

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Eviplera 200 mg/25 mg/245 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg emtricitabina, 25 mg rilpivirina (v obliki klorida) in 245 mg dizoproksiltenofovirata (v obliki fumarata).

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Vsaka filmsko obložena tableta vsebuje 277 mg laktoze monohidrata in 4 mikrograme barvila sončno rumeno FCF (E110).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Vijolično-rožnata filmsko obložena tableta v obliki kapsule z dimenzijami 19 mm x 8,5 mm, z vtisnjenim znakom "GSI" na eni strani in prazna na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Eviplera je indicirano za zdravljenje odraslih, okuženih z virusom humane imunske pomanjkljivosti tipa 1 (HIV-1) brez znanih mutacij, povezanih z rezistenco na razred nenukleozidnih zaviralcev reverzne transkriptaze (NNRTI), tenofovir ali emtricitabin in z virusno obremenitvijo ≤ 100.000 HIV-1 RNA kopij/ml (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.1).

Testiranje genotipske rezistence in/ali podatki o rezistenci v anamnezi morajo biti vodilo pri uporabi zdravila Eviplera (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Eviplera mora začeti zdravnik, ki že ima izkušnje z zdravljenjem okužbe z virusom HIV.

Odmerjanje

Odrasli

Priporočeni odmerek zdravila Eviplera je ena tableta, peroralno, enkrat dnevno. Zdravilo Eviplera se **mora jemati s hrano** (glejte poglavje 5.2).

Če se izkaže, da je potrebno prekiniti terapijo z eno od učinkovin zdravila Eviplera, ali če je treba prilagoditi odmerek, so na voljo posamezna zdravila z emtricitabinom, rilpivirinijevim kloridom in dizoproksiltenofoviratom. Prosimo, upoštevajte povzetek glavnih značilnosti teh zdravil.

Če bolnik izpusti odmerek zdravila Eviplera v roku 12 ur od časa, ko ga običajno vzame, bi moral bolnik vzeti zdravilo Eviplera s hrano takoj, ko je mogoče, nato pa nadaljevati z običajnim režimom odmerjanja. Če bolnik izpusti odmerek zdravila Eviplera za več kot 12 ur, naj bolnik ne nadomesti izpuščenega odmerka in preprosto nadaljuje z jemanjem po običajnem režimu odmerjanja.

Če bolnik v roku 4 ur od jemanja zdravila Eviplera bruha, bi moral vzeti drugo tableto zdravila Eviplera s hrano. Če bolnik bruha več kot 4 ure po jemanju zdravila Eviplera, mu ni treba vzeti drugega odmerka zdravila Eviplera, dokler ni čas za naslednji odmerek po režimu.

Prilagajanje odmerka

Pri sočasnem dajanju zdravila Eviplera z rifabutinom se priporoča dodatna 25 mg tableta rilpivirina na dan, ki naj se jemlje sočasno z zdravilom Eviplera ves čas trajanja sočasne uporabe rifabutina (glejte poglavje 4.5).

Posebne populacije

Starostniki

Zdravila Eviplera niso preučili pri bolnikih, starejših od 65 let. Zdravilo Eviplera je treba bolnikom starostnikom dajati previdno (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Ledvična okvara

Zdravljenje z zdravilom Eviplera je povzročilo zgodnje majhno povečanje povprečnih ravni kreatinina v serumu, ki so ostale stabilne, zato se ne obravnavajo kot klinično pomembne (glejte poglavje 4.8).

Omejeni podatki iz kliničnih študij podpirajo odmerjanje zdravila Eviplera enkrat dnevno pri bolnikih z blago ledvično okvaro (očistek kreatinina (CrCl, creatinine clearance) 50–80 ml/min). Vendar pa dolgoročni podatki o varnosti sestavin zdravila Eviplera emtricitabina in dizoproksiltenofovirata, pri bolnikih z blago ledvično okvaro niso bili ovrednoteni. Zato naj se zdravilo Eviplera pri bolnikih z blago ledvično okvaro uporablja samo, če morebitne koristi zdravljenja odtehtajo morebitna tveganja (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Zdravilo Eviplera se ne priporoča pri bolnikih z zmerno ali hudo ledvično okvaro (CrCl < 50 ml/min). Pri bolnikih z zmerno ali hudo ledvično okvaro je treba interval odmerjanja emtricitabina in dizoproksiltenofovirata prilagoditi, česar pa s kombinirano tableto ni mogoče doseči (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Jetrna okvara

Podatkov o uporabi zdravila Eviplera pri bolnikih z blago ali zmerno jetrno okvaro (stopnje A ali B po Child-Pugh-Turcotteovi (CPT) lestvici) je malo. Odmerka zdravila Eviplera ni treba prilagoditi pri bolnikih z blago ali zmerno jetrno okvaro. Zdravilo Eviplera je treba pri bolnikih z zmerno jetrno okvaro uporabljati previdno. Zdravila Eviplera niso preučili pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (stopnje C po CPT). Zato se uporaba zdravila Eviplera pri bolnikih s hudo jetrno okvaro ne priporoča (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Če se jemanje zdravila Eviplera prekine pri bolnikih s hkratno okužbo z virusom HIV in virusom hepatitisa B (HBV), je treba pri teh bolnikih skrbno nadzorovati znake poslabšanja hepatitisa (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Eviplera pri otrocih, starih pod 18 let, nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavju 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Nosečnost

Med nosečnostjo so opazili nižje izpostavljenosti rilpivirinu (ena izmed učinkovin zdravila Eviplera), zato je treba skrbno spremljati virusno obremenitev. Druga možnost je, da se razmisli o prehodu na drug protiretrovirusni režim (glejte poglavja 4.4, 4.6, 5.1 in 5.2).

Način uporabe

Zdravilo Eviplera se mora jemati peroralno, enkrat dnevno s hrano (glejte poglavje 5.2). Priporočljivo je, da se zdravilo Eviplera pogoltne celo z vodo. Filmsko obložene tablete ni dovoljeno žvečiti, zdrobiti ali razpoloviti, saj lahko to vpliva na absorpcijo zdravila Eviplera.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovine ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Zdravila Eviplera ni dovoljeno dajati sočasno z naslednjimi zdravili, saj lahko pride do znatnega zmanjšanja koncentracij rilpivirina v plazmi (zaradi indukcije encima citokroma P450 [CYP]3A ali povečanja vrednosti pH v želodcu), kar lahko izniči terapevtski učinek zdravila Eviplera:

- antikonvulzanti karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital, fenitoin
- zdravila za zdravljenje okužb z mikobakterijami rifampicin, rifapentin
- zaviralci protonske črpalke, kot so omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol
- sistemski glukokortikoid deksametazon, razen v obliki zdravljenja z enkratnim odmerkom
- šentjanževka (*Hypericum perforatum*)

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Virološki neuspeh in razvoj rezistence

Zdravila Eviplera niso ovrednotili pri bolnikih s predhodnim virološkim neuspehom na drugo protiretrovirusno zdravljenje. Podatki ne zadoščajo za utemeljitev uporabe pri bolnikih s predhodno odpovedjo NNRTI. Testiranje rezistence in/ali podatki o rezistenci v anamnezi morajo biti vodilo pri uporabi zdravila Eviplera (glejte poglavje 5.1).

V skupni analizi učinkovitosti iz dveh kliničnih študij faze III (C209 [ECHO] in C215 [THRIVE]) do vključno 96. tedna je bilo pri bolnikih, zdravljenih z emtricitabinom/dizoproksiltenofoviratom + rilpivirinom z začetno virusno obremenitvijo > 100.000 HIV-1 RNA kopij/ml tveganje za virološki neuspeh (17,6 % z rilpivirinom v primerjavi s 7,6 % z efavirenzom) v primerjavi z bolniki z začetno virusno obremenitvijo ≤ 100.000 HIV-1 RNA kopij/ml (5,9 % z rilpivirinom v primerjavi z 2,4 % z efavirenzom) večje. Stopnja virološkega neuspeha pri bolnikih, zdravljenih z emtricitabinom/dizoproksiltenofoviratom + rilpivirinom, je bila v 48. tednu 9,5 % in v 96. tednu 11,5 %, v kraku z emtricitabinom/dizoproksiltenofoviratom + efavirenzom pa 4,2 % oz. 5,1 %. Razlika v stopnji novih viroloških neuspehov v analizi od 48. do 96. tedna med krakoma z rilpivirinom in efavirenzom ni bila statistično značilna. Bolniki z začetno virusno obremenitvijo > 100.000 HIV-1 RNA kopij/ml, pri katerih se je pojavil virološki neuspeh, so imeli višjo stopnjo rezistence na NNRTI, nastale med zdravljenjem. Rezistenca, povezana z lamivudinom/emtricitabinom, se je pojavila pri več bolnikih z virološkim neuspehom na zdravilo rilpivirin, kot pri bolnikih z virološkim neuspehom na efavirenz (glejte poglavje 5.1).

