníženie plazmatických koncentrácií rilpivirínu (znížená absorpcia, zvýšenie žalúdočnej pH). To môže viesť k strate terapeutického účinku Eviplery (pozri časť 4.3).
omeprazol (20 mg jedenkrát denne)/rilpivirín ¹	omeprazol: AUC: ↓ 14 % C _{min} : N/A C _{max} : ↓ 14 %	
lansoprazol ² rabeprazol ² pantoprazol ² ezomeprazol ²	rilpivirín: AUC: ↓ 40 % C _{min} : ↓ 33 % C _{max} : ↓ 40 %	
omeprazol/tenofovir-dizoproxil	Interakcia sa neštudovala.	
ANTAGONISTY H₂-RECEPTOROV		
famotidín/emtricitabín	Interakcia sa neštudovala.	Kombinácia Eviplery a antagonistov H ₂ -receptorov sa má používať s výnimočnou opatrnosťou, pretože súbežné podávanie môže spôsobiť významné zníženie plazmatických koncentrácií rilpivirínu (znížená absorpcia, zvýšenie žalúdočnej pH). Majú sa používať iba antagonisti H ₂ -receptorov, ktorých možno dávkovať jedenkrát denne. Má sa používať prísny rozvrh dávkovania s užívaním antagonistov H ₂ -receptorov najmenej 12 hodín pred alebo najmenej 4 hodiny po užití Eviplery.
famotidín (jedna 40 mg dávka užitá 12 hodín pred rilpivirínom)/rilpivirín ¹	Rilpivirín: AUC: ↓ 9 % C _{min} : N/A C _{max} : ↔	
cimetidín ² nizatidín ² ranitidín ²		
famotidín (jedna 40 mg dávka užitá 2 hodiny pred rilpivirínom)/rilpivirín ¹	rilpivirín: AUC: ↓ 76 % C _{min} : N/A C _{max} : ↓ 85 %	
famotidín (jedna 40 mg dávka užitá 4 hodiny po rilpiviríne)/rilpivirín ¹	rilpivirín: AUC: ↑ 13 % C _{min} : N/A C _{max} : ↑ 21 %	
famotidín/tenofovir-dizoproxil	Interakcia sa neštudovala.	

Liek podľa terapeutickej oblasti	Účinky na hladiny lieku. Priemerná percentuálna zmena hodnôt AUC, C _{max} , C _{min}	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s Eviplerou
ANTACIDÁ		
Antacidá (napríklad hydroxid hlinitý alebo horečnatý, uhličitan vápenatý)	Interakcia so žiadnou zložkou Eviplery sa neštudovala.	Kombinácia Eviplery a antacid sa má používať opatrne, pretože súbežné podávanie môže spôsobiť významné zníženie plazmatických koncentrácií rilpivirínu (znížená absorpcia, zvýšenie žalúdočnej pH). Antacidá sa majú podávať iba najmenej 2 hodiny pred alebo najmenej 4 hodiny po užití Eviplery.
NARKOTICKÉ ANALGETIKÁ		
metadón/emtricitabín	Interakcia sa neštudovala.	Pri začatí súbežného podávania metadónu s Eviplerou nie sú potrebné žiadne úpravy dávky. Odporúča sa však klinické sledovanie, pretože u niektorých pacientov môže byť potrebné upraviť udržiavaciu liečbu metadónom.
metadón (60 až 100 mg jedenkrát denne, individuálne prispôbená dávka)/rilpivirín	R(-) metadón: AUC: ↓ 16 % C _{min} : ↓ 22 % C _{max} : ↓ 14 % rilpivirín: AUC: ↔* C _{min} : ↔* C _{max} : ↔* *na základe historických kontrol	
metadón/tenofovir-dizoproxil	metadón: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ tenofovir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
ANALGETIKÁ		
paracetamol/emtricitabín	Interakcia sa neštudovala.	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
paracetamol (500 mg jednorazová dávka)/rilpivirín ¹	paracetamol: AUC: ↔ C _{min} : N/A C _{max} : ↔ rilpivirín: AUC: ↔ C _{min} : ↑26 % C _{max} : ↔	
paracetamol/tenofovir-dizoproxil	Interakcia sa neštudovala.	

Liek podľa terapeutickej oblasti	Účinky na hladiny lieku. Priemerná percentuálna zmena hodnôt AUC, C _{max} , C _{min}	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s Eviplerou
PERORÁLNA ANTIKONCEPCIA		
etinylestradiol/noretindron/emtricitabín etinylestradiol (0,035 mg jedenkrát denne)/ rilpivirín noretindron (1 mg jedenkrát denne)/rilpivirín	Interakcia sa neštudovala. etinylestradiol: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↑ 17 % noretindron: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ rilpivirín: AUC: ↔* C _{min} : ↔* C _{max} : ↔* *na základe historických kontrol	Úprava dávky nie je potrebná.
etinylestradiol/noretindron/ tenofovir-dizoproxil	etinylestradiol: AUC: ↔ C _{max} : ↔ tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
norgestimát/etinylestradiol/tenofovir-dizoproxil	norgestimát: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : N/A etinylestradiol: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	
ANTIARYTMIKÁ		
digoxín/emtricitabín digoxín/rilpivirín	Interakcia sa neštudovala. digoxín: AUC: ↔ C _{min} : N/A C _{max} : ↔	Úprava dávky nie je potrebná.
digoxín/tenofovir-dizoproxil	Interakcia sa neštudovala.	
ANTIKOAGULANCIA		
dabigatranetexilát	Interakcia so žiadnou zložkou Eviplery sa neštudovala.	Riziko zvýšenia plazmatických koncentrácií dabigatranu nemožno vylúčiť (inhibícia intestinálneho P-gp). Kombinácia Eviplery a dabigatranetexilátu sa má používať opatrne.

Liek podľa terapeutickej oblasti	Účinky na hladiny lieku. Priemerná percentuálna zmena hodnôt AUC, C _{max} , C _{min}	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s Eviplerou
IMUNOSUPRESÍVA		
takrolimus/tenofovir-dizoproxil/emtricitabín	takrolimus: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : N/A emtricitabín: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : N/A tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : N/A	Úprava dávky nie je potrebná.
ANTIDIABETIKÁ		
metformín/emtricitabín	Interakcia sa neštudovala.	Úprava dávky nie je potrebná.
metformín (850 mg jednorazová dávka)/rilpivirín	metformín: AUC: ↔ C _{min} : N/A C _{max} : ↔	
metformín/tenofovir-dizoproxil	Interakcia sa neštudovala.	
BYLINKOVÉ PRODUKTY		
Ľubovník bodkovaný (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interakcia so žiadnou zložkou Eviplery sa neštudovala.	Eviplera sa nesmie používať v kombinácii s liekmi obsahujúcimi Ľubovník bodkovaný, pretože súbežné podávanie môže spôsobiť významné zníženie plazmatických koncentrácií rilpivirínu. To môže viesť k strate terapeutického účinku Eviplery (pozri časť 4.3).
INHIBÍTORE REDUKTÁZY HMG CO-A		
atorvastatín/emtricitabín	Interakcia sa neštudovala.	Úprava dávky nie je potrebná.
atorvastatín (40 mg jedenkrát denne)/rilpivirín ¹	atorvastatín: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 15 % C _{max} : ↑ 35 % rilpivirín: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↓ 9 %	
atorvastatín/tenofovir-dizoproxil	Interakcia sa neštudovala.	
INHIBÍTORE FOSFODIESTERÁZY TYPU 5 (PDE-5)		
sildenafil/emtricitabín	Interakcia sa neštudovala.	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
sildenafil (50 mg jednorazová dávka)/rilpivirín ¹	sildenafil: AUC: ↔ C _{min} : N/A C _{max} : ↔ Rilpivirín: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
vardenafil ² tadalafil ²	vardenafil: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ tadalafil: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
sildenafil/tenofovir-dizoproxil	Interakcia sa neštudovala.	

N/A = neaplikovateľné

- 1 Táto štúdia interakcií sa uskutočnila s vyššou než odporúčanou dávkou rilpivirínhydrochloridu na vyhodnotenie maximálneho účinku na súbežne podávaný liek. Odporúčanie dávkovania platí pre odporúčanú dávku rilpivirínu 25 mg jedenkrát denne.
- 2 Toto sú lieky z rovnakej triedy, kde možno predpokladať podobné interakcie.
- 3 Táto štúdia interakcií sa uskutočnila s vyššou než odporúčanou dávkou rilpivirínhydrochloridu na vyhodnotenie maximálneho účinku na súbežne podávaný liek.
- 4 Predominantný cirkulujúci metabolit sofosbuviru.
- 5 Štúdia vykonaná s pridaním ďalších 100 mg voxilapreviru s cieľom dosiahnuť expozíciu voxilapreviru očakávanú u pacientov infikovaných vírusom hepatitídy C (HCV).
- 6 Štúdia vykonaná s tabletou obsahujúcou fixnú kombináciu dávok emtricitabínu/rilpivirínu/tenofovir-alafenamidu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v reprodukčnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

Používanie Eviplery musí byť sprevádzané používaním účinnej antikoncepcie.

Gravidita

Neexistujú žiadne adekvátne a dobre kontrolované štúdie s Eviplerou alebo jej zložkami u gravidných žien. Malé množstvo údajov u gravidných žien (300 až 1 000 ukončených gravidít) nepoukazuje na malformácie alebo fetálnu/neonatólnu toxicitu rilpivirínu (pozri časti 4.4, 5.1 a 5.2). Počas gravidity boli pozorované nižšie expozície rilpivirínu, preto je potrebné starostlivo sledovať vírusovú záťaž. Veľké množstvo údajov u gravidných žien (viac ako 1 000 ukončených gravidít) nepoukazujú na malformácie ani fetálnu/neonatólnu toxicitu spojenú s emtricitabínom a tenofovir-dizoproxilom.

Štúdie na zvieratách nenaznačujú priame ani nepriame škodlivé účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3) súvisiacej so zložkami Eviplery.

O použití Eviplery počas gravidity sa má uvažovať, iba ak je to nevyhnutné.

Dojčenie

Emtricitabín a tenofovir-dizoproxil sa vylučujú do materského mlieka. Nie je známe, či sa rilpivirín vylučuje do ľudského mlieka. Rilpivirín sa vylučuje do mlieka potkanov.

Nie sú dostatočné informácie o účinkoch všetkých zložiek Eviplery u novorodencov/dojčiat.

Vzhľadom na možné nežiaduce reakcie u dojčených detí je potrebné ženy poučiť, aby nedojčili, ak užívajú Evipleru.

Aby sa zabránilo prenosu HIV na dojčatá, odporúča sa, aby ženy žijúce s HIV svoje deti nedojčili.

Fertilita

O účinku Eviplery na plodnosť u ľudí nie sú k dispozícii žiadne údaje. Štúdie na zvieratách nepreukázali škodlivé účinky emtricitabínu, rilpivirínhydrochloridu alebo tenofovir-dizoproxilu na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Eviplera nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti však musia byť informovaní, že počas liečby zložkami Eviplery boli hlásené únava, závraty a ospalosť (pozri časť 4.8). To sa má zväžiť pri vyhodnocovaní schopnosti pacienta viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Kombinácia emtricitabínu, rilpivirínu a tenofovir-dizoproxil sa skúmala v podobe jednotlivých zložiek u predtým neliečených pacientov (štúdie fázy III C209 a C215). Eviplera ako režim liečby s jednou tabletou (single-tablet regimen, STR) sa skúmala u pacientov s virologickou supresiou, ktorí prešli z režimu liečby obsahujúceho PI posilnený ritonavírom (štúdia fázy III GS-US-264-0106) alebo efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil (štúdia fázy IIb GS-US-264-0111). U predtým neliečených pacientov boli najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami považovanými za možno alebo pravdepodobne súvisiacimi s rilpivirínhydrochloridom a emtricitabínom/tenofovir-dizoproxilom nevoľnosť (9 %), závraty (8 %), abnormálne sny (8 %), bolesť hlavy (6 %), hnačka (5 %) a nespavosť (5 %) (kombinované údaje z klinických štúdií fázy III C209 a C215, pozri časť 5.1). U pacientov s virologickou supresiou prechádzajúcich na Evipleru boli najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami považovanými za možno alebo pravdepodobne súvisiacimi s Eviplerou únava (3 %), hnačka (3 %), nevoľnosť (2 %) a nespavosť (2 %) (48-týždňové údaje zo štúdie fázy III GS-US-264-0106). Bezpečnostný profil emtricitabínu a tenofovir-dizoproxil v týchto štúdiách bol v súlade s predchádzajúcimi skúsenosťami s týmito látkami, keď bola každá z nich podávaná s inými antiretrovírusovými látkami.

U pacientov dostávajúcich tenofovir-dizoproxil boli hlásené zriedkavé prípady poškodenia obličiek, renálneho zlyhania a menej časté prípady proximálnej renálnej tubulopatie (vrátane Fanconioho syndrómu), ktoré niekedy viedli k abnormalitám kostí (občas prispievajúcim k zlomeninám). U pacientov dostávajúcich Evipleru sa odporúča sledovanie renálnej funkcie (pozri časť 4.4).

Ukončenie liečby Eviplerou u pacientov súbežne infikovaných HIV a HBV môže byť spojené s ťažkými akútnymi exacerbáciami hepatitídy (pozri časť 4.4).

Tabuľkový súhrn nežiaducich účinkov

Nežiaduce účinky z klinických štúdií a postmarketingových skúseností považované za prinajmenšom možno súvisiace s liečbou so zložkami Eviplery sú zoradené podľa tried orgánových systémov a frekvencie v tabuľke 2 nižšie. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti. Frekvencie sú definované ako veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$) alebo zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$).