Srce in ožilje

Pri odmerkih, višjih od terapevtskih (75 mg in 300 mg enkrat dnevno), rilpivirin povezujejo s podaljšanjem intervala QTc na elektrokardiogramu (EKG) (glejte poglavji 4.5 in 5.1). Rilpivirin pri priporočenem odmerku 25 mg enkrat dnevno ni povezan s klinično pomembnim vplivom na QTc. Zdravilo Eviplera je treba uporabljati previdno pri sočasnem dajanju zdravil z znanim tveganjem za Torsade de Pointes.

Sočasna uporaba drugih zdravil

Zdravila Eviplera se ne sme dajati skupaj z drugimi zdravili, ki vsebujejo emtricitabin, dizoproksiltenofovirat, tenofoviralfenamidijev fumarat ali druge analoge citidina, kot je lamivudin (glejte poglavje 4.5). Zdravila Eviplera se ne sme dajati skupaj z rilpivirinijevim kloridom, razen če je

to potrebno za prilagoditev odmerka pri uporabi z rifabutinom (glejte poglavji 4.2 in 4.5). Zdravila Eviplera se ne sme sočasno uporabljati z dipivoksiladefoviratom (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba zdravila Eviplera in didanozina ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Ledvična okvara

Zdravila Eviplera se ne priporoča pri bolnikih z zmerno ali hudo ledvično okvaro ($\text{CrCl} < 50 \text{ ml/min}$). Pri bolnikih z zmerno ali hudo ledvično okvaro je treba interval odmerjanja emtricitabina in dizoproksiltenofovirata prilagoditi, česar pa s kombinirano tableto ni mogoče doseči (glejte poglavji 4.2 in 5.2). Sočasni uporabi zdravila Eviplera z nefrotoksičnimi zdravili ali uporabi kmalu za njimi se je treba izogibati (glejte poglavje 4.5). Če je sočasna uporaba zdravila Eviplera in nefrotoksičnega zdravila neizogibna, je treba tedensko nadzorovati ledvično funkcijo (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Pri bolnikih, zdravljenih z dizoproksiltenofoviratom, in z dejavniki tveganja za ledvično disfunkcijo so po uvedbi velikih odmerkov ali več nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID) poročali o primerih akutne ledvične odpovedi. Pri sočasnem jemanju zdravila Eviplera z NSAID je treba ustrezno nadzorovati ledvično funkcijo.

Pri klinični uporabi dizoproksiltenofovirata so poročali o ledvični odpovedi, ledvični okvari, zvišanem kreatininu, hipofosfatemiji in proksimalni tubulopatiji (vključno s Fanconijevim sindromom) (glejte poglavje 4.8).

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Eviplera se priporoča izračun CrCl pri vseh bolnikih in nadzor delovanja ledvic (CrCl in vrednost serumskega fosfata) po dveh do štirih tednih zdravljenja, po treh mesecih zdravljenja in zatem vsake tri do šest mesecev pri bolnikih brez dejavnikov tveganja za ledvice. Pri bolnikih s tveganjem za ledvično okvaro je treba delovanje ledvic nadzirati pogosteje.

Če je vrednost serumskega fosfata $< 1,5 \text{ mg/dl}$ ($0,48 \text{ mmol/l}$) ali se CrCl zmanjša na $< 50 \text{ ml/min}$ je pri vsakem bolniku, ki prejema zdravilo Eviplera, treba ponovno ovrednotiti ledvično funkcijo v roku enega tedna, vključno z merjenjem koncentracije glukoze in kalija v krvi ter glukoze v urinu (glejte poglavje 4.8, proksimalna tubulopatija). Ker je zdravilo Eviplera kombinirano zdravilo in intervala odmerjanja posameznih sestavin ni mogoče spreminjati, je treba zdravljenje z zdravilom Eviplera pri bolnikih s potrjenim zmanjšanjem CrCl na $< 50 \text{ ml/min}$ ali zmanjšanjem serumskega fosfata na $< 1,0 \text{ mg/dl}$ ($0,32 \text{ mmol/l}$) prekiniti. O prekinitvi zdravljenja z zdravilom Eviplera je treba razmisliti tudi v primeru progresivnega upada ledvične funkcije, če ni bil ugotovljen noben drug razlog. Kjer je indicirana prekinitve zdravljenja z eno ali več sestavinami zdravila Eviplera ali potrebna prilagoditev odmerka, so na voljo posamezni pripravki emtricitabina, rilpivirinijevega klorida in dizoproksiltenofovirata.

Učinki na kosti

V podštudiji z dvoenergijsko rentgensko absorpciometrijo (DXA) za obe študiji faze III (C209 in C215) so preučevali učinek rilpivirina v primerjavi s kontrolno skupino, celotno populacijo in z bolniki z osnovno shemo zdravljenja, glede na spremembe v mineralni gostoti kosti (*bone mineral density, BMD*) in vsebnost kostnih mineralov (*bone mineral content, BMC*) celega telesa v 48. in 96. tednu. Podštudije z DXA so pokazale, da so bila majhna, a statistično značilna zmanjšanja od začetne vrednosti BMD in BMC celega telesa podobna za rilpivirin in kontrolno skupino v 48. in 96. tednu. Razlike v spremembi od začetne vrednosti BMD ali BMC za rilpivirin v primerjavi s kontrolno skupino, splošno populacijo ali bolniki z osnovno shemo zdravljenja, vključno z dizoproksiltenofoviratom, ni bilo.

Anomalije na kosteh, kot je osteomalacija, ki se lahko kaže kot vztrajna kostna bolečina ali njeno poslabšanje in ki lahko redko prispeva k zlomom, so lahko povezane s proksimalno renalno tubulopatijo, ki jo povzroča dizoproksiltenofovirat (glejte poglavje 4.8).

Dizoproksiltenofovirat lahko povzroči tudi zmanjšanje mineralne gostote kosti (MGK). V 144 tednov trajajoči kontrolirani klinični študiji, v kateri sta bila primerjana dizoproksiltenofovirat in stavudin v kombinaciji z lamivudinom in efavirenzom pri bolnikih, ki še niso bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili, so pri obeh zdravljenih skupinah opazili manjše zmanjšanje BMD kolka in hrbtenice. Zmanjšanje mineralne gostote kosti hrbtenice in spremembe kostnih biomarkerjev od začetne vrednosti so bile v 144 tednih pomembno večje v skupini, ki se je zdravila z dizoproksiltenofoviratom. Zmanjšanje BMD v kolku je bilo do 96 tednov pomembno večje v tej skupini. Vendar pa v 144 tednih te študije ni bilo povečanega tveganja za zlome ali znakov klinično pomembnih anomalij na kosteh.

V drugih študijah (prospektivne in presečne) so najbolj izrazito zmanjšanje MGK opazili pri bolnikih, zdravljenih z dizoproksiltenofoviratom kot del režima, ki je vseboval okrepljenega zaviralca proteaze (PI, protease inhibitor). Na splošno je treba ob upoštevanju anomalij na kosteh, povezanih z dizoproksiltenofoviratom, in omejenih dolgoročnih podatkov o vplivu dizoproksiltenofovira na zdravje kosti in tveganje za zlom pri bolnikih z osteoporozo, pri katerih je tveganje za zlome veliko, razmisliti o alternativnih režimih zdravljenja.

Pri sumu na pojav anomalij na kosteh ali njihovem odkritju je potrebno ustrezno posvetovanje.

Bolniki, hkrati okuženi z virusom HIV in virusom hepatitisa B ali C

Pri bolnikih s kroničnim hepatitisom B ali C, ki se zdravijo s protiretrovirusno terapijo, obstaja povečano tveganje za hude in potencialno usodne neželene učinke v delovanju jeter.

Za optimalno zdravljenje okužbe z virusom HIV pri bolnikih, ki so hkrati okuženi s HBV, naj zdravniki upoštevajo trenutno veljavne smernice za zdravljenje HIV.

V primeru spremljajoče protivirusne terapije hepatitisa B ali C upoštevajte tudi ustrezne povzetke glavnih značilnosti teh zdravil.

Varnost in učinkovitost zdravila Eviplera nista bili ugotavljeni pri zdravljenju kronične okužbe z virusom HBV. Emtricitabin in tenofovir sta v študijah farmakodinamike posamično in v kombinaciji pokazala aktivnost proti virusu HBV (glejte poglavje 5.1).

Prekinitev zdravljenja z zdravilom Eviplera pri bolnikih s hkratno HIV in HBV okužbo je lahko povezana s hudimi akutnimi poslabšanji hepatitisa. Bolnike s hkratno HIV in HBV okužbo, ki prekinajo zdravljenje z zdravilom Eviplera, je potrebno pozorneje opazovati in opravljati potrebne klinične in laboratorijske teste še vsaj nekaj mesecev po prenehanju zdravljenja. Če je ustrezno, se lahko ponovno uvede zdravljenje hepatitisa B. Pri bolnikih z napredovalo boleznijo jeter ali cirozo prekinitev zdravljenja ni priporočljiva, saj poslabšanja hepatitisa po zdravljenju lahko povzročijo jetrno dekompenzacijo.

Bolezni jeter

Varnost in učinkovitost zdravila Eviplera nista bili ugotavljeni pri bolnikih s pomembnejšimi spremljevalnimi jetrnimi motnjami. Farmakokinetičnih lastnosti emtricitabina niso proučevali pri bolnikih z jetrno okvaro. Jetrni encimi emtricitabina ne presnavljajo v večji meri, zato je učinek na okvaro jeter verjetno omejen. Prilagoditev odmerka za rilpivirinijev klorid ni potrebna pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro (stopnje A ali B po CPT). Rilpivirinijevega klorida niso proučevali pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (stopnje C po CPT). Farmakokinetične lastnosti tenofovira so proučevali pri bolnikih z jetrno okvaro in ugotovili, da pri teh bolnikih prilagoditev odmerka ni potrebna.

Ni verjetno, da bi bilo pri bolnikih z blago ali zmerno jetrno okvaro potrebno odmerik zdravila Eviplera prilagoditi (glejte poglavji 4.2 in 5.2). Zdravilo Eviplera je treba pri bolnikih z zmerno jetrno okvaro (stopnje B po CPT) uporabljati previdno, pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (stopnje C po CPT) pa se ne priporoča.

Bolniki z že obstoječo jetrno disfunkcijo, vključno s kroničnim aktivnim hepatitisom, imajo v času kombinirane protiretrovirusne terapije (*combination antiretroviral therapy*, CART) več anomalij jetrne funkcije in jih je treba nadzirati v skladu s standardno prakso. Če pri teh bolnikih pride do znakov poslabšanja jetrne bolezni, je treba razmisliti o začasni ali trajni prekinitvi zdravljenja.

Hude kožne reakcije

Iz izkušenj v obdobju trženja zdravila Eviplera so poročali o primerih hudih kožnih reakcij in sistemskih simptomov, ki med drugim vključujejo izpuščaje, ki jih spremljajo zvišana telesna temperatura, mehurji, konjunktivitis, angioedem, zvišani rezultati testov jetrne funkcije in/ali eozinofilija. Ti simptomi so po prekinitvi jemanja zdravila Eviplera izzveneli. Takoj po pojavu resnih kožnih in/ali sluzničnih reakcij je treba zdravljenje z zdravilom Eviplera prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje.

Telesna masa in presnovni parametri

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. Takšne spremembe so deloma lahko povezane z obvladanjem bolezni in načinom življenja. Pri lipidih v nekaterih primerih obstajajo dokazi, da gre za učinek zdravljenja, medtem ko za povečanje telesne mase ni močnih dokazov, ki bi ga povezovali s katerim koli določenim zdravljenjem. Za nadzor lipidov in glukoze v krvi je treba upoštevati veljavne smernice za zdravljenje okužbe z virusom HIV. Motnje lipidov je treba obravnavati klinično ustrezno.

Mitohondrijska disfunkcija po izpostavljenosti *in utero*

Nukleozidni in nukleotidni analogi lahko v različnih stopnjah vplivajo na mitohondrijsko funkcijo, kar je najbolj izrazito pri stavudinu, didanozinu in zidovudinu. Obstajajo poročila o mitohondrijski disfunkciji pri HIV-negativnih dojenčkih, ki so bili *in utero* in/ali postnatalno izpostavljeni nukleozidnim analogom; ta so pretežno zadevala zdravljenje z režimi, ki vsebujejo zidovudin. Glavni opisani neželeni učinki so hematološke motnje (anemija, nevtropenija) in presnovne motnje (hiperlaktatemija, hiperlipazemija). Ti učinki so bili pogosto prehodni. Redko so poročali o nekaterih primerih nevroloških motenj, ki nastopijo kasneje (hipertonija, konvulzije, nenormalno obnašanje). Trenutno ni znano, ali so takšne nevrološke motnje prehodne ali trajne. Te ugotovitve je treba upoštevati pri vseh otrocih, ki so bili *in utero* izpostavljeni nukleozidnim in nukleotidnim analogom, pri katerih se pojavijo resne klinične ugotovitve neznanega vzroka, še zlasti nevrološke. Te ugotovitve ne vplivajo na trenutna nacionalna priporočila o uporabi protiretrovirusnega zdravljenja pri nosečnicah za preprečitev vertikalnega prenosa okužbe z virusom HIV.

Sindrom imunske reaktivacije

Pri s HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo lahko ob uvedbi CART nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične patogene in povzroči resna klinična stanja ali poslabšanje simptomov. Take reakcije so navadno opazili v prvih nekaj tednih ali mesecih po uvedbi CART. Ustrezni primeri so citomegalovirusni retinitis, generalizirane in/ali žariščne okužbe z mikobakterijami in s *Pneumocystis jirovecii* povzročena pljučnica. Kakršnekoli vnetne simptome je treba obravnavati in uvesti zdravljenje, kadar je potrebno.

Poročajo, da se med imunsko reaktivacijo lahko pojavijo tudi avtoimunske bolezni (kot sta Gravesova bolezen in avtoimunski hepatitis); čas do njihovega nastanka je spremenljiv, zato se lahko pojavijo tudi več mesecev po začetku zdravljenja.

Osteonekroza

Čeprav je vzrokov verjetno več (vključno z uporabo kortikosteroidov, uživanjem alkohola, hudo imunosupresijo, višjim indeksom telesne mase), so o primerih osteonekroze poročali zlasti pri bolnikih z napredovalo boleznijo HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo CART ali obojim. Bolnikom je treba

svetovati, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se jim pojavijo bolečine v sklepih, togost sklepov ali težave z gibljivostjo.

Starostniki

Zdravila Eviplera niso proučevali pri bolnikih, starejših od 65 let. Verjetnost, da je ledvična funkcija pri bolnikih starostnikov zmanjšana, je večja, zato je pri zdravljenju bolnikov starostnikov z zdravilom Eviplera potrebna previdnost (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Nosečnost

Med nosečnostjo so pri jemanju 25 mg rilpivirina enkrat dnevno opazili nižje izpostavljenosti rilpivirinu. V študijah faze III (C209 in C215) je bila nižja izpostavljenost rilpivirinu, podobna kot je bila opažena med nosečnostjo, povezana s povečanim tveganjem za virološki neuspeh, zato je treba skrbno spremljati virusno obremenitev (glejte poglavja 4.6, 5.1 in 5.2). Druga možnost je, da se razmisli o prehodu na drug protiretrovirusni režim.

Pomožne snovi

Zdravilo Eviplera vsebuje laktozo monohidrat. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Zdravilo Eviplera vsebuje barvilo sončno rumeno FCF (E110), ki lahko povzroči alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravilo Eviplera vsebuje emtricitabin, rilpivirinijev klorid in dizoproksiltenofovirat zato se pri uporabi zdravila Eviplera lahko pojavijo katerekoli interakcije, ki so jih opazili pri uporabi teh posameznih učinkovin. Študije medsebojnega delovanja s temi učinkovinami so izvedli le pri odraslih.

Rilpivirin presnavlja predvsem CYP3A. Zato lahko zdravila, ki inducirajo ali zavirajo CYP3A, vplivajo na očistek rilpivirina (glejte poglavje 5.2).

Sočasna uporaba z drugimi zdravili je kontraindicirana

Opazili so, da sočasna uporaba zdravila Eviplera in zdravil, ki inducirajo CYP3A, povzroči zmanjšanje koncentracij rilpivirina v plazmi, kar lahko zmanjša terapevtski učinek zdravila Eviplera (glejte poglavje 4.3).

Opazili so, da sočasna uporaba zdravila Eviplera z zaviralci protonske črpalke povzroči zmanjšane koncentracije rilpivirina v plazmi (zaradi povečanja vrednosti pH v želodcu) kar lahko vodi do zmanjšanja terapevtskega učinka zdravila Eviplera (glejte poglavje 4.3).