Tabuľka 2: Tabuľkový súhrn nežiaducich účinkov Eviplery a jej jednotlivých zložiek založený na skúsenostiach z klinických štúdií a na postmarketingových skúsenostiach

Frekvencia	Nežiaduce účinky
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>	
Časté:	neutropénia ¹ , znížený počet lymfocytov ² , znížený hemoglobín ² , znížený počet trombocytov ²
Menej časté:	anémia ^{1,4}
<i>Poruchy imunitného systému</i>	
Časté:	alergická reakcia ¹
Menej časté:	syndróm imunitnej reaktívácie
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>	
Veľmi časté:	zvýšený celkový cholesterol (nalačno) ² , zvýšený cholesterol LDL (nalačno) ² , hypofosfatémia ^{3,5}
Časté:	hypertriglyceridémia ^{1,2} , hyperglykémia ¹ , znížená chuť do jedla ²
Menej časté:	hypokaliémia ^{3,5}
Zriedkavé:	laktátová acidóza ³
<i>Psychické poruchy</i>	
Veľmi časté:	nespavosť ^{1,2}
Časté:	depresia ² , depresívna nálada ² , poruchy spánku ² , abnormálne sny ^{1,2}

Frekvencia	Nežiaduce účinky
<i>Poruchy nervového systému</i>	
Veľmi časté:	bolesť hlavy ^{1, 2, 3} , závraty ^{1, 2, 3}
Časté:	ospalosť ²
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	
Veľmi časté:	zvýšená pankreatická amyláza ² , vracanie ^{1, 2, 3} , hnačka ^{1, 3} , nevoľnosť ^{1, 2, 3}
Časté:	zvýšená amyláza vrátane zvýšenej pankreatickej amylázy ¹ , zvýšená sérová lipáza ^{1, 2} , bolesť brucha ^{1, 2, 3} , nepríjemný pocit v bruchu ² , abdominálna distenzia ³ , dyspepsia ¹ , flatulencia ³ , sucho v ústach ²
Menej časté:	pankreatitída ³
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>	
Veľmi časté:	zvýšené aminotransferázy (AST a/alebo ALT) ^{1, 2, 3}
Časté:	zvýšený bilirubín ^{1, 2}
Zriedkavé:	hepatitída ³ , steatóza pečene ³
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>	
Veľmi časté:	vyrážka ^{1, 2, 3}
Časté:	vezikulobulózna vyrážka ¹ , pustulárna vyrážka ¹ , žihľavka ¹ , zmeny sfarbenia kože (zvýšená pigmentácia) ^{1, 4} , makulopapulárna vyrážka ¹ , svrbenie ¹
Zriedkavé:	angioedém ^{1, 3, 6} , závažné kožné reakcie so systémovými príznakmi ⁷
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>	
Veľmi časté:	zvýšená kreatínkináza ¹
Menej časté:	rabdomyolýza ^{3, 5} , svalová slabosť ^{3, 5}
Zriedkavé:	osteomalácia (prejavuje sa ako bolesť kostí a občas prispieva k zlomeninám) ^{3, 5, 8} , myopatia ^{3, 5}
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>	
Menej časté:	proximálna renálna tubulopatia vrátane Fanconioho syndrómu ³ , zvýšený kreatinín ³ , proteinúria ³
Zriedkavé:	renálne zlyhanie (akútne a chronické) ³ , akútna tubulárna nekróza ³ , nefritída (vrátane akútnej intersticiálnej nefritídy) ^{3, 8} , nefrogénny diabet insipidus ³
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	
Veľmi časté:	asténia ^{1, 3}
Časté:	bolesť ¹ , únava ²

1 Nežiaduca reakcia identifikovaná pri emtricitabíne.

2 Nežiaduca reakcia identifikovaná pri hydrochloride rilpivirínu.

3 Nežiaduca reakcia identifikovaná pri tenofovir-dizoproxile.

4 Pri podaní emtricitabínu pediatrickým pacientom sa často vyskytla anémia a veľmi často zmeny sfarbenia kože (zvýšená pigmentácia) (Pozri časť 4.8 *Pediatrická populácia*).

5 Táto nežiaduca reakcia sa môže vyskytnúť ako dôsledok proximálnej renálnej tubulopatie. Bez jej výskytu sa nepovažuje za kauzálne spojenú s tenofovir-dizoproxilom.

6 Toto bola zriedkavá nežiaduca reakcia pri tenofovir-dizoproxile. Bola tiež identifikovaná počas sledovania po uvedení lieku na trh ako nežiaduca reakcia pri emtricitabíne, ale nepozorovala sa v randomizovaných kontrolovaných klinických štúdiách s dospelými s emtricitabínom ani v pediatrických HIV klinických štúdiách s emtricitabínom. Kategória frekvencie menej časté bola stanovená zo štatistického výpočtu zakladajúceho sa na celkovom počte pacientov vystavených emtricitabínu v týchto klinických štúdiách (n = 1 563).

7 Táto nežiaduca reakcia bola identifikovaná počas sledovania po uvedení Eviplery na trh (fixná kombinácia dávok), no nepozorovala sa v randomizovaných kontrolovaných klinických štúdiách s Eviplerou. Kategória frekvencie bola stanovená zo štatistického výpočtu zakladajúceho sa na celkovom počte pacientov vystavených účinku Eviplery alebo všetkým jej zložiek v randomizovaných kontrolovaných klinických štúdiách (n = 1 261). Pozri časť 4.8 *Popis vybraných nežiaducich reakcií*.

8 Táto nežiaduca reakcia bola identifikovaná počas sledovania po uvedení tenofovir-dizoproxilu na trh, no nepozorovala sa v randomizovaných kontrolovaných klinických štúdiách ani v rozšírenom programe dostupnosti tenofovir-dizoproxilu. Kategória frekvencie bola stanovená zo štatistického výpočtu zakladajúceho sa na celkovom počte pacientov vystavených účinku tenofovir-dizoproxilu v randomizovaných kontrolovaných klinických štúdiách a rozšírenom programe dostupnosti (n = 7 319).

Laboratórne abnormality

Lipidy

V 96. týždni kombinovaných štúdií C209 a C215 fázy III u predtým neliečených pacientov bola v skupine s rilpivirínom priemerná zmena oproti začiatočným hodnotám celkového cholesterolu

(nalačno) 5 mg/dl, vysokohustotného lipoproteínu (HDL) cholesterolu (nalačno) 4 mg/dl, nízko-hustotného lipoproteínu (LDL) cholesterolu (nalačno) 1 mg/dl a triglyceridov (nalačno) –7 mg/dl. V 48. týždni štúdie GS-US-264-0106 fázy III u pacientov s virologickou supresiou prechádzajúcich na Evipleru z režimu liečby obsahujúcej PI posilnený ritonavírom bola priemerná zmena oproti začiatocným hodnotám celkového cholesterolu (nalačno) –24 mg/dl, cholesterolu HDL (nalačno) –2 mg/dl, cholesterolu LDL (nalačno) –16 mg/dl a triglyceridov (nalačno) –64 mg/dl.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Poškodenie obličiek

Keďže Eviplera môže spôsobiť poškodenie obličiek, odporúča sa sledovanie renálnej funkcie (pozri časti 4.4 a 4.8 *Súhrn bezpečnostného profilu*). Proximálna renálna tubulopatia sa vo všeobecnosti vyriešila alebo zlepšila po ukončení podávania tenofovir-dizoproxilom. U niektorých pacientov sa však poklesy hodnoty CrCl úplne nevyriešili napriek vysadeniu tenofovir-dizoproxilom. U pacientov ohrozených poškodením obličiek (napríklad pacienti s východiskovými renálnymi rizikovými faktormi, pokročilým HIV ochorením alebo pacienti, ktorým sú súbežne podávané nefrotoxické lieky) existuje zvýšené riziko výskytu neúplného obnovenia renálnej funkcie napriek vysadeniu tenofovir-dizoproxilom (pozri časť 4.4).

Laktátová acidóza

Pri užívaní tenofovir-dizoproxilom v monoterapii alebo v kombinácii s inými antiretrovirotikami boli hlásené prípady laktátovej acidózy. Pacienti s predispozičnými faktormi, napríklad pacienti s dekompenzovaným ochorením pečene alebo pacienti užívajúci súbežné lieky, o ktorých je známe, že indukujú laktátovú acidózu, sú počas liečby tenofovir-dizoproxilom vystavení zvýšenému riziku výskytu závažnej laktátovej acidózy vrátane smrteľných následkov.

Metabolické parametre

Počas antiretrovirusovej liečby sa môže zvýšiť telesná hmotnosť a hladiny lipidov a glukózy v krvi (pozri časť 4.4).

Syndróm imunitnej reaktívácie

U pacientov s ťažkou imunodeficienciou infikovaných HIV môže v čase zahájenia CART vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne infekcie. Boli tiež zaznamenané aj poruchy imunitného systému (ako je Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída); avšak zaznamenaný čas do ich nástupu je rôznorodejší a tieto udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby (pozri časť 4.4).

Osteonekróza

Boli hlásené prípady osteonekrózy, najmä u pacientov so všeobecne uznávanými rizikovými faktormi, pokročilým HIV ochorením alebo dlhodobou expozíciou CART. Frekvencia osteonekrózy nie je známa (pozri časť 4.4).

Závažné kožné reakcie

Po uvedení Eviplery na trh sa hlásili závažné kožné reakcie so systémovými príznakmi, ktoré zahŕňajú vyrážky sprevádzané horúčkou, pl'uzgiere, zápal spojoviek, angioedém, zvýšené hodnoty testov funkcie pečene a/alebo eozinofíliu (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Pre deti mladšie ako 18 rokov nie sú k dispozícii dostatočné údaje o bezpečnosti. Neodporúča sa používať Evipleru u tejto populácie (pozri časť 4.2).

Po podaní emtricitabínu (jednej zo zložiek Eviplery) pediatrickým pacientom sa častejšie pozorovali nasledovné nežiaduce reakcie navyše k nežiaducim reakciám hlásených u dospelých: u pediatrických pacientov bola častá anémia (9,5 %) a veľmi častá bola zmena sfarbenia kože (zvýšená pigmentácia) (31,8 %) (pozri časť 4.8 Tabuľkový súhrn nežiaducich účinkov).

Iné osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

Eviplera sa neštudovala u pacientov starších ako 65 rokov. U starších pacientov je viac pravdepodobné, že budú mať zníženú renálnu funkciu, preto treba pri liečbe starších pacientov Eviplerou postupovať opatrne (pozri časť 4.4).

Pacienti s poškodením obličiek

Keďže tenofovir-dizoproxil môže spôsobiť renálnu toxicitu, u každého pacienta s poškodením obličiek liečeného Eviplerou sa odporúča dôkladné sledovanie renálnej funkcie (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.2).

Pacienti súbežne infikovaní HIV/HBV alebo HCV

Profil nežiaducich účinkov emtricitabínu, rilpivirínhydrochloridu a tenofovir-dizoproxil u pacientov súbežne infikovaných HIV/HBV alebo HIV/HCV bol podobný, ako sa pozoroval u pacientov infikovaných HIV bez súbežnej infekcie. Zvýšenie AST a ALT sa v tejto populácii pacientov predsa len vyskytlo podľa očakávania častejšie ako u bežnej populácie infikovaných HIV.

Exacerbácie hepatitídy po ukončení liečby

U pacientov infikovaných HIV a súbežne infikovaných HBV bola po ukončení liečby klinicky a laboratórne preukázaná hepatitída (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

V prípade predávkovania možno pozorovať zvýšené riziko nežiaducich reakcií Eviplery a jej jednotlivých zložiek.

Ak dôjde k predávkovaniu, pacient sa musí sledovať na symptómy toxicity (pozri časť 4.8) a v prípade potreby sa musí začať štandardná podporná liečba vrátane pozorovania klinického stavu pacienta a sledovania životných funkcií a EKG (interval QT).

Neexistuje žiadna špecifická protilátka pri predávkovaní Eviplerou. Až do 30 % dávky emtricitabínu a približne 10 % dávky tenofovirusa môže odstrániť hemodialýzou. Nie je známe, či sa emtricitabín alebo tenofovir môže odstrániť peritoneálnou dialýzou. Keďže rilpivirín sa vo vysokej miere viaže na proteíny, je nepravdepodobné, že by dialýza spôsobila významné odstránenie liečiva z tela. Ďalšia liečba sa má riadiť klinickou indikáciou alebo odporúčaniami národného toxikologického centra, ak sú dostupné.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotikum na systémové použitie; antivirotiká na liečbu HIV infekcií, kombinácie. ATC kód: J05AR08.

Mechanizmus účinku a farmakodynamické účinky

Emtricitabín je nukleozidový analóg cytidínu. Tenofovir-dizoproxil sa *in vivo* konvertuje na tenofovir, nukleozidomonofosfátový (nukleotidový) analóg adenoínmonofosfátu. Ako emtricitabín, tak aj tenofovir majú špecifickú aktivitu voči HIV-1 a HIV-2 a voči HBV.

Rilpivirín je a diarylpyrimidínový NNRTI HIV-1. Aktivita rilpivirínu je sprostredkovaná nekompetitívnou inhibíciou reverznej transkriptázy (RT) HIV-1.

Emtricitabín a tenofovir sa fosforylujú celulárnymi enzýmami na emtricitabíntrifosfát a tenofovirdifosfát. *In vitro* štúdie ukázali, že ako emtricitabín, tak aj tenofovir sa môžu úplne fosforylovať, keď sa v bunkách kombinujú. Emtricitabíntrifosfát a tenofovirdifosfát kompetitívne inhibujú HIV-1 RT a spôsobujú prerušenie DNA reťazca.

Ako emtricitabíntrifosfát, tak aj tenofovirdifosfát sú slabé inhibítory DNA polymeráz u cicavcov a *in vitro* a *in vivo* toxicita voči mitochondriám sa nepreukázala. Rilpivirín neinhibuje ľudské bunkové DNA polymérazu α , β ani mitochondriálnu DNA polymérazu γ .