Sočasna uporaba z drugimi zdravili ni priporočljiva

Zdravila Eviplera ne sme sočasno uporabljati z drugimi zdravili, ki vsebujejo emtricitabin, dizoproksiltenofovirat ali tenofoviralfenamidijev fumarat. Zdravila Eviplera se ne sme dajati skupaj z rilpivirinijevim kloridom, razen če je to potrebno za prilagoditev odmerka pri uporabi z rifabutinom (glejte poglavje 4.2).

Zaradi podobnosti z emtricitabinom se zdravilo Eviplera ne sme uporabljati sočasno z drugimi analogi citidina, kot je lamivudin (glejte poglavje 4.4). Zdravila Eviplera se ne sme sočasno uporabljati z dipivoksiladefoviratom.

Didanozin

Sočasna uporaba zdravila Eviplera in didanozina ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4 in preglednico 1).

Zdravila, ki se izločajo preko ledvic

Ker se emtricitabin in tenofovir izločata predvsem preko ledvic, sočasna uporaba zdravila Eviplera in zdravil, ki zmanjšujejo delovanje ledvic ali tekmujejo za aktivno tubularno sekrecijo (npr. cidofovir), lahko poveča serumske koncentracije emtricitabina, tenofovira in/ali sočasno uporabljenih zdravil.

Sočasni uporabi zdravila Eviplera z nefrotoksičnimi zdravili ali uporabi kmalu za njimi se je treba izogibati. Nekateri primeri vključujejo aminoglikozide, amfotericin B, foskarnet, ganciklovir, pentamidin, vankomicin, cidofovir ali interlevkin-2 (imenovan tudi aldeslevkin), vendar pa niso omejeni nanje.

Drugi NNRTI

Sočasna uporaba zdravila Eviplera z drugimi NNRTI-ji se ne priporoča.

Sočasna uporaba, pri kateri je potrebna pazljivost

Zaviralci encima citokrom P450

Opazili so, da sočasna uporaba zdravila Eviplera z zdravili, ki zavirajo aktivnost encima CYP3A, povzroči povečane koncentracije rilpivirina v plazmi.

Zdravila, ki podaljšujejo QT

Zdravilo Eviplera je treba uporabljati previdno, če se uporablja sočasno z zdravili z znanim tveganjem za Torsade de Pointes. Podatki o možnem farmakodinamičnem medsebojnem delovanju med rilpivirinom in zdravili, ki podaljšujejo interval QTc na elektrokardiogramu, je malo. V študiji pri zdravih osebah se je pokazalo, da odmerki rilpivirina, višji od terapevtskih (75 mg enkrat dnevno in 300 mg enkrat dnevno), podaljšujejo interval QTc na EKG-ju (glejte poglavje 5.1).

Substrati P-glikoproteina

Rilpivirin *in vitro* zavira P-glikoprotein (P-gp) (IC_{50} je 9,2 μ M). V klinični študiji rilpivirin ni pomembno vplival na farmakokinetiko digoksina. Vendar pa ni mogoče povsem izključiti, da lahko rilpivirin zviša izpostavljenost drugim zdravilom, ki jih prenaša P-gp in so bolj občutljiva na zaviranje črevesnega P-gp (npr. dabigatran eteksilat).

Rilpivirin je *in vitro* zaviralec prenašalca MATE-2K z $IC_{50} < 2,7$ nM. Klinična implikacija tega izsledka trenutno ni znana.

Druge interakcije

Interakcije med zdravilom Eviplera ali njegovo(-imi) posamično(-imi) učinkovino(-ami) sočasno uporabljenimi zdravili so navedene v preglednici 1 spodaj (povečanje je označeno z znakom “↑”, zmanjšanje z “↓” in brez spremembe z “↔”).

Preglednica 1: Interakcije med zdravilom Eviplera ali njegovo(-imi) posamično(-imi) učinkovino(-ami) in drugimi zdravili

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C_{max} , C_{min}	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Eviplera
ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE INFEKCIJ		
Protiretrovirusne učinkovine		
Nukleozidni ali nukleotidni zaviralci reverzne transkriptaze (NRTI/N[t]RTI)		
didanozin/emtricitabin	Interakcij niso preučevali.	Sočasna uporaba zdravila Eviplera in didanozina se ne priporoča (glejte poglavje 4.4).
didanozin(400 mg enkrat dnevno)/rilpivirin ¹	<p>didanozin: AUC: ↑ 12 % C_{min}: ni bilo ovrednoteno C_{max}: ↔</p> <p>rilpivirin: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p>	<p>Povečana sistemska izpostavljenost didanozinu lahko poveča neželene učinke, povezane z didanozinom. Redko so poročali o pankreatitisu in laktacidozi, ki sta bila včasih smrtna. Sočasna uporaba dizoprosiltenofovirata in didanozina povzroča povečanje sistemske izpostavljenosti didanozinu za 40–60 %.</p>
dinadozin/dizoprosiltenofovirat	Sočasna uporaba dizoprosiltenofovirata in didanozina povzroča povečanje sistemske izpostavljenosti didanozinu za 40–60 %.	<p>Sočasna uporaba dizoprosiltenofovirata in didanozina v odmerku 400 mg dnevno je bila povezana s pomembnim zmanjšanjem števila celic CD4+, morda zaradi znotrajceličnih interakcij, ki so povečale količino fosforiliranega (to je aktivnega) didanozina. Sočasna uporaba zmanjšane odmerka didanozina (250 mg) in zdravljenje z dizoprosiltenofoviratom je bilo v več preizkušeni kombinacijah za zdravljenje okužbe z virusom HIV-1 povezano s poročili o visoki stopnji virusne neodzivnosti.</p>

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C_{max} , C_{min}	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Eviplera
Zaviralci proteaze (PI) – okrepljeni (s sočasnim dajanjem nizkih odmerkov ritonavira)		
atazanavir/ritonavir/emtricitabin	Interakcij niso preučevali.	Sočasna uporaba zdravila Eviplera z zaviralci proteaze, okrepljenimi z ritonavirjem, povzroči povečanje koncentracij rilpivirina v plazmi (zaviranje encimov CYP3A). Prilagoditev odmerka ni potrebna.
atazanavir/ritonavir/rilpivirin	Interakcij niso preučevali.	
atazanavir (300 mg enkrat dnevno)/ritonavir (100 mg enkrat dnevno)/dizoproksiltenofovirat (245 mg enkrat dnevno)	atazanavir: AUC: ↓ 25 % C_{max} : ↓ 28 % C_{min} : ↓ 26 % tenofovir: AUC: ↑ 37 % C_{max} : ↑ 34 % C_{min} : ↑ 29 %	
darunavir/ritonavir/emtricitabin	Interakcij niso preučevali.	
darunavir (800 mg enkrat dnevno)/ritonavir (100 mg enkrat dnevno)/rilpivirin ¹	darunavir: AUC: ↔ C_{min} : ↓ 11 % C_{max} : ↔ rilpivirin: AUC: ↑ 130 % C_{min} : ↑ 178 % C_{max} : ↑ 79 %	
darunavir (300 mg enkrat dnevno)/ritonavir (100 mg enkrat dnevno)/dizoproksiltenofovirat (245 mg enkrat dnevno)	darunavir: AUC: ↔ C_{min} : ↔ tenofovir: AUC: ↑ 22 % C_{min} : ↑ 37 %	
lopinavir/ritonavir/emtricitabin	Interakcij niso preučevali.	
lopinavir (400 mg dvakrat dnevno)/ritonavir (100 mg dvakrat dnevno)/rilpivirin ¹ (mehka kapsula)	lopinavir: AUC: ↔ C_{min} : ↓ 11 % C_{max} : ↔ rilpivirin: AUC: ↑ 52 % C_{min} : ↑ 74 % C_{max} : ↑ 29 %	
lopinavir (400 mg dvakrat dnevno)/ritonavir (100 mg dvakrat dnevno)/dizoproksiltenofovirat (245 mg enkrat dnevno)	lopinavir/ritonavir: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ tenofovir: AUC: ↑ 32 % C_{max} : ↔ C_{min} : ↑ 51 %	

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C_{max} , C_{min}	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Eviplera	
Antagonisti CCR5			
maravirok/emtricitabin	Interakcij niso preučevali.	Klinično pomembnih interakcij zdravil se ne pričakuje.	
maravirok/rilpivirin	Interakcij niso preučevali.		
maravirok (300 mg dvakrat dnevno)/dizoproksiltenofovirat (245 mg enkrat dnevno)	AUC: ↔ C_{max} : ↔ Koncentracij tenofovira niso merili, učinkov se ne pričakuje.		Prilagoditev odmerka ni potrebna.
Zaviralci integraze, ki zavirajo vstavljanje DNK virusa HIV			
raltegravir/emtricitabin	Interakcij niso preučevali.	Klinično pomembnih interakcij zdravil se ne pričakuje.	
raltegravir/rilpivirin	raltegravir: AUC: ↑ 9 % C_{min} : ↑ 27 % C_{max} : ↑ 10 % rilpivirin: AUC: ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔		Prilagoditev odmerka ni potrebna.
raltegravir (400 mg dvakrat dnevno)/dizoproksiltenofovirat	raltegravir: AUC: ↑ 49 % C_{12h} : ↑ 3 % C_{max} : ↑ 64 % (mehanizem interakcij ni znan) tenofovir: AUC: ↓ 10 % C_{12h} : ↓ 13 % C_{max} : ↓ 23 %		

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C_{max} , C_{min}	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Eviplera
Druga protiretrovirusna zdravila		
ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg enkrat dnevno)/emtricitabin/rilpivirin/dizoproksiltenofovirat (200 mg/25 mg/245 mg enkrat dnevno)	<p>ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007⁴: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>rilpivirin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>tenofovir: AUC: ↑ 40 % C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91 %</p>	Prilagoditev odmerka se ne priporoča. Večja izpostavljenost tenofovirju lahko potencira neželene reakcije, ki so povezane z dizoproksiltenofoviratom, vključujoč ledvične motnje. Delovanje ledvic je treba natančno spremljati (glejte poglavje 4.4).
sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg enkrat dnevno)/emtricitabin/rilpivirin/dizoproksiltenofovirat (200 mg/25 mg/245 mg enkrat dnevno)	<p>sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007⁴: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>rilpivirin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>tenofovir: AUC: ↑ 40 % C_{max}: ↑ 44 % C_{min}: ↑ 84 %</p>	Prilagoditev odmerka se ne priporoča. Večja izpostavljenost tenofovirju lahko potencira neželene reakcije, ki so povezane z dizoproksiltenofoviratom, vključujoč ledvične motnje. Delovanje ledvic je treba natančno spremljati (glejte poglavje 4.4).

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C_{max} , C_{min}	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Eviplera
sofosbuvir/velpatasvir/ voksilaprevir (400 mg/100 mg/ 100 mg + 100 mg enkrat dnevno) ⁵ / rilpivirin/emtricitabin (25 mg/200 mg enkrat dnevno) ⁶	<p>Interakcij z zdravilom Eviplera niso preučevali.</p> <p><i>Pričakovano:</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>voksilaprevir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>rilpivirin: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>tenofovir: AUC: ↑ C_{max}: ↑ C_{min}: ↑</p>	Prilagoditev odmerka se ne priporoča. Večja izpostavljenost tenofovirju lahko potencira neželene reakcije, ki so povezane z dizoproksiltenofoviratom, vključujoč ledvične motnje. Delovanje ledvic je treba natančno spremljati (glejte poglavje 4.4).

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C_{max} , C_{min}	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Eviplera
sofosbuvir/emtricitabin	Interakcij niso preučevali.	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
sofosbuvir (400 mg enkrat dnevno)/rilpivirin (25 mg enkrat dnevno)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max} : ↑ 21 % GS-331007 ⁴ : AUC: ↔ C_{max} : ↔ rilpivirin: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔	
sofosbuvir/dizoproksiltenofovirat	Interakcij niso preučevali.	
ribavirin/dizoproksiltenofovirat	ribavirin: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ni bilo ovrednoteno	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
Protivirusna zdravila proti virusom iz družine herpes		
famciklovir/emtricitabin	famciklovir: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ni bilo ovrednoteno emtricitabin: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ni bilo ovrednoteno	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
Antimikotiki		
ketokonazol/emtricitabin	Interakcij niso preučevali.	Sočasna uporaba zdravila Eviplera z azolnimi antimikotiki lahko povzroči povečanje koncentracij rilpivirina v plazmi (zaviranje encimov CYP3A). Pri odmerku 25 mg rilpivirina odmerka ni treba prilagajati.
ketokonazol (400 mg enkrat dnevno)/rilpivirin ¹	ketokonazol: AUC: ↓ 24 % C_{min} : ↓ 66 % C_{max} : ↔ rilpivirin: AUC: ↑ 49 % C_{min} : ↑ 76 % C_{max} : ↑ 30 %	
flukonazol ² itrakonazol ² posakonazol ² vorikonazol ²		
ketokonazol/dizoproksiltenofovirat	Interakcij niso preučevali.	

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C_{max} , C_{min}	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Eviplera
Zdravila za zdravljenje okužb z mikobakterijami		
rifabutin/emtricitabin rifabutin (300 mg enkrat dnevno)/rilpivirin ³ rifabutin (300 mg enkrat dnevno)/rilpivirin (25 mg enkrat dnevno) rifabutin (300 mg enkrat dnevno)/rilpivirin (50 mg enkrat dnevno)	Interakcij niso preučevali. rifabutin: AUC: ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔ 25-O-dezacetil-rifabutin: AUC: ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔ rilpivirin: AUC: ↓ 42 % C_{min} : ↓ 48 % C_{max} : ↓ 31 % rilpivirin: AUC: ↑ 16 %* C_{min} : ↔* C_{max} : ↑ 43 %* *v primerjavi s 25 mg enkrat dnevno samo rilpivirina	Verjetno je, da bo sočasna uporaba povzročila pomembno zmanjšanje koncentracij rilpivirina v plazmi (indukcija encimov CYP3A). Pri sočasnem dajanju zdravila Eviplera z rifabutinom se priporoča dodatna 25 mg tableta rilpivirina na dan, ki naj se jemlje sočasno z zdravilom Eviplera ves čas trajanja sočasne uporabe rifabutina.
rifabutin/dizoproksiltenofovirat	Interakcij niso preučevali.	
rifampicin/emtricitabin rifampicin (600 mg enkrat dnevno)/rilpivirin ¹	Interakcij niso preučevali. rifampicin: AUC: ↔ C_{min} : ni bilo ovrednoteno C_{max} : ↔ 25-dezacetil-rifampicin: AUC: ↓ 9 % C_{min} : ni bilo ovrednoteno C_{max} : ↔ rilpivirin: AUC: ↓ 80 % C_{min} : ↓ 89 % C_{max} : ↓ 69 %	Zdravila Eviplera se ne sme uporabljati v kombinaciji z rifampicinom, saj je verjetno, da bo sočasna uporaba povzročila pomembno zmanjšanje koncentracij rilpivirina v plazmi (indukcija encimov CYP3A). To lahko povzroči izgubo terapevtskega učinka zdravila Eviplera (glejte poglavje 4.3).
rifampicin (600 mg enkrat dnevno)/dizoproksiltenofovirat (245 mg enkrat dnevno)	rifampicin: AUC: ↔ C_{max} : ↔ tenofovir: AUC: ↔ C_{max} : ↔	

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C_{max} , C_{min}	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Eviplera
rifapentin ²	Interakcij z drugimi sestavinami zdravila Eviplera niso preučevali.	Zdravila Eviplera se ne sme uporabljati v kombinaciji z rifapentinom, saj je verjetno, da bo sočasna uporaba povzročila pomembno zmanjšanje koncentracij rilpivirina v plazmi (indukcija encimov CYP3A). To lahko povzroči izgubo terapevtskega učinka zdravila Eviplera (glejte poglavje 4.3).
Makrolidni antibiotiki		
klaritromicin eritromicin	Interakcij z drugimi sestavinami zdravila Eviplera niso preučevali.	Kombinacija zdravila Eviplera s temi makrolidnimi antibiotiki lahko povzroči povečanje koncentracij rilpivirina v plazmi (zaviranje encimov CYP3A) Kjer je možno, je treba razmisliti o alternativnih zdravilih, kot je azitromicin.
ANTIKONVULZANTI		
karbamazepin okskarbazepin fenobarbital fenitoin	Interakcij z drugimi sestavinami zdravila Eviplera niso preučevali.	Zdravila Eviplera se ne sme uporabljati v kombinaciji s temi antikonvulzanti, saj lahko sočasna uporaba povzroči pomembno zmanjšanje koncentracij rilpivirina v plazmi (indukcija encimov CYP3A). To lahko povzroči izgubo terapevtskega učinka zdravila Eviplera (glejte poglavje 4.3).
GLUKOKORTIKOIDI		
deksametazon (sistemski, razen v obliki enkratnega odmerka)	Interakcij z drugimi sestavinami zdravila Eviplera niso preučevali.	Zdravila Eviplera se ne sme uporabljati v kombinaciji s sistemskim deksametazonom (razen v obliki enkratnega odmerka), saj lahko sočasna uporaba povzroči pomembno, od odmerka odvisno zmanjšanje koncentracij rilpivirina v plazmi (indukcija encimov CYP3A). To lahko povzroči izgubo terapevtskega učinka zdravila Eviplera (glejte poglavje 4.3). Razmisliti je treba o alternativah, zlasti za dolgoročno uporabo.