Antivírusová *in vitro* aktivita

Trojkombinácia emtricitabínu, rilpivirínu a tenofoviru vykazovala synergickú antivírusovú aktivitu v bunkovej kultúre.

Antivírusová aktivita emtricitabínu proti laboratórnym a klinickým izolátom HIV-1 bola vyhodnotená v lymfoblastoidných bunkových líniah, bunkovej línii MAGI CCR5 a mononukleárných bunkách periférnej krvi. Hodnoty 50 % efektívnej koncentrácie (EC_{50}) emtricitabínu boli v rozsahu od 0,0013 do 0,64 μ M.

Emtricitabín vykazoval antivírusovú aktivitu v bunkovej kultúre proti HIV-1 podtypov A, B, C, D, E, F a G (hodnoty EC_{50} boli v rozsahu od 0,007 do 0,075 μ M) a vykazoval kmeňovo špecifickú aktivitu proti HIV-2 (hodnoty EC_{50} boli v rozsahu od 0,007 do 1,5 μ M).

V štúdiách kombinácií emtricitabínu s NRTI (abakavir, didanozín, lamivudín, stavudín, tenofovir a zidovudín), s NNRTI (delavirdín, efavirenz, nevirapín a rilpivirín) a s PI (amprenavir, nelfinavir, ritonavir a saquinavir) sa pozorovali aditívne až synergické účinky.

Rilpivirín vykazoval aktivitu proti laboratórnym kmeňom divokého typu HIV-1 v akútne infikovanej T-bunkovej línii s mediánom hodnoty EC_{50} pre HIV-1/IIIB na úrovni 0,73 nM (0,27 ng/ml). Aj keď rilpivirín vykazoval obmedzenú aktivitu *in vitro* proti vírusu HIV-2 s hodnotami EC_{50} v rozsahu od 2 510 do 10 830 nM (920 až 3 970 ng/ml), liečba infekcie vírusom HIV-2 pomocou rilpivirínhydrochloridu sa neodporúča, keďže chýbajú klinické údaje.

Rilpivirín tiež vykazoval antivírusovú aktivitu proti širokému spektru primárnych izolátov HIV-1 skupiny M (podtypy A, B, C, D, F, G, H) s hodnotami EC_{50} v rozsahu od 0,07 do 1,01 nM (0,03 až 0,37 ng/ml) a primárnych izolátov skupiny O s hodnotami EC_{50} v rozsahu od 2,88 do 8,45 nM (1,06 až 3,10 ng/ml).

Antivírusová aktivita tenofoviru proti laboratórnym a klinickým izolátom HIV-1 bola vyhodnotená v lymfoblastoidných bunkových líniah, primárnych monocytových/makrofágových bunkách a v lymfocytoch periférnej krvi. Hodnoty EC_{50} tenofoviru boli v rozsahu od 0,04 do 8,5 μ M.

Tenofovir vykazoval antivírusovú aktivitu v bunkovej kultúre proti HIV-1 podtypov A, B, C, D, E, F, G a O (hodnoty EC_{50} boli v rozsahu od 0,5 do 2,2 μ M) a kmeňovo špecifickú aktivitu proti vírusu HIV-2 (hodnoty EC_{50} boli v rozsahu od 1,6 do 5,5 μ M).

V štúdiách kombinácií tenofoviru s NRTI (abakavir, didanozín, emtricitabín, lamivudín, stavudín a zidovudín), s NNRTI (delavirdín, efavirenz, nevirapín a rilpivirín) a s PI (amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir a saquinavir) sa pozorovali aditívne až synergické účinky.

Rezistencia

Po zvážení všetkých dostupných *in vitro* údajov a údajov získaných u predtým neliečených pacientov môžu aktivitu Eviplery ovplyvniť nasledujúce mutácie RT HIV-1 spojené s rezistenciou, ak sú prítomné na začiatku liečby: K65R, K70E, K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138Q, E138R, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, M184I, M184V, Y188L, H221Y, F227C, M230I, M230L a kombinácia L100I a K103N.

Nemožno vylúčiť negatívny vplyv mutácií NNRTI iných než tie, ktoré sú uvedené vyššie (napríklad mutácie K103N alebo L100I ako jednotlivé mutácie), pretože sa to neskúmalo *in vivo* u dostatočného počtu pacientov.

Tak ako v prípade iných antiretrovírusových liekov, aj používanie Eviplery má byť usmerňované testovaním rezistencie a/alebo údajmi o rezistencii v anamnéze (pozri časť 4.4).

V bunkovej kultúre

In vitro a u niektorých HIV-1 infikovaných pacientov sa pozorovala rezistencia voči emtricitabínu alebo tenofoviru spôsobená vznikom substitúcie M184V alebo M184I v RT s emtricitabínom alebo substitúcie K65R v RT s tenofovirom. Okrem toho bola tenofovirom selektovaná substitúcia K70E v RT HIV-1 a má za následok nízkoúrovňovú zníženú citlivosť voči abakaviru, emtricitabínu, tenofoviru a lamivudínu. Neidentifikovali sa žiadne iné cesty vzniku rezistencie voči emtricitabínu alebo tenofoviru. Vírusy rezistentné voči emtricitabínu s M184V/I mutáciou boli skrížene rezistentné voči lamivudínu, ale zachovali si citlivosť voči didanozínu, stavudínu, tenofoviru, zalcitabínu a zidovudínu. K65R mutácia sa môže tiež selektovať abakavirom alebo didanozínom a má za následok zníženú citlivosť voči týmto látkam a voči lamivudínu, emtricitabínu a tenofoviru. U pacientov s HIV-1 prechovávajúcim K65R mutáciu sa má vyhnúť užívaniu tenofovir-dizoproxilom. Zmutované HIV-1 K65R, M184V a K65R+M184V zostávajú úplne citlivé voči rilpivirínu.

V bunkovej kultúre boli vybrané kmene rezistentné voči rilpivirínu počínajúc divokým typom HIV-1 rôznych pôvodov a podtypov, ako aj HIV-1 rezistentný voči NNRTI. Najčastejšie pozorované vzniknuté mutácie spojené s rezistenciou zahŕňali L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C a M230I.

U predtým neliečených pacientov infikovaných HIV-1

Pre analýzy rezistencie sa použila širšia definícia virologického zlyhania než v prípade primárnej analýzy účinnosti. V kumulatívnej analýze rezistencie kombinovaných údajov z 96. týždňa pacientov dostávajúcich rilpivirín v kombinácii s emtricitabínom/tenofovir-dizoproxilom sa u pacientov v skupine s rilpivirínom pozorovalo vyššie riziko virologického zlyhania počas prvých 48 týždňov týchto klinických štúdií (11,5 % v skupine s rilpivirínom a 4,2 % v skupine s efavirenzom), zatiaľ čo pri analýze údajov od 48. týždňa do 96. týždňa sa pozorovali nízke miery výskytu virologických zlyhaní, ktoré boli podobné medzi oboma skupinami (15 pacientov alebo 2,7 % v skupine s rilpivirínom a 14 pacientov alebo 2,6 % v skupine s efavirenzom). Z týchto virologických zlyhaní sa 5/15 (rilpivirín) a 5/14 (efavirenz) vyskytlo u pacientov so začiatčnou vírusovou záťažou $\leq 100\,000$ kópií/ml.

V kombinovanej analýze rezistencie v 96. týždni u pacientov dostávajúcich emtricitabín/tenofovir-dizoproxil + rilpivirínhydrochlorid v klinických štúdiách fázy III C209 a C215 došlo u 78 pacientov k virologickému zlyhaniu, pričom informácie o genotypovej rezistencii boli k dispozícii pre 71 z týchto pacientov. V tejto analýze boli mutácie spojené s rezistenciou voči NNRTI, ktoré vznikli najčastejšie u týchto pacientov, nasledujúce: V90I, K101E, E138K/Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y a F227C. Najčastejšie mutácie boli pri analýzach v 48. týždni a 96. týždni rovnaké. V týchto štúdiách prítomnosť mutácií V90I a V189I na začiatku liečby neovplyvnila odpoveď. Počas liečby rilpivirínom vznikla najčastejšie substitúcia E138K, často v kombinácii so substitúciou M184I. U 52 % pacientov s virologickým zlyhaním v skupine s rilpivirínom vznikli súbežné NNRTI a NRTI mutácie. Mutácie spojené s rezistenciou voči NRTI, ktoré vznikli počas liečby u 3 alebo viacerých pacientov, boli nasledujúce: K65R, K70E, M184V/I a K219E.

Substitúcie spojené s rezistenciou a/alebo fenotypová rezistencia na rilpivirín vznikli v skupine s rilpivirínom do 96. týždňa u menšieho počtu pacientov so začiatočnou vírusovou záťažou $\leq 100\,000$ kópií/ml (7/288) než u pacientov so začiatočnou vírusovou záťažou $> 100\,000$ kópií/ml (30/262). Spomedzi pacientov, u ktorých vznikla rezistencia na rilpivirín, mali 4/7 pacientov so začiatočnou vírusovou záťažou $\leq 100\,000$ kópií/ml a 28/30 pacientov so začiatočnou vírusovou záťažou $> 100\,000$ kópií/ml skríženú rezistenciu voči iným NNRTI.

U pacientov s virologickou supresiou infikovaných HIV-1 Štúdia GS-US-264-0106

Zo 469 pacientov liečených Eviplerou [317 pacientov, ktorí prešli na Evipleru na začiatku štúdie (skupina s Eviplerou) a 152 pacientov, ktorí na ňu prešli v 24. týždni (skupina s oneskorenou zmenou liečby)] sa analyzoval vznik rezistencie u celkom 7 pacientov, pričom pre všetkých boli k dispozícii genotypové a fenotypové údaje. Do 24. týždňa sa u dvoch pacientov, ktorí prešli na Evipleru na začiatku štúdie (2 z 317 pacientov; 0,6 %) a jedného pacienta, ktorý pokračoval vo svojom režime liečby na báze PI posilneného ritonavírom [skupina pokračujúca v základnom režime liečby (Stayed on Baseline Regimen, SBR)] (1 zo 159 pacientov; 0,6 %) rozvinula genotypová a/alebo fenotypová rezistencia voči skúšaným liekom. Po 24. týždni vznikla do 48. týždňa rezistencia na HIV-1 u ďalších 2 pacientov v skupine s Eviplerou (celkovo 4 zo 469 pacientov; 0,9 %). U ostatných 3 pacientov liečených Eviplerou nevznikla počas liečby rezistencia.

Najčastejšie vzniknutými rezistenčnými mutáciami u pacientov liečených Eviplerou boli M184V/I a E138K v RT. Všetci pacienti zostali citliví voči tenofoviru. Z 24 pacientov liečených Eviplerou, v ktorých HIV-1 sa vyskytovala na začiatku liečby substitúcia K103N súvisiaca s NNRTI, si 17 z 18 pacientov v skupine s Eviplerou a 5 zo 6 pacientov v skupine SBR udržalo virologickú supresiu po prechode na Evipleru počas 48 týždňov a 24 týždňov liečby, v uvedenom poradí. U jedného pacienta, u ktorého sa vyskytovala substitúcia K103N na začiatku liečby, došlo do 48. týždňa k virologickému zlyhaniu so vznikom ďalšej rezistencie.

Štúdia GS-US-264-0111

U 2 pacientov s virologickým zlyhaním spomedzi pacientov, ktorí prešli na Evipleru z efavirenzu/emtricitabínu/tenofovir-dizoproxil (0 zo 49 pacientov), nevznikla do 48. týždňa žiadna rezistencia.

Skrížená rezistencia

Nebola preukázaná žiadna významná skrížená rezistencia medzi variantmi HIV-1 rezistentnými voči rilpivirínu a emtricitabínom alebo tenofovirom alebo medzi variantmi rezistentnými voči emtricitabínu alebo tenofoviru a rilpivirínom.

V bunkovej kultúre

Emtricitabín

Vírusy rezistentné voči emtricitabínu so substitúciou M184V/I boli skrížene rezistentné voči lamivudínu, ale zachovali si citlivosť voči didanozínu, stavudínu, tenofoviru a zidovudínu.

Vírusy prechovávajúce substitúcie vykazujúce zníženie citlivosti na stavudín a zidovudín – mutácie spojené s tymidínovými analógmi (thymidine analogue associated mutations, TAMs) – (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, K219Q/E), alebo na didanozín (L74V) zostali citlivé voči emtricitabínu. HIV-1 obsahujúci substitúciu K103N alebo iné substitúcie spojené s rezistenciou voči rilpivirínu a iným NNRTI bol citlivý voči emtricitabínu.

Rilpivirínhydrochlorid

V teste so 67 rekombinantnými laboratórnymi kmeňmi HIV-1 s jednou mutáciou spojenou s rezistenciou na pozíciách RT, predstavujúcou rezistenciu voči NNRTI, vrátane najčastejšie sa vyskytujúcich mutácií K103N a Y181C, vykazoval rilpivirín antivírusovú aktivitu voči 64 (96 %) z týchto kmeňov. Mutácie spojené s jednou rezistenciou predstavujúce stratu citlivosti voči rilpivirínu boli: K101P a Y181V/I. Samotná substitúcia K103N nespôsobila zníženie citlivosti voči rilpivirínu, ale kombinácia K103N a L100I mala za následok 7-násobné zníženie citlivosti voči rilpivirínu. V inej

štúdiu mala substitúcia Y188L za následok 9-násobné zníženie citlivosti voči rilpivirínu v prípade klinických izolátov a 6-násobné zníženie citlivosti voči rilpivirínu v prípade rozlične špecifických mutácií.

Tenofovir-dizoproxil

Substitúcie K65R aj K70E majú za následok zníženú citlivosť voči abakaviru, didanozínu, lamivudínu, emtricitabínu a tenofoviru, ale zachovávajú si citlivosť voči zidovudínu.