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C_{max} , C_{min}	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Eviplera
ZAVIRALCI PROTONSKE ČRPALKE		
omeprazol/emtricitabin	Interakcij niso preučevali.	Zdravila Eviplera se ne sme uporabljati v kombinaciji z zaviralci protonske črpalke, saj je verjetno, da bo sočasna uporaba povzročila pomembno zmanjšanje koncentracij rilpivirina v plazmi (zmanjšana absorpcija, povečanje pH vrednosti v želodcu). To lahko povzroči izgubo terapevtskega učinka zdravila Eviplera (glejte poglavje 4.3).
omeprazol (20 mg enkrat dnevno)/rilpivirin ¹	omeprazol: AUC: ↓ 14 % C_{min} : ni bilo ovrednoteno C_{max} : ↓ 14 %	
lansoprazol ² rabeprazol ² rantonprazol ² esomeprazol ²	rilpivirin: AUC: ↓ 40 % C_{min} : ↓ 33 % C_{max} : ↓ 40 %	
omeprazol/dizoproksiltenofovirat	Interakcij niso preučevali.	
ANTAGONISTI RECEPTORJEV H₂		
famotidin/emtricitabin	Interakcij niso preučevali.	Kombinacijo zdravila Eviplera in antagonistov receptorjev H ₂ je treba uporabljati previdno, saj lahko sočasna uporaba povzroči pomembno zmanjšanje koncentracij rilpivirina v plazmi (zmanjšana absorpcija, povečanje pH vrednosti v želodcu). Uporabljajte samo receptorje H ₂ , ki jih je mogoče odmerjati enkrat dnevno. Pri jemanju antagonistov receptorjev H ₂ je treba upoštevati dosleden načrt odmerjanja vsaj 12 ur pred uporabo zdravila Eviplera ali vsaj 4 ure po njej.
famotidin (40 mg enkratni odmerek, vzet 12 ur pred rilpivirinom)/ rilpivirin ¹	rilpivirin: AUC: ↓ 9 % C_{min} : ni bilo ovrednoteno C_{max} : ↔	
cimetidin ² nizatidin ² ranitidin ²		
famotidin (40 mg enkratni odmerek, vzet 2 uri pred rilpivirinom)/rilpivirin ¹	rilpivirin: AUC: ↓ 76 % C_{min} : ni bilo ovrednoteno C_{max} : ↓ 85 %	
famotidin (40 mg enkratni odmerek, vzet 4 ure po rilpivirinu)/rilpivirin ¹	rilpivirin: AUC: ↑ 13 % C_{min} : ni bilo ovrednoteno C_{max} : ↑ 21 %	
famotidin/dizoproksiltenofovirat	Interakcij niso preučevali.	
ANTACIDI		
antacidi (npr. aluminijev ali magnezijev hidroksid, kalcijev karbonat)	Interakcij z drugimi sestavinami zdravila Eviplera niso preučevali.	Kombinacijo zdravila Eviplera in antiacidov je treba uporabljati previdno, saj lahko sočasna uporaba povzroči pomembno zmanjšanje koncentracij rilpivirina v plazmi (zmanjšana absorpcija, povečanje pH vrednosti v želodcu). Antacide je treba dati bodisi vsaj 2 uri pred uporabo zdravila Eviplera ali vsaj 4 ure po njej.

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C_{max} , C_{min}	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Eviplera
<i>NARKOTIČNI ANALGETIKI</i>		
metadon/emtricitabin	Interakcij niso preučevali.	Pri uvedbi sočasnega dajanja metadona z zdravilom Eviplera odmerka ni treba prilagajati. Vendar pa se priporoča klinično spremljanje, saj je morda pri nekaterih bolnikih treba prilagoditi vzdrževalno zdravljenje z metadonom.
metadon (60–100 mg enkrat dnevno, individualiziran odmerek)/rilpivirin	R(-) metadon: AUC: ↓ 16 % C_{min} : ↓ 22 % C_{max} : ↓ 14 % rilpivirin: AUC: ↔* C_{min} : ↔* C_{max} : ↔* *na podlagi zgodovinskih kontrol	
metadon/dizoprosiltenofovirat	metadon: AUC: ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔ tenofovir: AUC: ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔	
<i>ANALGETIKI</i>		
paracetamol/emtricitabin	Interakcij niso preučevali.	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
paracetamol (enkratni odmerek 500 mg)/rilpivirin ¹	paracetamol: AUC: ↔ C_{min} : ni bilo ovrednoteno C_{max} : ↔ rilpivirin: AUC: ↔ C_{min} : ↑ 26 % C_{max} : ↔	
paracetamol/dizoprosiltenofovirat	Interakcij niso preučevali.	

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C_{max} , C_{min}	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Eviplera
PERORALNI KONTRACEPTIVI		
etinilestradiol/noretindron/ emtricitabin	Interakcij niso preučevali.	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
etinilestradiol (0,035 mg enkrat dnevno)/rilpivirin	etinilestradiol: AUC: ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↑ 17 %	
noretindron (1 mg enkrat dnevno)/rilpivirin	noretindron: AUC: ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔ rilpivirin: AUC: ↔* C_{min} : ↔* C_{max} : ↔* *na podlagi zgodovinskih kontrol	
etinilestradiol/noretindron/ dizoprosiltenofovirat	etinilestradiol: AUC: ↔ C_{max} : ↔ tenofovir: AUC: ↔ C_{max} : ↔	
norgestimat/etinilestradiol/dizoprosiltenofovirat	norgestimat: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ni bilo ovrednoteno etinilestradiol: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
ANTIARITMIKI		
digoksin/emtricitabin	Interakcij niso preučevali.	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
digoksin/rilpivirin	digoksin: AUC: ↔ C_{min} : ni bilo ovrednoteno C_{max} : ↔	
digoksin/dizoprosiltenofovirat	Interakcij niso preučevali.	
ANTIKOAGULANTI		
dabigatran eteksilat	Interakcij z drugimi sestavinami zdravila Eviplera niso preučevali.	Tveganja za povečanje koncentracij dabigatrana v plazmi ni mogoče izključiti (zaviranje črevesnega P-gp). Kombinacijo zdravila Eviplera in dabigatran eteksilata je treba uporabljati previdno.

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C_{max} , C_{min}	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Eviplera
IMUNOSUPRESIVI		
takrolimus/dizoprosiltenofovirat/emtricitabin	takrolimus: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ni bilo ovrednoteno emtricitabin: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ni bilo ovrednoteno tenofovir: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ni bilo ovrednoteno	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
ANTIDIABETIKI		
metformin/emtricitabin	Interakcij niso preučevali.	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
metformin (enkratni odmerek 850 mg)/rilpivirin	metformin: AUC: ↔ C_{min} : ni bilo ovrednoteno C_{max} : ↔	
metformin/dizoprosiltenofovirat	Interakcij niso preučevali.	
ZDRAVILA RASTLINSKEGA IZVORA		
šentjanževka (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interakcij z drugimi sestavinami zdravila Eviplera niso preučevali.	Zdravila Eviplera ni dovoljeno uporabljati v kombinaciji z zdravili, ki vsebujejo šentjanževko, saj lahko sočasna uporaba povzroči pomembno zmanjšanje koncentracij rilpivirina v plazmi. To lahko povzroči izgubo terapevtskega učinka zdravila Eviplera (glejte poglavje 4.3).
ZAVIRALCI REDUKTAZE HMG CoA		
atorvastatin/emtricitabin	Interakcij niso preučevali.	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
atorvastatin (40 mg enkrat dnevno)/rilpivirin ¹	atorvastatin: AUC: ↔ C_{min} : ↓ 15 % C_{max} : ↑ 35 % rilpivirin: AUC: ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↓ 9 %	
atorvastatin/dizoprosiltenofovirat	Interakcij niso preučevali.	

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C_{max} , C_{min}	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Eviplera
ZAVIRALCI FOSFODIESTERAZE TIPA 5 (PDE5)		
sildenafil/emtricitabin	Interakcij niso preučevali.	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
sildenafil (enkratni odmerek 50 mg)/rilpivirin ¹	sildenafil: AUC: ↔ C_{min} : ni bilo ovrednoteno C_{max} : ↔	
vardenafil ² tadalafil ²	rilpivirin: AUC: ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔	
sildenafil/dizoproksiltenofovirat	Interakcij niso preučevali.	

- 1 To študijo interakcij so opravili z višjim odmerkom od priporočenega za rilpivirinijev klorid za ocenitev največjega učinka na sočasno dano zdravilo. Priporočilo za odmerjanje velja za priporočen odmerek rilpivirina 25 mg enkrat dnevno.
- 2 To so zdravila znotraj razreda, kjer je mogoče predvideti podobne interakcije.
- 3 To študijo interakcij so opravili z višjim odmerkom od priporočenega za rilpivirinijev klorid za ocenitev največjega učinka na sočasno dano zdravilo.
- 4 Prevladujoči presnovek sofosbuvirja v obtoku.
- 5 Študijo so izvedli z dodatnim voksilaprevirjem 100 mg za doseganje izpostavljenosti voksilaprevirju, ki se pričakuje pri bolnikih z okužbo z virusom hepatitisa C (HCV).
- 6 Študijo so izvedli s tabletami s fiksno kombinacijo emtricitabina/rilpivirina/tenofovirafenamida.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/uporaba kontracepcije pri moških in ženskah

Pri uporabi zdravila Eviplera je treba uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Nosečnost

Ni zadostnih in dobro nadzorovanih študij zdravila Eviplera ali njegovih sestavin pri nosečnicah. Manjše število podatkov o uporabi rilpivirina pri nosečnicah (med 300 in 1000 izpostavljenih nosečnosti) ne kaže na njegovo malformacijsko ali fetoneonatalno toksičnost (glejte poglavja 4.4, 5.1 in 5.2). Med nosečnostjo so opazili nižje izpostavljenosti rilpivirinu, zato je treba skrbno spremljati virusno obremenitev. Večje število podatkov pri nosečnicah (več kot 1000 izidov nosečnosti) je pokazalo, da uporaba emtricitabina in dizoproksiltenofovirata ni povzročila nobenih malformacij ali toksičnosti za plod/novorojenčka.

Študije na živalih z učinkovinami zdravila Eviplera ne kažejo na neposredne ali posredne škodljive vplive na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Če je potrebno, se lahko pretehta možnost uporabe zdravila Eviplera med nosečnostjo.

Dojenje

Emtricitabin in tenofovir se izločata v materino mleko. Ni znano, ali se rilpivirin izloča v materino mleko. Rilpivirin se izloča v mleko pri podganah.

Podatki o učinku zdravila Eviplera na dojene novorojence/otroke so nezadostni.

Zaradi možnosti neželenih učinkov pri dojenih novorojenčkih je treba ženskam svetovati, naj ne dojijo, če se zdravijo z zdravilom Eviplera.

Da se prepreči prenos virusa HIV na dojenčka, je priporočljivo, da ženske, ki živijo z virusom HIV, ne dojijo.

Plodnost

Ni podatkov o učinkih zdravila Eviplera na sposobnost razmnoževanja pri ljudeh. Študije na živalih ne kažejo škodljivih učinkov emtricitabina, rilpivirinijevega klorida ali dizoproksiltenofovirata na plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Eviplera nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Vendar je bolnike potrebno opozoriti, da se lahko v času zdravljenja z učinkovinami zdravila Eviplera pojavi utrujenost, omotičnost in somnolenca (glejte poglavje 4.8). To je treba upoštevati pri ocenjevanju bolnikove sposobnosti vožnje ali upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Kombinacijo emtricitabina, rilpivirina in dizoproksiltenofovirata so preučili kot posamične učinkovine zdravila pri predhodno nezdravljenih bolnikih (študiji faze III C209 in C215). Zdravilo Eviplera so z režimom odmerjanja z eno samo tableto preučili pri bolnikih z virološko supresijo, ki so prešli z režima, ki je vseboval PI, okrepljen z ritonavirjem (študija faze III GS-US-264-0106), ali z efavirenza/emtricitabina/dizoproksiltenofovirata (študija IIb. faze GS-US-264-0111). Pri predhodno nezdravljenih bolnikih so bili najpogostejši neželeni učinki, ki so bili verjetno oziroma morda povezani z rilpivirinijevim kloridom in emtricitabinom/dizoproksiltenofoviratom, navzea (9 %), omotičnost (8 %), nenavadne sanje (8 %), glavobol (6 %), driska (5 %) in nespečnost (5 %) (podatki so združeni iz kliničnih študij faze III C209 in C215, glejte poglavje 5.1). Pri bolnikih z virološko supresijo, ki so prešli na zdravljenje z zdravilom Eviplera, so bili najpogostejši neželeni učinki, ki so bili verjetno oziroma morda povezani z zdravilom Eviplera, utrujenost (3 %), driska (3 %), navzea (2 %) in nespečnost (2 %) (podatki za 48. teden iz študije faze III GS-US-264-0106). Varnostni profil emtricitabina in dizoproksiltenofovirata v teh študijah je bil skladen s predhodnimi izkušnjami s tema učinkovinama, ko so bolniki vsako od njiju prejeli z drugimi protiretrovirusnimi zdravili.

Pri bolnikih, ki so prejeli dizoproksiltenofovirat, so poročali o redkih dogodkih ledvične okvare, ledvične odpovedi in občasnih dogodkih proksimalne ledvične tubulopatije (vključno s Fanconijevim sindromom), ki včasih vodijo k anomalijam na kosteh (redko prispevajo k zlomom). Nadziranje ledvične funkcije se priporoča pri bolnikih, ki prejema zdravilo Eviplera (glejte poglavje 4.4).

Prekinitve zdravljenja z zdravilom Eviplera pri bolnikih s hkratno HIV in HBV okužbo je lahko povezana s hudimi akutnimi poslabšanji hepatitisa (glejte poglavje 4.4).

Povzetek neželenih učinkov, prikazan v preglednici

Spodaj v preglednici 2 so po organskih sistemih in pogostnosti navedeni neželeni učinki, ki so vsaj verjetno povezani z zdravljenjem z učinkovinami zdravila Eviplera na podlagi klinične študije in izkušenj v obdobju trženja zdravila. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Pogostnost je definirana kot zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$) ali redki neželeni učinki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$).

Preglednica 2: Povzetek neželenih učinkov zdravila Eviplera na podlagi izkušenj iz kliničnih študij in izkušenj v obdobju trženja za zdravilo Eviplera in njegove posamezne učinkovine

Pogostnost	Neželeni učinek
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	
Pogosti:	nevtropenija ¹ , zmanjšanje števila belih krvnih celic ² , znižanje hemoglobina ² , zmanjšanje števila krvnih ploščic ²
Občasni:	anemija ^{1,4}

Pogostnost	Neželeni učinek
<i>Bolezni imunskega sistema</i>	
Pogosti:	alergijska reakcija ¹
Občasni:	sindrom imunske reaktivacije
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	
Zelo pogosti:	zvišanje skupnega holesterola (na tešče) ² , zvišanje holesterola LDL (na tešče) ² , hipofosfatemija ^{3,5}
Pogosti:	hipertrigliceridemija ^{1,2} , hiperglikemija ¹ , zmanjšanje apetita ²
Občasni:	hipokaliemija ^{3,5}
Redki:	laktacidoza ³
<i>Psihiatrične motnje</i>	
Zelo pogosti:	nespečnost ^{1,2}
Pogosti:	depresija ² , depresivno razpoloženje ² , motnje spanja ² , nenavadne sanje ^{1,2}
<i>Bolezni živčevja</i>	
Zelo pogosti:	glavobol ^{1,2,3} , omotičnost ^{1,2,3}
Pogosti:	somnolenca ²
<i>Bolezni prebavil</i>	
Zelo pogosti:	zvišanje pankreasne amilaze ² , bruhanje ^{1,2,3} , driska ^{1,3} , navzea ^{1,2,3}
Pogosti:	zvišanje amilaze vključno z zvišano pankreasno amilazo ¹ , povišanje serumske lipaze ^{1,2} , bolečine v trebuhu ^{1,2,3} , nelagodje v trebuhu ² , napetost v trebuhu ³ , dispepsija ¹ , flatulenca ³ , suha usta ²
Občasni:	pankreatitis ³
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>	
Zelo pogosti:	zvišanje transaminaz (AST in/ali ALT) ^{1,2,3}
Pogosti:	zvišanje bilirubina ^{1,2}
Redki:	hepatitis ³ , hepaticna steatoza ³
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	
Zelo pogosti:	izpuščaj ^{1,2,3}
Pogosti:	vezikulobulozni izpuščaj ¹ , pustulozni izpuščaj ¹ , urtikarija ¹ , sprememba obarvanosti kože (povečana pigmentacija) ^{1,4} , makulopapulozni izpuščaj ¹ , pruritus ¹
Občasni:	angioedem ^{1,3,6} , hude kožne reakcije s sistemskimi simptomi ⁷
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	
Zelo pogosti:	povišanje kreatin-kinaze ¹
Občasni:	rabdomioliza ^{3,5} , mišična oslabeledost ^{3,5}
Redki:	osteomalacija (ki se kaže kot bolečine v kosteh in redko prispeva k zlomom) ^{3,5,8} , miopatija ^{3,5}
<i>Bolezni sečil</i>	
Občasni:	proksimalna ledvična tubulopatija, vključujoč Fanconijev sindrom ³ , povišan kreatinin ³ , proteinurija ³
Redki:	ledvična odpoved (akutna in kronična) ³ , akutna tubularna nekroza ³ , nefritis (vključno z akutnim intersticijskim nefritisom) ^{3,8} , nefrogeni insipidusni diabetes ³
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	
Zelo pogosti:	astenija ^{1,3}
Pogosti:	bolečina ¹ , utrujenost ²