Pacienti s HIV-1, u ktorých sa exprimovali tri alebo viac TAM, ktoré zahŕňali buď M41L alebo L210W substitúciu RT, vykazovali zníženú odpoveď na tenofovir-dizoproxil.

Virologická odpoveď na tenofovir-dizoproxil nebola znížená u pacientov s HIV-1, ktorí exprimovali substitúciu M184V spojenú s rezistenciou voči abakaviru/emtricitabínu/lamivudínu.

HIV-1 rezistentné voči NNRTI prechovávajúce substitúcie K103N, Y181C alebo substitúciu spojenú s rilpivirínom boli citlivé voči tenofoviru.

U predtým neliečených pacientov

Výsledky testovania rezistencie vrátane skríženej rezistencie voči iným NNRTI u pacientov dostávajúcich rilpivirínhydrochlorid v kombinácii s emtricitabínom/tenofovir-dizoproxilom v štúdiách fázy III (kombinované údaje z klinických štúdií C209 a C215) s výskytom virologického zlyhania sú uvedené v tabuľke 3 nižšie.

Tabuľka 3: Výsledky testovania fenotypovej rezistencie a skríženej rezistencie zo štúdií C209 a C215 (kombinované údaje) pre pacientov dostávajúcich rilpivirínhydrochlorid v kombinácii s emtricitabínom/tenofovir-dizoproxilom v 96. týždni (na základe analýzy rezistencie)

	U pacientov s dostupnými fenotypovými údajmi (n = 66)	U pacientov so začiatočnou vírusovou záťažou ≤ 100 000 kópií/ml (n = 22)	U pacientov so začiatočnou vírusovou záťažou > 100 000 kópií/ml (n = 44)
Rezistencia na rilpivirín ¹	31/66	4/22	27/44
Skrížená rezistencia ² na			
etravirín	28/31	3/4	25/27
efavirenz	27/31	3/4	24/27
nevirapín	13/31	1/4	12/27
Rezistencia na emtricitabín/lamivudín (M184I/V)	40/66	9/22	31/44
Rezistencia na tenofovir (K65R)	2/66	0/22	2/44

1 Fenotypová rezistencia na rilpivirín (> 3,7-násobná zmena v porovnaní s kontrolným prípravkom).

2 Fenotypová rezistencia (Antivirogram).

U pacientov s virologickou supresiou infikovaných HIV-1

V štúdiu GS-US-264-0106 mali 4 zo 469 pacientov, ktorí prešli z režimu liečby na báze inhibítora proteázy (PI) posilneného ritonavírom na Evipleru, HIV-1 so zníženou citlivosťou na najmenej jednu zložku Eviplery do 48. týždňa. V 4 prípadoch sa pozorovala *novovzniknutá* rezistencia voči emtricitabínu/lamivudínu a v 2 prípadoch tiež voči rilpivirínu, s následnou skríženou rezistenciou voči efavirenzu (2/2), nevirapínu (2/2) a etravirínu (1/2).

Účinky na EKG

Účinnosť rilpivirínhydrochloridu pri odporúčanej dávke 25 mg jedenkrát denne na interval QTcF sa vyhodnocoval v randomizovanej, placebom a aktívne (moxifloxacín 400 mg jedenkrát denne) kontrolovanej skríženej štúdiu u 60 zdravých dospelých, s 13 meraniami počas 24 hodín v ustálenom stave. Rilpivirínhydrochlorid v odporúčanej dávke 25 mg jedenkrát denne nie je spojený s klinicky významným účinkom na QTc.

Keď sa supratherapeutické dávky 75 mg rilpivirínhydrochloridu jedenkrát denne a 300 mg rilpivirínhydrochloridu jedenkrát denne študovali u zdravých dospelých, maximálne priemerné časovo prispôbené (95 % horná hranica spoľahlivosti) rozdiely v intervale QTcF oproti placebo po úprave podľa začiatkových hodnôt boli 10,7 (15,3) a 23,3 (28,4) ms, v uvedenom poradí. Ustálené podávanie rilpivirínhydrochloridu v dávkach 75 mg jedenkrát denne a 300 mg jedenkrát denne malo za následok priemernú hodnotu C_{max} približne 2,6-násobne a 6,7-násobne vyššiu, v uvedenom poradí, než je priemerná ustálená hodnota C_{max} pozorovaná pri odporúčanej dávke 25 mg rilpivirínhydrochloridu jedenkrát denne.

Klinické skúsenosti

Predtým neliečení pacienti infikovaní HIV-1

Účinnosť Eviplery je založená na analýzach 96 týždňových údajov z dvoch randomizovaných, dvojito slepých, kontrolovaných štúdií C209 a C215. Zaradení boli predtým antiretrovírusovo neliečení pacienti infikovaní HIV-1 (n = 1 368), ktorí mali plazmatické hodnoty $\geq 5\ 000$ HIV-1 RNA kópií/ml a boli skriningovaní na citlivosť voči N(t)RTI a na neprítomnosť špecifických mutácií spojených s rezistenciou voči NNRTI. Tieto štúdie sú stavané rovnako s výnimkou základného režimu liečby. Pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1 do skupín dostávajúcich buď rilpivirínhydrochlorid v dávke 25 mg (n = 686) jedenkrát denne, alebo efavirenz v dávke 600 mg (n = 682) jedenkrát denne navyše k základnému režimu liečby. V štúdií C209 (n = 690) bol základným režimom liečby emtricitabín/tenofovir-dizoproxil. V štúdií C215 (n = 678) pozostával základný režim liečby z 2 N(t)RTI zvolených skúšajúcim: emtricitabín/tenofovir-dizoproxilom (60 %, n = 406) alebo lamivudín/zidovudín (30 %, n = 204) alebo abakavir a lamivudín (10 %, n = 68).

V kombinovanej analýze štúdií C209 a C215 u pacientov, ktorí dostávali základný režim liečby emtricitabínom/tenofovir-dizoproxilom, boli vyvážené demografické a začiatkové charakteristiky medzi skupinami s rilpivirínom a efavirenzom. Tabuľka 4 zobrazuje vybrané demografické charakteristiky a začiatkové charakteristiky ochorenia. Medián plazmatickej HIV-1 RNA bol 5,0 a 5,0 \log_{10} kópií/ml a medián počtu buniek CD4+ bol 247 x 10⁶ buniek/l a 261 x 10⁶ buniek/l u pacientov randomizovaných do skupiny s rilpivirínom a efavirenzom, v uvedenom poradí.

Tabuľka 4: Demografické a začiatkové charakteristiky predtým antiretrovírusovo neliečených dospelých pacientov infikovaných HIV-1 v štúdiách C209 a C215 (kombinované údaje pre všetkých pacientov dostávajúcich rilpivirínhydrochlorid alebo efavirenz v kombinácii s emtricitabínom/tenofovir-dizoproxilom) v 96. týždni.

	rilpivirín + emtricitabín/tenofovir-dizoproxil n = 550	efavirenz + emtricitabín/tenofovir-dizoproxil n = 546
demografické charakteristiky		
medián veku (rozsah), v rokoch	36,0 (18–78)	36,0 (19–69)
pohlavie		
muži	78%	79%
ženy	22%	21%
etnikum		
belošské	64%	61%
černošské/afroamerické	25%	23%
ázijské	10%	13%
iné	1%	1%
nepovolené pýtať sa z dôvodu miestnych predpisov	1%	1%

	rilpivirín + emtricitabín/tenofovir-dizoproxil n = 550	efavirenz + emtricitabín/tenofovir-dizoproxil n = 546
začiatocné charakteristiky ochorenia		
medián začiatocnej hodnoty plazmatickej HIV 1 RNA, log ₁₀ kópií/ml (rozsah)	5,0 (2–7)	5,0 (3–7)
medián začiatocného počtu buniek CD4+ (rozsah), x 10 ⁶ buniek/l	247 (1–888)	261 (1–857)
percentuálny podiel pacientov so súbežnou infekciou vírusom HBV/HCV	7.7%	8.1%

Podskupinová analýza virologickej odpovede (< 50 HIV-1 RNA kópií/ml) v 48. aj 96. týždni a virologického zlyhania podľa začiatocnej vírusovej záťaže (kombinované údaje z dvoch klinických štúdií fázy III, C209 a C215, pacientov dostávajúcich základný režim liečby emtricitabínom/tenofovir-dizoproxilom) je uvedená v tabuľke 5. Miera odpovedí (potvrdená nemerateľná vírusová záťaž < 50 kópií HIV-1 RNA/ml) v 96. týždni bola porovnateľná medzi skupinou s rilpivirínom a skupinou s efavirenzom. Miera výskytu virologických zlyhaní v 96. týždni bola vyššia v skupine s rilpivirínom než v skupine s efavirenzom, avšak väčšina virologických zlyhaní sa vyskytla počas prvých 48 týždňov liečby. Ukončenia liečby z dôvodu nežiaducich účinkov v 96. týždni boli častejšie v skupine s efavirenzom v porovnaní so v skupinou s rilpivirínom.

Tabuľka 5: Virologické výsledky randomizovanej liečby v štúdiách C209 a C215 (kombinované údaje pre pacientov dostávajúcich rilpivirínhydrochlorid alebo efavirenz v kombinácii s emtricitabínom/tenofovir-dizoproxilom) v 48. týždni (primárne) a v 96. týždni

	rilpivirín + emtricitabín/ tenofovir-dizoproxil n = 550	efavirenz + emtricitabín/ tenofovir-dizoproxil n = 546	rilpivirín + emtricitabín/ tenofovir-dizoproxil n = 550	efavirenz + emtricitabín/ tenofovir-dizoproxil n = 546
	48. týždeň		96. týždeň	
Celková odpoveď (< 50 HIV-1 RNA kópií/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)
podľa začiatocnej vírusovej záťaže (počet kópií/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)
podľa začiatocného počtu buniek CD4+ (x 10⁶ buniek/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)

	rilpivirín + emtricitabín/ tenofovir-dizoproxil n = 550	efavirenz + emtricitabín/ tenofovir-dizoproxil n = 546	rilpivirín + emtricitabín/ tenofovir-dizoproxil n = 550	efavirenz + emtricitabín/ tenofovir-dizoproxil n = 546
	48. týždeň		96. týždeň	
bez odpovede				
virologické zlyhanie (všetci pacienti)	9,5 % (52/550)	4,2 % (23/546)	11,5 % (63/550) ^c	5,1 % (28/546) ^d
podľa začiatočnej vírusovej záťaž (počet kópií/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)
úmrtie	0	0,2 % (1/546)	0	0,7 % (4/546)
ukončenie liečby kvôli nežiaducemu účinku	2,2 % (12/550)	7,1 % (39/546)	3,6 % (20/550)	8,1 % (44/546)
ukončenie liečby z iného dôvodu ako nežiaduceho účinku ^e	4,9 % (27/550)	6,0 % (33/546)	8 % (44/550)	8,8 % (48/546)

n = celkový počet pacientov v liečebnej skupine.

a ITT TLOVR = čas do straty virologickej odpovede pre všetkých pacientov zaradených do štúdie (Intention to treat time loss of virologic response).

b Rozdiel v miere odpovedí je 1 % (95 % interval spoľahlivosti -3 % až 6 %) použitím normálneho približenia.

c Vyskytlo sa 17 nových virologických zlyhaní medzi primárnou analýzou v 48. týždni a 96. týždňom (6 pacientov so začiatočnou vírusovou záťažou ≤ 100 000 kópií/ml a 11 pacientov so začiatočnou vírusovou záťažou > 100 000 kópií/ml). V primárnej analýze v 48. týždni boli prevedené aj zmeny klasifikácie, pričom najčastejšie došlo k zmene klasifikácie z virologického zlyhanie na ukončenie liečby z dôvodov iných ako nežiaduce účinky.

d Vyskytlo sa 10 nových virologických zlyhaní medzi primárnou analýzou v 48. týždni a 96. týždňom (3 pacienti so začiatočnou vírusovou záťažou ≤ 100 000 kópií/ml a 7 pacientov so začiatočnou vírusovou záťažou > 100 000 kópií/ml). V primárnej analýze v 48. týždni boli prevedené aj zmeny klasifikácie, pričom najčastejšie došlo k zmene klasifikácie z virologického zlyhanie na ukončenie liečby z dôvodov iných ako nežiaduce účinky.

e napríklad nedostupnosť na vyšetrenie po skončení liečby, nesúlad, odvolanie súhlasu.

Bolo preukázané že emtricitabín/tenofovir-dizoproxil + rilpivirínhydrochlorid sú porovnateľné v schopnosti dosahovať hodnotu < 50 HIV-1 RNA kópií/ml v porovnaní s emtricitabínom/tenofovir-dizoproxilom + efavirenzom.

Priemerné zmeny v počte CD4+ buniek oproti začiatočným hodnotám boli v 96. týždni pre pacientov dostávajúcich základný režim liečby emtricitabínom/tenofovir-dizoproxilom +226 x 10⁶ buniek/l a +222 x 10⁶ buniek/l pre liečebné skupiny s rilpivirínom a efavirenzom, v uvedenom poradí.

V 96. týždni sa oproti 48. týždňu nepozorovali žiadne nové obrazy skříženej rezistencie. Výsledky testovania rezistencie v 96. týždni u pacientov s fenotypovou rezistenciou a virologickým zlyhaním definovanými protokolom štúdie sú uvedené v tabuľke 6:

Tabuľka 6: Výsledky testovania fenotypovej rezistencie zo štúdií C209 a C215 (kombinované údaje pre pacientov dostávajúcich rilpivirínhydrochlorid alebo efavirenz v kombinácii s emtricitabínom/tenofovir-dizoproxilom) v 96. týždni (na základe analýzy rezistencie)

	rilpivirín + emtricitabín/tenofovir-dizoproxil n = 550	efavirenz + emtricitabín/tenofovir-dizoproxil n = 546
Rezistencia na emtricitabín/lamivudín	7,3 % (40/550)	0,9 % (5/546)
Rezistencia na rilpivirín	5,6 % (31/550)	0
Rezistencia na efavirenz	5,1 % (28/550)	2,2 % (12/546)

U pacientov, u ktorých zlyhala liečba Eviplerou a u ktorých sa rozvinula rezistencia na Evipleru, sa vo všeobecnosti pozorovala skřížená rezistencia na iné schválené NNRTI (etravirín, efavirenz, nevirapín).

*Pacienti s virologickou supresiou infikovaní HIV-1
Štúdia GS-US-264-0106*

Účinnosť a bezpečnosť prechodu z PI posilneného ritonavírom v kombinácii s dvomi NRTI na STR s Eviplerou sa vyhodnocovala v randomizovanej, otvorenej štúdiu u dospelých infikovaných HIV-1 s virologickou supresiou. Pacienti museli podstupovať svoj prvý alebo druhý režim antiretrovírusovej liečby bez virologického zlyhania v anamnéze, nesmeli mať aktuálne ani v anamnéze žiadnu rezistenciu voči niektorej z troch zložiek Eviplery a museli mať stabilnú supresiu (HIV-1 RNA < 50 kópií/ml) po dobu najmenej 6 mesiacov pred skríningom. Pacienti boli randomizovaní v pomere 2:1 buď na prechod na Evipleru na začiatku štúdie (skupina s Eviplerou, n = 317) alebo na pokračovanie v svojom základnom režime antiretrovírusovej liečby po dobu 24 týždňov (skupina SBR, n = 159) pred prechodom na Evipleru na ďalších 24 týždňov (skupina s oneskorenou zmenou liečby, n = 152). Pacienti mali priemerný vek 42 rokov (rozsah 19 – 73), 88 % bolo mužov, 77 % bolo belochov, 17 % bolo černochoch a 17 % bolo hispáncoch/latinoameričanov. Priemerný začiatkový počet buniek CD4 bol 584×10^6 buniek/l (rozsah 42 – 1 484). Randomizácia bola rozvrstvená podľa používania tenofovir-dizoproxilulu a/alebo lopinaviru/ritonavíru v základnom režime liečby.

Výsledky 24-týždňovej liečby sú uvedené v tabuľke 7.

Tabuľka 7: Výsledky randomizovanej liečby v štúdiu GS-US-264-0106 v 24. týždni^a

	Skupina s Eviplerou n = 317	Skupina pokračujúca v základnom režime liečby (SBR) n = 159
Virologický úspech po 24 týždňoch liečby^b HIV-1 RNA < 50 kópií/ml	94 % (297/317)	90 % (143/159)
Virologické zlyhanie^c	1 % (3/317)	5 % (8/159)
Bez virologických údajov počas obdobia 24. týždňa		
Ukončenie užívania skúšaného lieku z dôvodu nežiaduceho účinku alebo úmrtia ^d	2 % (6/317)	0%
Ukončenie užívania skúšaného lieku z iných dôvodov a posledná dostupná hodnota HIV-1 RNA < 50 kópií/ml ^e	3 % (11/317)	3 % (5/159)
Chýbajúce údaje počas tohto obdobia pri užívaní skúšaného lieku	0%	2 % (3/159)
Medián zvýšenia CD4 zo začiatkovej hodnoty ($\times 10^6$ buniek/l)	+10	+22

a Obdobie 24. týždňa je definované ako obdobie medzi 127. do 210. dňom (vrátane).

b Snapshot analýza.

c Zahŕňa pacientov, ktorí mali HIV-1 RNA ≥ 50 kópií/ml v období 24. týždňa, pacientov, ktorí ukončili liečbu predčasne z dôvodu nedostatku alebo straty účinnosti, pacientov, ktorí ukončili liečbu z iných dôvodov než nežiaduceho účinku (NÚ) alebo úmrtia a v čase predčasného ukončenia liečby mali hodnotu vírusovej záťaže ≥ 50 kópií/ml.

d Zahŕňa pacientov, ktorí ukončili liečbu z dôvodu NÚ alebo úmrtia v akomkoľvek čase od 1. dňa do obdobia 24. týždňa, ak to malo za následok chýbajúce virologické údaje o liečbe počas daného obdobia.

e Zahŕňa pacientov, ktorí ukončili liečbu z iných dôvodov než NÚ, úmrtia alebo nedostatku alebo straty účinnosti, napr. odvolanie súhlasu, strata kontaktu a pod.

Prechod na Evipleru bol porovnateľný ohľadne udržania HIV-1 RNA < 50 kópií/ml v porovnaní s pacientmi, ktorí pokračovali v užívaní PI posilneného ritonavírom v kombinácii s dvomi NRTI [rozdiel medzi liečbami (95 % IS): +3,8 % (-1,6 % až 9,1 %)].

Spomedzi pacientov v skupine SBR, ktorí pokračovali vo svojom základnom režime liečby po dobu 24 týždňov a potom prešli na Evipleru, malo po 24 týždňoch liečby Eviplerou 92 % (140/152) pacientov HIV-1 RNA < 50 kópií/ml, čo bolo v súlade s 24-týždňovými výsledkami u pacientov, ktorí prešli na Evipleru na začiatku štúdie.

V 48. týždni malo 89 % (283/317) pacientov, ktorí boli randomizovaní na prechod na Evipleru na začiatku štúdie (Eviplera) HIV-1 RNA < 50 kópií/ml, 3 % (8/317) sa považovali za virologické

zlyhania (HIV RNA ≥ 50 kópií/ml) a pre 8 % (26/317) neboli pre obdobie 48. týždňa k dispozícii žiadne údaje. Z 26 pacientov bez dostupných údajov v období 48. týždňa prerušilo liečbu 7 pacientov z dôvodu nežiaduceho účinku (NÚ) alebo úmrtia, 16 pacientov z iných dôvodov a pre 3 pacientov chýbali údaje, ale pokračovali v liečbe skúšaným liekom. V analýze počas liečby bol medián zmeny počtu buniek CD4 v 48. týždni $+17 \times 10^6$ buniek/l.

7/317 pacientov (2 %) v skupine s Eviplerou a 6/152 pacientov (4 %) v skupine s oneskorenou zmenou liečby natrvalo prerušilo liečbu skúšaným liekom z dôvodu nežiaduceho účinku vzniknutého počas liečby. V skupine SBR neukončil účasť v štúdiu žiadny z pacientov z dôvodu nežiaduceho účinku vzniknutého počas liečby.

Štúdia GS-US-264-0111

Účinnosť, bezpečnosť a farmakokinetické vlastnosti prechodu z STR s efavirenzom/emtricitabínom/tenofovir-dizoproxilom na STR s Eviplerou sa vyhodnocovali v otvorenej štúdiu u dospelých infikovaných HIV-1 s virologickou supresiou. Pacienti museli predtým dostávať iba efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil ako svoj prvý režim antiretrovírusovej liečby po dobu najmenej troch mesiacov a mať záujem o zmenu režimov liečby z dôvodu neznášanlivosti efavirenu. Pacienti museli mať stabilnú supresiu po dobu najmenej 8 týždňov pred zaradením do štúdie, nesmeli mať aktuálne ani v anamnéze žiadnu rezistenciu voči niektorej z troch zložiek Eviplery a museli mať pri skríningu HIV-1 RNA < 50 kópií/ml. Pacienti prešli z liečby efavirenzom/emtricitabínom/tenofovir-dizoproxilom na Evipleru bez eliminačného obdobia. Spomedzi 49 pacientov, ktorí dostali najmenej jednu dávku Eviplery, si v 12. týždni a 24. týždni udržalo supresiu (HIV-1 RNA < 50 kópií/ml) 100 % pacientov. V 48. týždni si udržalo supresiu 94 % (46/49) pacientov a 4 % (2/49) sa považovali za virologické zlyhania (HIV-1 RNA ≥ 50 kópií/ml). Pre jedného pacienta (2 %) neboli k dispozícii údaje z obdobia 48. týždňa; liečba skúšaným liekom bola ukončená z dôvodu nedodržania protokolu (t. j. z iného dôvodu ako nežiaduceho účinku alebo úmrtia) a posledná dostupná hodnota HIV-1 RNA bola < 50 kópií/ml.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Eviplerou vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe HIV-1 (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Gravidita

V štúdiu TMC114HIV3015 sa hodnotil rilpivirín (užívaný ako Eviplera u 16 z 19 pacientok a v inom základnom režime u 3 z 19 pacientok) u gravidných žien počas 2. a 3. trimestra a po pôrode. Farmakokinetické údaje dokazujú, že celková expozícia (AUC) rilpivirínu v rámci režimu antiretrovírusovej liečby bola počas gravidity v porovnaní so stavom po pôrode (6 – 12 týždňov) približne o 30 % nižšia. Virologická odpoveď sa počas celej štúdie vo všeobecnosti zachovala: z 12 pacientok, ktoré dokončili štúdiu, bola na konci štúdie u 10 pacientok prítomná supresia; u ďalších 2 pacientok sa zvýšená vírusová záťaž pozorovala len po pôrode, minimálne u jednej z nich pravdepodobne z dôvodu suboptimálneho dodržiavania liečby. U všetkých 10 detí narodených matkám, ktoré dokončili štúdiu a u ktorých bol známy stav HIV, nedošlo k prenosu vírusu z matky na dieťa. Rilpivirín bol dobre znášaný počas gravidity aj po pôrode. Nezistili sa žiadne nové bezpečnostné nálezy v porovnaní so známym bezpečnostným profilom rilpivirínu u dospelých infikovaných vírusom HIV-1 (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Bioekvivalencia jednej filmom obalenej tablety Eviplery s jednou tvrdou kapsulou emtricitabínu 200 mg, jednou filmom obalenou tabletou rilpivirínu (ako hydrochlorid) 25 mg a jednou filmom obalenou tabletou tenofovir-dizoproxilu 245 mg sa stanovila po jednorazovom podaní sýtym, zdravým osobám. Po perorálnom podaní Eviplery s jedlom zdravým osobám sa emtricitabín rýchlo a rozsiahlo

absorbuje s maximálnymi plazmatickými koncentráciami dosiahnutými do 2,5 hodiny po podaní dávky. Maximálne plazmatické koncentrácie tenofoviru sa pozorujú do 2 hodín a maximálne plazmatické koncentrácie rilpivirínu sa všeobecne dosahujú do 4–5 hodín. Po perorálnom podaní tenofovir-dizoproxilom pacientom infikovaným HIV sa tenofovir-dizoproxil rýchlo absorbuje a konvertuje na tenofovir. Absolútna biologická dostupnosť emtricitabínu z 200 mg tvrdých kapsúl bola stanovená na 93 %. Perorálna biologická dostupnosť tenofoviru z tabliet tenofovir-dizoproxilom u pacientov nalačno bola približne 25 %. Absolútna biologická dostupnosť rilpivirínu nie je známa. Podanie Eviplery zdravým dospelým osobám s ľahkým jedlom (390 kcal) alebo štandardným jedlom (540 kcal) malo za následok zvýšené expozície rilpivirínu a tenofoviru v porovnaní so stavmi nalačno. Hodnoty C_{max} a AUC rilpivirínu sa zvýšili o 34 % a 9 % (ľahké jedlo) a 26 % a 16 % (štandardné jedlo), v uvedenom poradí. Hodnoty C_{max} a AUC tenofoviru sa zvýšili o 12 % a 28 % (ľahké jedlo) a 32 % a 38 % (štandardné jedlo), v uvedenom poradí. Expozície emtricitabínu neboli ovplyvnené jedlom. Eviplera sa musí podávať s jedlom, aby sa zabezpečila optimálna absorpcia (pozri časť 4.2).

Distribúcia

Po intravenóznom podaní bol distribučný objem jednotlivých zložiek, emtricitabínu a tenofoviru, približne 1 400 ml/kg a 800 ml/kg, v uvedenom poradí. Po perorálnom podaní jednotlivých zložiek, emtricitabínu a tenofovir-dizoproxilom, sa emtricitabín a tenofovir distribuujú do celého tela. Väzba emtricitabínu na ľudské plazmatické proteíny *in vitro* bola < 4 % a nezávislá od koncentrácie pri rozmedzí 0,02 až 200 µg/ml. *In vitro* väzba rilpivirínu na ľudské plazmatické proteíny, hlavne na albumín, je približne 99,7 %. Väzba tenofoviru na plazmatické alebo sérové proteíny *in vitro* bola menej ako 0,7 % a 7,2 %, v uvedenom poradí, v rozmedzí koncentrácie tenofoviru 0,01 až 25 µg/ml.

Biotransformácia

Metabolizmus emtricitabínu je obmedzený. Biotransformácia emtricitabínu zahŕňa oxidáciu tiolovej skupiny na formu 3'-sulfoxid diastereomérov (približne 9 % dávky) a konjugáciu s kyselinou glukuronovou na formu 2'-O-glukuronidu (približne 4 % dávky). *In vitro* štúdie preukázali, že rilpivirínhydrochlorid prechádza najmä oxidačným metabolizmom sprostredkovaným systémom CYP3A. *In vitro* štúdie preukázali, že ani tenofovir-dizoproxil, ani tenofovir nie sú substrátmi pre enzýmy CYP450. Ani emtricitabín a ani tenofovir neinhiboval *in vitro* metabolizmus lieku sprostredkovaný niektorou z hlavných ľudských CYP450 izoformiem, zúčastňujúcich sa biotransformácie lieku. Emtricitabín taktiež neinhiboval uridín-5'-difosfoglukuronyltransferázu, enzým zodpovedný za glukuronidáciu.

Eliminácia

Emtricitabín sa primárne vylučuje obličkami s kompletným výťažkom dávky získaným z moču (približne 86 %) a stolice (približne 14 %). Trinásť percent dávky emtricitabínu sa zistilo v moči v forme troch metabolitov. Systémový klírens emtricitabínu je v priemere 307 ml/min. Eliminačný polčas emtricitabínu je po perorálnom podaní približne 10 hodín.

Konečný polčas eliminácie rilpivirínu je približne 45 hodín. Po perorálnom podaní jednorazovej dávky [¹⁴C]-rilpivirínu sa v priemere 85 % a 6,1 % z rádioaktivity zistilo v stolici a moči, v uvedenom poradí. V stolici tvoril nezmenený rilpivirín v priemere 25 % z podanej dávky. V moči sa zistili iba stopové množstvá nezmeneného rilpivirínu (< 1 % z dávky).

Tenofovir sa primárne vylučuje obličkami, ako filtráciou tak aj aktívnym tubulárnym transportným systémom (ľudský transportér organických aniónov 1 (human organic anion transporter 1, hOAT1)), pričom približne 70 – 80 % nezmenenej dávky sa po intravenóznom podaní vylúči do moču. Zrejmy klírens tenofoviru bol v priemere približne 307 ml/min. Renálny klírens, ktorý je v nadbytku hodnoty glomerulárnej filtrácie, sa odhaduje na približne 210 ml/min. To poukazuje na skutočnosť, že aktívna tubulárna sekrécia je dôležitou súčasťou eliminácie tenofoviru. Eliminačný polčas tenofoviru je po perorálnom podaní približne 12 až 18 hodín.

Farmakokinetika u špeciálnych populácií

Staršie osoby

Populačná farmakokinetická analýza u pacientov infikovaných HIV preukázala, že farmakokinetické vlastnosti rilpivirínu sa nemenia v rámci vyhodnocovaného vekového rozsahu (18 až 78 rokov), pričom iba 2 pacienti boli vo veku 65 rokov alebo starší.

Pohlavie

Farmakokinetické vlastnosti emtricitabínu a tenofoviru u pacientov a pacientiek sú podobné. Pre rilpivirín sa nepozorovali žiadne významné rozdiely farmakokinetických vlastností medzi mužmi a ženami.

Etnikum

Nezistili sa žiadne klinicky významné farmakokinetické rozdiely v dôsledku etnického pôvodu.

Pediatrická populácia

Farmakokinetické vlastnosti emtricitabínu u dojčiat, detí a dospelých (vo veku od 4 mesiacov do 18 rokov) sú vo všeobecnosti podobné tým, aké sa zistili u dospelých. Farmakokinetické vlastnosti rilpivirínu a tenofovir-dizoproxil u detí a dospelých sú predmetom štúdie. Odporúčania pre dávkovanie pre pediatrických pacientov nemožno stanoviť z dôvodu nedostatočných údajov (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie obličiek

Obmedzené údaje z klinických štúdií podporujú podávanie Eviplery jedenkrát denne pacientom s ľahkou poruchou funkcie obličiek (CrCl 50 – 80 ml/min). Avšak údaje o dlhodobej bezpečnosti pre emtricitabínové a tenofovir-dizoproxilové zložky Eviplery neboli vyhodnotené u pacientov s ľahkou poruchou funkcie obličiek. Preto sa má u pacientov s ľahkou poruchou funkcie obličiek Eviplera použiť iba v prípade, keď sa potenciálny prínos liečby považuje za prevyšujúce jej potenciálne riziko (pozri časti 4.2 a 4.4).

Eviplera sa neodporúča pre pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek (CrCl < 50 ml/min). Pacienti so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek sa vyžaduje úprava dávkovacieho intervalu emtricitabínu a tenofovir-dizoproxil, ktorá sa nedá dosiahnuť kombinovanou tabletou (pozri časti 4.2 a 4.4).

Farmakokinetické parametre u HIV neinfikovaných pacientov s rozdielnymi stupňami poruchy funkcie obličiek sa stanovili hlavne po jednorazovom podaní dávok emtricitabínu 200 mg alebo tenofovir-dizoproxil 245 mg. Stupeň poruchy funkcie obličiek sa definoval podľa začiatočného CrCl (normálna renálna funkcia je pri CrCl > 80 ml/min; ľahká porucha funkcie pri CrCl = 50 – 79 ml/min; stredne ťažká porucha funkcie pri CrCl = 30 – 49 ml/min a ťažká porucha funkcie pri CrCl = 10 – 29 ml/min).

Priemerná (koeficient odchýlky v %) expozícia emtricitabínu sa zvýšila z 12 (25 %) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ u pacientov s normálnou renálnou funkciou na 20 (6 %) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, 25 (23 %) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ a 34 (6 %) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ u pacientov s ľahkou, stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie obličiek, v uvedenom poradí.

Priemerná (koeficient odchýlky v %) expozícia tenofoviru sa zvýšila z 2 185 (12 %) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ u pacientov s normálnou renálnou funkciou na 3 064 (30 %) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$, 6 009 (42 %) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ a 15 985 (45 %) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ u pacientov s ľahkou, stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie obličiek, v uvedenom poradí.

U pacientov v poslednej fáze renálneho ochorenia (end-stage renal disease, ESRD), vyžadujúcich hemodialýzu, sa expozícia lieku medzi dialýzou podstatne zvýšila počas 72 hodín na 53 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (19 %) pre emtricitabín a počas 48 hodín na 42 857 $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (29 %) pre tenofovir.

Na vyhodnotenie bezpečnosti, antivírusovej aktivity a farmakokinetických vlastností tenofovir-dizoproxilú v kombinácii s emtricitabínom sa uskutočnila malá klinická štúdia u pacientov infikovaných HIV s poruchou funkcie obličiek. V podskupine pacientov so začiatočným CrCl medzi 50 a 60 ml/min, dostávajúcich dávku jedenkrát denne bola expozícia tenofovirusu 2- až 4-násobne zvýšená a došlo k zhoršeniu renálnej funkcie.

Farmakokinetické vlastnosti rilpivirínu sa neštudovali u pacientov s renálnou insuficienciou. Vylučovanie rilpivirínu obličkami je zanedbateľné. U pacientov s ťažkým poškodením obličiek alebo ESRD sa plazmatické koncentrácie môžu zvýšiť z dôvodu zmien absorpcie, distribúcie a/alebo metabolizmu lieku spôsobených renálnou dysfunkciou. Keďže rilpivirín sa vo vysokej miere viaže na plazmatické proteíny, je nepravdepodobné, že by sa významne odstránil hemodialýzou alebo peritoneálnou dialýzou (pozri časť 4.9).

Porucha funkcie pečene

Nenavrhuje sa žiadna úprava dávky Eviplery, ale u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa odporúča opatrnosť. Eviplera sa neštudovala u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (skóre CPT C). Preto sa Eviplera neodporúča u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.2 a 4.4).

Farmakokinetické vlastnosti emtricitabínu sa neštudovali pacientov s rozdielnymi stupňami hepatálnej insuficiencie.

Rilpivirínhydrochlorid sa primárne metabolizuje a vylučuje pečeňou. V štúdiu porovnávajúcej 8 pacientov s ľahkou poruchou funkcie pečene (skóre CPT A) s 8 prispôbenými kontrolami a 8 pacientov stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (skóre CPT B) s 8 prispôbenými kontrolami bola expozícia rilpivirínom po viacerých dávkach o 47 % vyššia u pacientov s ľahkou poruchou funkcie pečene a o 5 % vyššia u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene. Rilpivirín sa neštudoval u pacientov s ťažkým poškodením pečene (skóre CPT C) (pozri časť 4.2). Nemožno však vylúčiť, že expozícia farmakologicky aktívnemu, neviazanému rilpivirínu sa pri stredne ťažkej poruche funkcie pečene výrazne zvýši.

Jednorazová dávka 245 mg tenofovir-dizoproxilú bola podaná jedincom neinfikovaným HIV s rozdielnymi stupňami poškodenia pečene definovanými podľa CPT klasifikácie. Farmakokinetické vlastnosti tenofovirusu boli u osôb s poruchou funkcie pečene v podstate nezmenené, čo naznačuje, že u týchto osôb sa nevyžaduje žiadna úprava dávky. Priemerné (koeficient odchýlky v %) hodnoty tenofovirusu C_{max} a $AUC_{0-\infty}$ boli u zdravých osôb 223 (34,8 %) ng/ml a 2.050 (50,8 %) ng•h/ml, v porovnaní s 289 (46,0 %) ng/ml a 2.310 (43,5 %) ng•h/ml u osôb so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene a 305 (24,8 %) ng/ml a 2.740 (44,0 %) ng•h/ml u osôb s ťažkou poruchou funkcie pečene, v uvedenom poradí.

Súbežná infekcia vírusom hepatitídy B a/alebo hepatitídy C

U pacientov infikovaných HBV boli farmakokinetické vlastnosti emtricitabínu vo všeobecnosti podobné tým u zdravých osôb a pacientov infikovaných HIV.

Populačná farmakokinetická analýza naznačila, že súbežná infekcia vírusom hepatitídy B a/alebo hepatitídy C nemala žiadny klinicky významný účinok na expozíciu rilpivirínu.

Prechod z režimu liečby na báze efavirenzú

Údaje o účinnosti zo štúdie GS-US-264-0111 (pozri časť 5.1) naznačujú, že krátke obdobie nižšej expozície rilpivirínu nemá žiadny vplyv na antivírusovú účinnosť Eviplery. Z dôvodu poklesu plazmatických hladín efavirenzú sa znížil indukčný účinok a začali sa normalizovať koncentrácie rilpivirínu. Počas obdobia poklesu plazmatických hladín efavirenzú a zvyšovania plazmatických hladín rilpivirínu po zmene liečby nemal žiadny z pacientov hladiny efavirenzú ani rilpivirínu nižšie ako ich príslušné hodnoty IC_{90} v rovnakom čase. Po prechode z režimu liečby obsahujúcej efavirenzú sa nevyžaduje žiadna úprava dávky.

Gravidita a obdobie po pôrode

Po užívaní 25 mg rilpivirínu jedenkrát denne v rámci režimu antiretrovírusovej liečby bola celková expozícia rilpivirínu nižšia počas gravidity (podobná pre 2. a 3. trimester) v porovnaní s obdobím po pôrode. Pokles expozície rilpivirínu vo forme neviazanej voľnej frakcie (t. j. aktívnej) počas gravidity v porovnaní s obdobím po pôrode bol menej výrazný ako v prípade celkovej expozície rilpivirínu.

U žien, ktoré počas 2. trimestra gravidity užívali 25 mg rilpivirínu jedenkrát denne, bola priemerná intraindividuálna hodnota C_{max} celkového rilpivirínu o 21 % nižšia, hodnota AUC_{24h} o 29 % nižšia a hodnota C_{min} o 35 % nižšia v porovnaní so stavom po pôrode. Počas 3. trimestra gravidity boli tieto hodnoty o 20 %, 31 % a 42 % nižšie (v uvedenom poradí) v porovnaní so stavom po pôrode.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje pre emtricitabín získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Predklinické údaje o rilpivirínhydrochloride získané na základe farmakologických štúdií bezpečnosti, liekovej dispozície, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. U hlodavcov sa pozorovala pečenevá toxicita súvisiaca s indukciou pečenevých enzýmov. U psov sa zaznamenali účinky podobné cholestatickým účinkom.

Štúdie karcinogenity rilpivirínu vykonané na myšiach a potkanoch preukázali pre tieto druhy špecifický karcinogénny potenciál, ktorý sa však nepovažuje za významný pre ľudí.

Štúdie na zvieratách preukázali obmedzený prestup rilpivirínu cez placentu. Nie je známe, či dochádza k prestupu rilpivirínu cez placentu u gravidných žien. U potkanov a králikov sa nezaznamenala teratogenita rilpivirínu.

Predklinické údaje o tenofovir-dizoproxile získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a reprodukčnej a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Nálezy zo štúdií toxicity po opakovanom podávaní u potkanov, psov a opíc pri expozíciách vyšších alebo rovnakých ako sú klinické expozície a s možným významom pre klinické použitie zahŕňali zmeny obličiek a kostí a pokles koncentrácie sérových fosfátov. Toxicita voči kostiam sa diagnostikovala ako osteomalácia (opice) a znížená BMD (potkany a psy).

V štúdiách genotoxicity a toxicity po opakovanom podávaní, trvajúcich jeden mesiac alebo kratšie, s použitím kombinácie emtricitabínu a tenofovir-dizoproxilu, nebola zistená žiadna exacerbácia toxikologických účinkov v porovnaní so štúdiami s jednotlivými zložkami.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

Sodná soľ kroskarmelózy
Monohydrát laktózy
Magnéziumstearát
Mikrokryštalická celulóza
Polysorbát 20
Povidón
Hydrolyzát kukuričného škrobu

Filmový obal

Hypromelóza
Indigotín – hliníkový lak
Monohydrát laktózy
Polyetylénglykol
Červený oxid železitý
Žltá oranžová FCF – hliníkový lak (E110)
Oxid titaničitý
Triacetín

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou. Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fľaša z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s polypropylénovým detským bezpečnostným uzáverom, s obsahom 30 filmom obalených tabliet a silikagélového vysúšadla.

K dispozícii sú nasledujúce veľkosti balenia: škatule obsahujúce 1 fľašu s 30 filmom obalenými tabletami a škatule obsahujúce 90 (3 fľaše po 30 tabletách) filmom obalených tabliet. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 28. November 2011
Dátum posledného predĺženia registrácie: 22. Júl 2016

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (*periodic safety update reports, PSUR*)

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a v rámci všetkých ďalších aktualizácií plánu riadenia rizík.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE

OZNAČENIE FLAŠE A ŠKATULE

1. NÁZOV LIEKU

Eviplera 200 mg/25 mg/245 mg filmom obalené tablety
emtricitabín/rilpivirín/tenofovir-dizoproxil

2. LIEČIVÁ

Každá filmom obalená tableta obsahuje 200 mg emtricitabínu, 25 mg rilpivirínu (ako hydrochlorid) a 245 mg tenofovir-dizoproxil (ako fumarát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje monohydrát laktózy a hlinitý lak pomarančovožltej S (E110), ďalšie informácie sú uvedené v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 filmom obalených tabliet
90 (3 fľaše po 30 tabletách) filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúce v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou. Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/11/737/001 30 filmom obalených tablet.

EU/1/11/737/002 90 (3 fľaše po 30 tabletách) filmom obalených tablet.

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Eviplera [len na vonkajšom obale]

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód s jedinečným identifikátorom. [Len na vonkajšom obale]

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC {číslo}

SN {číslo}

NN {číslo}

[len na vonkajšom obale]

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Eviplera 200 mg/25 mg/245 mg filmom obalené tablety emtricitabín/rilpivirín/tenofovir-dizoproxil

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Eviplera a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Evipleru
3. Ako užívať Evipleru
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Evipleru
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Eviplera a na čo sa používa

Eviplera obsahuje tri liečivá, ktoré sa používajú na liečbu infekcie vírusom ľudskej imunodeficiencie (HIV):

- emtricitabín, nukleozidový inhibítor reverznej transkriptázy (NRTI),
- rilpivirín, nenukleozidový inhibítor reverznej transkriptázy (NNRTI),
- tenofovir-dizoproxil, nukleotidový inhibítor reverznej transkriptázy (NtRTI).

Účinok každého z týchto liečiv, známych aj ako antiretrovírusové lieky, zasahuje do činnosti enzýmu (bielkoviny nazývanej „reverzná transkriptáza“), ktorý je nevyhnutný na množenie vírusu.

Eviplera znižuje množstvo HIV vo vašom tele. To zlepšuje obranný systém vášho tela a znižuje riziko vzniku ochorení spojených s infekciou HIV.

Eviplera sa používa na liečbu infekcie vírusom ľudskej imunodeficiencie (HIV) u dospelých vo veku 18 rokov a viac.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Evipleru

Neužívajte Evipleru

- **Ak ste alergický** na emtricitabín, rilpivirín, tenofovir-dizoproxil alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6 v tejto písomnej informácii pre používateľa).

→ Ak je to váš prípad, okamžite informujte svojho lekára.

- **Ak aktuálne užívate akékoľvek z nasledujúcich liekov**
 - **karbamazepín, oxkarbazepín, fenobarbitál a fenytoín** (lieky na liečbu epilepsie a prevenciu záchvatov),

- **rifampicín a rifapentín** (používajú sa na liečbu niektorých bakteriálnych infekcií, ako je napríklad tuberkulóza),
- **omeprazol, lanzoprazol, rabeprazol, pantoprazol a ezomeprazol** (inhibítory protónovej pumpy, čo sú lieky používané na prevenciu a liečbu žalúdočných vredov, pálenia záhy, refluxnej choroby),
- **dexametazón** (kortikosteroid používaný na liečbu zápalu a potlačenie činnosti imunitného systému) užívaný ústne alebo injekčne (s výnimkou jednorazovej dávky),
- **lieky obsahujúce Ľubovník bodkovaný** (*Hypericum perforatum*) (rastlinný liek používaný na liečbu depresie a úzkosti).

Upozornenia a opatrenia

Počas užívania Eviplery musíte zostať pod dohľadom vášho lekára.

- Tento liek nevylieči infekciu vírusom HIV. Počas užívania Eviplery sa u vás môžu naďalej rozvinúť infekcie alebo iné choroby spojené s infekciou HIV.
- **Ak ste mali ochorenie obličiek** alebo ak testy preukázali problémy s obličkami, povedzte to svojmu lekárovi. Eviplera môže ovplyvniť vaše obličky. Lekár vám môže pred a počas liečby nariadiť krvné testy na meranie funkcie obličiek. Eviplera sa neodporúča, ak máte stredne ťažké až ťažké ochorenie obličiek.

Eviplera sa zvyčajne neužíva s inými liekmi, ktoré môžu poškodiť vaše obličky (pozri časť *Iné lieky a Eviplera*). Ak sa tomu nedá zabrániť, váš lekár bude raz do týždňa sledovať funkciu vašich obličiek.

- **Svojmu lekárovi povedzte, ak máte ochorenie pečene v anamnéze vrátane hepatitídy.** U pacientov s HIV s ochorením pečene (vrátane chronickej hepatitídy B alebo C), ktorí sa liečili antiretrovirotikami, je vyššie riziko závažných a potenciálne smrteľných komplikácií pečene. Ak máte hepatitídu B, lekár pre vás starostlivo zväží najlepší liečebný režim. Dve z liečiv Eviplery (tenofovir-dizoproxil a emtricitabín) vykazujú určitú aktivitu proti vírusu hepatitídy B. Ak máte ochorenie pečene alebo chronickú infekciu hepatitídy B v anamnéze, lekár môže robiť krvné testy, aby sledoval funkciu pečene.

Ak máte infekciu hepatitídy B, môžu sa problémy s pečeňou zhoršiť, ak prestanete užívať Evipleru. Je dôležité, aby ste neprestali užívať Evipleru bez toho, aby ste sa poradili so svojim lekárom: pozri časť 3, *Neprestávajúce užívať Evipleru*.

- **Informujte okamžite svojho lekára a prestaňte užívať Evipleru, ak sa u vás objaví kožná vyrážka s nasledovnými príznakmi: horúčka, pľuzgiere, sčervenenie očí a opuch tváre, úst alebo tela.** Môže to viesť k závažným alebo potenciálne život ohrozujúcim stavom.
- **Ak ste starší ako 65 rokov, povedzte to svojmu lekárovi.** Zatiaľ sa neštudoval dostatočný počet pacientov starších ako 65 rokov. Ak máte viac ako 65 rokov a bola vám predpísaná Eviplera, váš lekár vás bude dôkladne sledovať.

Počas užívania Eviplery

Po začatí užívania Eviplery sledujte:

- akékoľvek príznaky zápalu alebo infekcie,
- problémy s kosťami (prejavujúce sa ako pretrvávajúca alebo zhoršujúca sa bolesť kostí a niekedy končiacie zlomeninami) sa môžu vyskytnúť aj z dôvodu poškodenia buniek obličkových kanálikov (pozri časť 4, *Možné vedľajšie účinky*). Ak máte bolesť kostí alebo zlomeniny, informujte o tom svojho lekára.

Tenofovir-dizoproxil (zložka Eviplery) môže tiež spôsobiť aj úbytok kostnej hmoty. Účinky tenofovir-dizoproxilu na dlhodobé zdravie kostí a riziko zlomenín v budúcnosti u dospelých celkovo nie sú jasné. Ak viete, že máte osteoporózu, informujte o tom svojho lekára. Pacienti s osteoporózou sú vystavení vyššiemu riziku zlomenín.

→ Ak spozorujete akýkoľvek z týchto príznakov, povedzte to okamžite svojmu lekárovi.

Deti a dospievajúci

Nepodávajte tento liek deťom a dospievajúcim mladším ako 18 rokov.

Iné lieky a Eviplera

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. To zahŕňa lieky a rastlinné lieky získané bez lekárskeho predpisu.

Ak užívate ktorékoľvek z nasledujúcich liekov, povedzte to svojmu lekárovi:

- **Ktorékoľvek iné lieky obsahujúce:**
 - emtricitabín,
 - rilpivirín,
 - tenofovir-dizoproxil,
 - tenofovir-afafenamid,
 - akékoľvek iné antivírusové lieky, ktoré obsahujú lamivudín alebo adefovir-dipivoxil.

Eviplera môže vzájomne pôsobiť s inými liekmi. V dôsledku toho môžu byť ovplyvnené množstvá Eviplery alebo iných liekov vo vašej krvi. To môže zastaviť správny účinok vašich liekov alebo zhoršiť niektoré vedľajšie účinky. V niektorých prípadoch môže váš lekár upraviť vašu dávku alebo skontrolovať hladiny lieku vo vašej krvi.

- **Lieky, ktoré môžu poškodiť obličky,** ako napríklad:
 - aminoglykozidy (napríklad streptomycín, neomycín a gentamicín), vankomycín (na liečbu bakteriálnych infekcií),
 - foskarnet, ganciklovir, cidofovir (na liečbu vírusových infekcií),
 - amfotericín B, pentamidín (na liečbu plesňových infekcií),
 - interleukín-2, ktorý sa nazýva aj aldesleukín (na liečbu rakoviny),
 - nesteroidné protizápalové lieky (NSAID, na úľavu od bolesti kostí alebo svalov).
- **Lieky obsahujúce didanozín (proti HIV infekcii):** Užívanie Eviplery s inými antivírusovými liekmi ktoré obsahujú didanozín môže zvýšiť hladiny didanozínu v krvi a znížiť počet CD4+ buniek. Pri súbežnom užívaní liekov obsahujúcich tenofovir-dizoproxil a didanozín sa v zriedkavých prípadoch pozoroval zápal pankreasu a laktátová acidóza (nadbytok kyseliny mliečnej v krvi), ktoré boli niekedy smrteľné. Váš lekár starostlivo zváži, či vás bude liečiť inými liekmi používanými na liečbu HIV infekcie (pozri časť *Iné lieky používané na liečbu HIV infekcie*).
- **Iné lieky používané na liečbu HIV infekcie:** Nenukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy (NNRTI). Eviplera obsahuje NNRTI (rilpivirín), a preto sa Eviplera nemá kombinovať s inými liekmi tohto typu. V prípade potreby váš lekár s vami prediskutuje používanie iného lieku.
- **Rifabutín,** liek na liečbu niektorých bakteriálnych infekcií. Tento liek môže znížiť množstvo rilpivirínu (zložka Eviplery) vo vašej krvi. Váš lekár vám môže podať dodatočnú dávku rilpivirínu na liečbu vašej HIV infekcie (pozri časť 3, *Ako užívať Evipleru*).

- **Antibiotiká používané na liečbu bakteriálnych infekcií** vrátane tuberkulózy, obsahujúce:
 - klaritromycín,
 - erytromycín.
 Tieto lieky môžu zvýšiť množstvo rilpivirínu (zložka Eviplery) vo vašej krvi. Váš lekár môže zmeniť dávku antibiotík alebo vám podať iné antibiotikum.
 - **Lieky na liečbu žalúdočných vredov, pálenia záhy alebo refluxnej choroby**, ako napríklad:
 - antacidá (hydroxid hlinitý/horečnatý alebo uhličitan vápenatý),
 - antagonisty H₂ (famotidín, cimetidín, nizatidín alebo ranitidín).
 Tieto lieky môžu znížiť množstvo rilpivirínu (zložka Eviplery) vo vašej krvi. Ak užívate niektorý z týchto liekov, váš lekár vám buď podá iný liek na liečbu žalúdočných vredov, pálenia záhy alebo refluxnej choroby alebo odporučí, ako a kedy užívať tento liek.
 - **Ak užívate antacidum** (ako sú lieky s obsahom horčička alebo draslíka), užite ho najmenej 2 hodiny pred alebo najmenej 4 hodiny po užití Eviplery (pozri časť 3 *Ako užívať Eviplery*).
 - **Ak užívate antagonistu H₂** (používa sa aj na liečbu žalúdočnej kyseliny alebo refluxu žalúdočnej kyseliny), užite ho najmenej 12 hodín pred alebo najmenej 4 hodiny po užití Eviplery. Ak užívate Eviplery, smiete užívať antagonistov H₂ iba jedenkrát denne. Antagonisty H₂ sa nemajú užívať v režime dvakrát denne. Poradte sa so svojim lekárom ohľadne alternatívneho liečebného režimu (pozri časť 3, *Ako užívať Eviplery*).
 - **Metadón**, liek používaný na liečbu závislosti od opiátov, pretože váš lekár môže zmeniť vašu dávku metadónu.
 - **Dabigatranetexilát**, liek používaný na liečbu srdcových porúch, pretože váš lekár možno bude sledovať hladiny tohto lieku vo vašej krvi.
- **Ak užívate akékoľvek z týchto liekov, povedzte to svojmu lekárovi.** Neukončíte liečbu bez konzultácie so svojim lekárom.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poradte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

- **Počas užívania Eviplery používajte účinnú antikoncepciu.**
- **Ak otehotníte alebo ak plánujete otehotnieť, ihneď to oznámte svojmu lekárovi.** Tehotné ženy musia prediskutovať užívanie Eviplery so svojim lekárom. Váš lekár s vami prediskutuje možné prínosy a riziká užívania Eviplery pre vás a vaše dieťa.
- **Ak ste Evipleru užívali počas tehotenstva,** váš lekár môže požadovať pravidelné krvné testy a ďalšie diagnostické testy na sledovanie vývoja vášho dieťaťa. U detí, ktorých matky počas tehotenstva užívali NRTIs, prínos z ochrany proti HIV prevážil riziko vedľajších účinkov.

Počas liečby Eviplerou nedojčíte. Pretože liečivá v tomto lieku prechádzajú do materského mlieka.

Dojčenie sa neodporúča u žien žijúcich s HIV, pretože infekcia HIV sa môže materským mliekom preniesť na dieťa.

Ak dojčíte alebo uvažujete o dojčení, **čo najskôr sa o tom porozprávajte so svojim lekárom.**

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Ak sa po užití vášho lieku cítite unavený, ospalý alebo máte závraty, nevedzte vozidlo a neobsluhujte stroje.

Eviplera obsahuje laktózu, žlt' oranžovú – hliníkový lak (E110) a sodík

- Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.
- **Ak máte alergiu na žlt' oranžovú – hliníkový lak (E110), povedzte to svojmu lekárovi.** Eviplera obsahuje žlt' oranžovú – hliníkový lak, nazývaný aj „E110“, ktorý môže spôsobiť alergické reakcie.
- Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Evipleru

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Zvyčajná dávka je jedna tableta užívaná ústami každý deň. Tableta sa musí užiť s jedlom. To je dôležité na dosiahnutie správnych hladín liečiva vo vašom tele. Samotný výživový nápoj nenahrádza jedlo.

Tabletu prehltajte celú a zapite ju vodou.

Tabletu nerozhryznite, nerozdrvte ani nerozdeľujte – ak to urobíte, môže to ovplyvniť spôsob, akým sa liek uvoľní do vášho tela.

Ak sa váš lekár rozhodne ukončiť podávanie jednej zo zložiek Eviplery alebo zmeniť dávku Eviplery, môže vám podávať emtricitabín, rilpivirín a/alebo tenofovir dizoproxil samostatne alebo s inými liekmi na liečbu HIV infekcie.

Ak užívate antacidum, ako sú lieky s obsahom horčíka alebo draslíka, užite ho najmenej 2 hodiny pred alebo najmenej 4 hodiny po užití Eviplery.

Ak užívate antagonistu H₂, ako napríklad famotidín, cimetidín, nizatidín alebo ranitidín, užite ho najmenej 12 hodín pred alebo najmenej 4 hodiny po užití Eviplery. Ak užívate Evipleru, smiete užívať antagonistov H₂ iba jedenkrát denne. Antagonisty H₂ sa nemajú užívať dvakrát denne. Poradte sa so svojím lekárom ohľadne alternatívneho liečebného režimu.

Ak užívate rifabutín. Váš lekár vám môže podať dodatočnú dávku rilpivirínu. Tabletu rilpivirínu užívajte naraz s Eviplerou. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Ak užijete viac Eviplery, ako máte

Ak ste náhodne užili viac ako odporúčanú dávku Eviplery, môže sa u vás zvýšiť riziko výskytu možných vedľajších účinkov tohto lieku (pozri časť 4, *Možné vedľajšie účinky*).

Okamžite sa spojte so svojím lekárom alebo s najbližším oddelením pohotovosti, aby vám poradili. Vezmite si fľašu s tabletami so sebou, aby ste mohli ľahšie popísať, čo ste užili.

Ak zabudnete užiť Evipleru

Je dôležité nevynechať žiadnu dávku Eviplery.

Ak vynecháte dávku:

- **Ak si spomeniete do 12 hodín** od zvyčajného času užívania Eviplery, musíte užiť tabletu čo najskôr ako je to možné. Vždy užívajte tabletu s jedlom. Potom užite vašu nasledujúcu dávku ako obvykle.
- **Ak si spomeniete po uplynutí 12 hodín alebo dlhšie** od času, kedy zvyčajne užívate Evipleru, neužite vynechanú dávku. Počakajte a užite nasledujúcu dávku s jedlom vo vašom zvyčajnom čase.

Ak ste vracali menej ako 4 hodiny po užití Eviplery, užite ďalšiu tabletu s jedlom. **Ak ste vracali viac ako 4 hodiny po užití Eviplery**, nemusíte užiť ďalšiu tabletu až do vašej nasledujúcej pravidelne naplánovanej tablety.

Neprestávajte užívať Evipleru

Neprestávajte užívať Evipleru bez konzultácie s vaším lekárom. Zastavenie užívania Eviplery môže závažne ovplyvniť vašu odpoveď na budúcu liečbu. Ak z akéhokoľvek dôvodu prestanete užívať Evipleru, poraďte sa so svojim lekárom skôr, než znova začnete užívať tablety Eviplery. Váš lekár môže zvážiť podávanie zložiek Eviplery samostatne, ak máte problémy alebo je potrebné upraviť vašu dávku.

Keď sa vaše zásoby Eviplery začnú míňať, požiadajte o viac vášho lekára alebo lekárnika. Je to veľmi dôležité, pretože množstvo vírusu sa môže začať zvyšovať, ak prestanete užívať liek aj iba na krátky čas. Vírus sa môže potom ťažšie liečiť.

Ak máte HIV infekciu aj hepatitídu B je obzvlášť dôležité neukončiť liečbu Eviplerou bez toho, aby ste o tom najprv povedali svojmu lekárovi. Krvné testy alebo príznaky niektorých pacientov naznačujú, že u nich došlo k zhoršeniu hepatitídy po ukončení liečby emtricitabínom alebo tenofovir-dizoproxilom (dvoch z troch liečiv Eviplery). Ak prestanete užívať Evipleru, váš lekár vám môže odporučiť, aby ste obnovili liečbu hepatitídy B. Počas 4 mesiacov po ukončení liečby môžu byť potrebné krvné testy na kontrolu funkcie vašej pečene. U pacientov s pokročilým ochorením pečene alebo cirhózou pečene sa neodporúča ukončiť liečbu, pretože to môže u niektorých pacientov viesť k zhoršeniu hepatitídy, čo môže ohrozovať život.

→ **Informujte okamžite svojho lekára** o nových alebo nezvyčajných príznakoch potom, ako ukončíte liečbu, najmä o príznakoch, ktoré spájate s infekciou hepatitídy B.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Možné vedľajšie účinky: okamžite ich oznámte lekárovi

- **Laktátová acidóza** (nadbytok kyseliny mliečnej v krvi) je zriedkavý, ale prípadne život ohrozujúci vedľajší účinok niektorých liekov na liečbu HIV. Laktátová acidóza sa vyskytuje častejšie u žien, najmä s nadváhou, a u ľudí s ochorením pečene. Príznaky laktátovej acidózy môžu byť nasledujúce:
 - hlboké, rýchle dýchanie,
 - únava alebo pocit ospalosti,
 - pocit na vracanie (*nevoľnosť*), *vracanie*,
 - bolesť brucha.

→ **Ak si myslíte, že môžete mať laktátovú acidózu, oznámte to okamžite svojmu lekárovi.**

Akékoľvek príznaky zápalu alebo infekcie. U niektorých pacientov s pokročilou infekciou HIV (AIDS) a oportúnnymi infekciami (infekcie, ktoré sa vyskytujú u ľudí so slabým imunitným

systemom) v anamnéze sa v krátkom čase po začatí liečby infekcie HIV môžu vyskytnúť známky a príznaky zápalu z predošlých infekcií. Predpokladá sa, že tieto príznaky sú spôsobené zlepšením imunitnej odpovede tela, čo mu umožňuje bojovať s infekciami, ktoré mohli byť dovtedy prítomné bez akýchkoľvek zjavných príznakov.

Potom, ako začnete užívať lieky na liečbu infekcie HIV, ktorou trpíte, sa môžu okrem oportunistických infekcií objaviť poruchy imunitného systému (ochorenie, ktoré sa objavuje, keď imunitný systém napáda zdravé telesné tkanivo). Poruchy imunitného systému sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby. Ak zaznamenáte akékoľvek príznaky infekcie alebo nejaké ďalšie príznaky ako je svalová slabosť, slabosť začínajúca v rukách a chodidlách, ktorá sa posúva smerom nahor k trupu, palpitácie, tremor alebo hyperaktivitu, informujte o tom prosím bezodkladne svojho lekára, aby ste dostali potrebnú liečbu.

→ **Ak spozorujete akékoľvek príznaky zápalu alebo infekcie, okamžite to oznámte svojmu lekárovi.**

Veľmi časté vedľajšie účinky

(môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- hnačka, vracanie, pocit na vracanie (*nevoľnosť*),
- ťažkosti so spánkom (*nespavosť*),
- závraty, bolesť hlavy,
- vyrážky,
- pocit slabosti.

Testy tiež môžu ukázať:

- poklesy hladiny fosfátov v krvi,
- zvýšené hladiny kreatínkinázy v krvi, ktoré môžu spôsobiť bolesť a slabosť svalov,
- zvýšené hladiny cholesterolu a/alebo pankreatickej amylázy v krvi,
- zvýšené hladiny pečňových enzýmov v krvi.

→ **Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný, povedzte to svojmu lekárovi.**

Časté vedľajšie účinky

(môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- znížená chuť do jedla,
- depresia a depresívna nálada,
- únava, pocit ospalosti (*somnolencia*),
- ospalosť,
- bolesť, bolesť brucha alebo nepríjemný pocit v bruchu, nadúvanie, sucho v ústach,
- abnormálne sny, poruchy spánku,
- problémy s trávením, vyúsťujúce do ťažkostí po jedle, vetry (*flatulencia*),
- vyrážky (vrátane červených škvŕn alebo vriedkov niekedy s pľuzgiermi a opuchmi na koži), ktoré môžu byť alergickými reakciami, svrbenie, zmeny sfarbenia kože vrátane škvŕnitého stmavnutia kože,
- iné alergické reakcie, ako sú sipot, opuchy alebo pocit závratov.

Testy môžu tiež ukázať:

- nízky počet bielych krviniek (znížením počtu bielych krviniek sa môžete stať viac náchylnými na infekcie),
- nízky počet krvných doštičiek (typ krvných buniek podieľajúcich sa na zrážanlivosti krvi),
- pokles hemoglobínu v krvi (nízky počet červených krviniek),
- zvýšené hladiny mastných kyselín (*triglyceridov*), bilirubínu alebo cukru v krvi,
- problémy s pankreasom.

→ **Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný, povedzte to svojmu lekárovi.**

Menej časté vedľajšie účinky

(môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- anémia (nízky počet červených krviniek),
- bolesť v bruchu spôsobená zápalom pankreasu,
- rozpad svalového tkaniva, bolesť alebo slabosť svalov,
- opuch tváre, pier, jazyka alebo hrdla,
- známky alebo príznaky zápalu alebo infekcie,
- závažné kožné reakcie, vrátane vyrážky sprevádzanej horúčkou, opuch a problémy s pečeňou,
- poškodenie buniek obličkových kanálikov.

Testy tiež môžu ukázať:

- pokles hladiny draslíka v krvi,
- zvýšený kreatinín v krvi,
- zmeny v moči.

→ Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný, povedzte to svojmu lekárovi.

Zriedkavé vedľajšie účinky

(môžu postihnúť až 1 z 1 000 liečených osôb)

- laktátová acidóza (pozri časť *Možné vedľajšie účinky: okamžite ich oznámte lekárovi*),
- bolesť chrbta spôsobená problémami s obličkami, vrátane zlyhania obličiek. Váš lekár môže urobiť krvné testy, aby zistil, či vám správne pracujú obličky.
- vysoký obsah tuku v pečeni,
- žltá koža alebo oči, svrbenie alebo bolesť v bruchu spôsobené zápalom pečene,
- zápal obličiek, vylučovanie veľkého množstva moču a pocit smädu,
- mäknutie kostí (spojené s bolesťou kostí a niekedy končiace zlomeninami).

Poškodenie buniek obličkových kanálikov môže spôsobiť rozpad svalového tkaniva, mäknutie kostí (spojené s bolesťou kostí a niekedy končiace zlomeninami), bolesť svalov, slabosť svalov a pokles hladiny draslíka alebo fosfátu v krvi.

→ Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný, povedzte to svojmu lekárovi.

Iné účinky, ktoré možno pozorovať počas liečby HIV

Frekvencia nasledujúcich vedľajších účinkov nie je známa (nedá sa stanoviť z dostupných údajov).

- **Problémy s kosťami.** U niektorých pacientov užívajúcich kombinované protívirusové lieky, ako napríklad Eviplera, sa môže rozvinúť ochorenie kostí nazývané *osteonekróza* (odumieranie kostného tkaniva spôsobené prerušením prívodu krvi do kostí). Dlhodobé užívanie tohto typu lieku, užívanie kortikosteroidov, pitie alkoholu, veľmi slabý imunitný systém a nadváha môžu byť niektoré z mnohých rizikových faktorov pre rozvoj tohto ochorenia. Známky osteonekrózy sú:
 - stuhnutosť kĺbov,
 - bolesť kĺbov (najmä bedier, kolien a ramien),
 - problémy s pohybom.

→ Ak spozorujete niektorý z týchto príznakov, povedzte to svojmu lekárovi.

Počas liečby infekcie HIV môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Toto čiastočne súvisí so zlepšeným zdravotným stavom a so životným štýlom a v prípade hladín lipidov v krvi to niekedy súvisí so samotnými liekmi proti infekcii HIV. Váš lekár vás bude vyšetровovať kvôli týmto zmenám.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii.

Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Evipleru

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na fľaši a škatuli po {EXP}. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou. Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Eviplera obsahuje

- **Liečivá sú emtricitabín, rilpivirín a tenofovir-dizoproxil.** Každá filmom obalená tableta Eviplery obsahuje 200 mg emtricitabínu, 25 mg rilpivirínu (ako hydrochlorid) a 245 mg tenofovir-dizoproxilu (ako fumarát).

- **Ďalšie zložky sú:**

Jadro tablety:

Mikrokryštalická celulóza, monohydrát laktózy, povidón, hydrolyzát kukuričného škrobu, polysorbát 20, sodná soľ kroskarmelózy, a magnéziumstearát.

Filmový obal:

Hypromelóza, indigotín – hliníkový lak, monohydrát laktózy, polyetylén glykol, červený oxid železitý, Žltá oranžová – hliníkový lak (E110), oxid titaničitý a triacetín.

Ako vyzerá Eviplera a obsah balenia

Eviplera je fialkasto-ružová filmom obalená tableta kapsulovitého tvaru, na jednej strane s vtláčeným slovom „GSI“ a hladká na druhej strane. Eviplera sa dodáva vo fľašiach s 30 tabletami a v baleniach s 3 fľašami, z ktorých každá obsahuje 30 tabliet. Každá fľaša obsahuje silikagélové vysúšadlo, ktoré sa musí nechať vo fľaši na ochranu tabliet. Silikagélové vysúšadlo je v samostatnom vrecku alebo nádobke a nesmie sa užiť.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írsko

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

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

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.

Τηλ: + 30 210 8930 100

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB

Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Latvija

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

United Kingdom (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 44 (0) 8000 113 700

Τάτο písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.