1 Neželeni učinek, ki so ga zabeležili za emtricitabin.

2 Neželeni učinek, ki so ga zabeležili za rilpivirinijev klorid.

3 Neželeni učinek, ki so ga zabeležili za dizoproksiltenofovirat.

4 Pri pediatričnih bolnikih je bila anemija pogosta, sprememba obarvanosti kože (povečana pigmentacija) pa zelo pogosta (glejte poglavje 4.8, *Pediatrična populacija*) ob jemanju emtricitabina.

5 Ta neželeni učinek se lahko pojavi kot posledica proksimalne ledvične tubulopatije. Ne smatra se kot vzročno povezan z dizoproksiltenofoviromat v odsotnosti tega stanja.

6 To je bil redek neželeni učinek dizoproksiltenofovirata. Opredeljen je bil tudi kot neželeni učinek emtricitabina v okviru nadzora v obdobju trženja, niso pa ga zabeležili v razdomiziranih kontroliranih kliničnih študijah pri odraslih ali pediatričnih bolnikih z okužbo z virusom HIV. Kategorija pogostnosti (občasni) je bila ocenjena s statističnim izračunom na podlagi skupnega števila bolnikov, izpostavljenih emtricitabinu v teh kliničnih študijah (n = 1563).

7 Ta neželeni učinek je bil opredeljen v okviru nadzora v obdobju trženja zdravila Eviplera (fiksna kombinacija odmerkov), niso pa ga zabeležili v randomiziranih kontroliranih kliničnih študijah zdravila Eviplera. Kategorija pogostnosti je bila ocenjena s statističnim izračunom na podlagi skupnega števila bolnikov, izpostavljenih zdravilu Eviplera ali njegovim

sestavlinam v randomiziranih kontroliranih kliničnih študijah (n = 1261). Glejte poglavje 4.8, *Opis izbranih neželenih učinkov*.

- 8 Ta neželeni učinek je bil opredeljen v okviru nadzora v obdobju trženja za dizoproksiltenofovirat, niso pa ga zabeležili v randomiziranih kontroliranih kliničnih študijah ali v programu razširjenega dostopa za dizoproksiltenofovirat. Kategorija pogostnosti je bila ocenjena s statističnim izračunom na podlagi skupnega števila bolnikov, izpostavljenih dizoproksiltenofoviratu v randomiziranih kontroliranih kliničnih študijah in podaljšanem programu dostopanja (n = 7319).

Nenormalni rezultati laboratorijskih preiskav

Lipidi

V 96. tednu je bila v združenih študijah faze III C209 in C215 predhodno nezdravljenih bolnikov v kraku z rilpivirinom povprečna sprememba od začetne vrednosti za skupni holesterol (na tešče) 5 mg/dl, za holesterol lipoproteinov velike gostote (HDL, high-density lipoprotein) (na tešče) 4 mg/dl, za holesterol lipoproteinov majhne gostote (LDL, low density lipoprotein) (na tešče) 1 mg/dl in za trigliceride (na tešče) –7 mg/dl. V 48. tednu je bila v študiji faze III GS-US-264-0106 pri bolnikih z virološko supresijo, ki so prešli na zdravljenje z zdravilom Eviplera z režima, ki je vseboval PI, okrepljen z ritonavirjem, povprečna sprememba od začetne vrednosti za skupni holesterol (na tešče) –24 mg/dl, za HDL holesterol (na tešče) –2 mg/dl, za LDL holesterol (na tešče) –16 mg/dl in za trigliceride (na tešče) –64 mg/dl.

Opis izbranih neželenih učinkov

Ledvične okvare

Ker lahko zdravilo Eviplera povzroči ledvično poškodbo, se priporoča nadziranje ledvične funkcije (glejte poglavji 4.4 in 4.8 *Povzetek varnostnega profila*). Proksimalna ledvična tubulopatija je po prekinitvi dizoproksiltenofovirata običajno izzvenela ali se je izboljšala. Vendar pa pri nekaterih bolnikih upad CrCl ni povsem izzvenel, kljub prekinitvi dizoproksiltenofovirata. Pri bolnikih s tveganjem ledvične okvare (kot so bolniki z dejavniki tveganja za ledvice ob izhodišču, napredovalo boleznijo HIV ali bolniki, ki sočasno prejemajo nefrotoksična zdravila) je tveganje za nepopolno okrevanje ledvične funkcije kljub prekinitvi uporabe dizoproksiltenofovirata večje (glejte poglavje 4.4).

Laktacidoza

Ob uporabi dizoproksiltenofovirata samega ali v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili so poročali o primerih laktacidoze. Pri bolnikih z dejavniki nagnjenosti, kot je dekompenzirana bolezen jeter, ali bolnikih, ki se sočasno zdravijo z zdravili, za katera je znano, da inducirajo laktacidozo, obstaja večje tveganje, da med zdravljenjem z dizoproksiltenofoviratom doživijo hudo laktacidozo, vključno s smrtnimi izidi.

Presnovni parametri

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi (glejte poglavje 4.4).

Sindrom imunske reaktivacije

Pri s HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo lahko ob uvedbi CART nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične okužbe. Poročajo o avtoimunskih boleznih (kot sta Gravesova bolezen in avtoimunski hepatitis); čas do njihovega nastanka je spremenljiv, zato se lahko pojavijo tudi več mesecev po začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Osteonekroza

Opisani so bili primeri osteonekroze, še zlasti pri bolnikih s splošno znanimi dejavniki tveganja, napredovalo boleznijo HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo CART. Pogostnost tega ni znana (glejte poglavje 4.4).

Hude kožne reakcije

Iz izkušenj v obdobju trženja zdravila Eviplera so poročali o hudih kožnih reakcijah s sistemskimi simptomi, vključno z izpuščaji, ki jih spremljajo zvišana telesna temperatura, mehurji, konjunktivitis, angioedem, zvišani rezultati testov jetrne funkcije in/ali eozinofilija (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Za otroke stare do 18 let so podatki o varnosti nezadostni. Uporaba zdravila Eviplera pri tej populaciji ni priporočljiva (glejte poglavje 4.2).

Pri dajanju emtricitabina (ene od učinkovin zdravila Eviplera) pediatričnim bolnikom so pogosteje opazili naslednje neželene učinke, poleg neželenih učinkov, o katerih so poročali pri odraslih: pri pediatričnih bolnikih je bila anemija pogosta (9,5 %) in sprememba obarvanosti kože (povečana pigmentacija) je bila zelo pogosta (31,8 %) (glejte poglavje 4.8, Povzetek neželenih učinkov, prikazan v preglednici).

Druge posebne populacije

Starostniki

Zdravila Eviplera niso proučevali pri bolnikih, starejših od 65 let. Verjetnost, da je ledvična funkcija pri bolnikih starostnikov zmanjšana, je večja, zato je pri zdravljenju bolnikov starostnikov z zdravilom Eviplera potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

Bolniki z ledvično okvaro

Ker lahko dizoproksiltenofovirat povzroči ledvično toksičnost, se priporoča skrbno nadziranje ledvične funkcije pri vseh bolnikih z ledvično okvaro, ki se zdravijo z zdravilom Eviplera (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.2).

Bolniki s hkratno okužbo HIV/HBV ali HCV

Neželeni učinki emtricitabina, rilpivirinijevega klorida in dizoproksiltenofovirata pri bolnikih, ki so hkrati okuženi še s HIV/HBV ali HIV/HCV, so bili podobni tistim, ki jih imajo bolniki, okuženi z virusom HIV brez hkratne okužbe. Vendar je pri teh bolnikih, kot pričakovano, pogostejši porast AST in ALT, kot pri bolnikih, okuženih samo z virusom HIV.

Poslabšanje hepatitisa po prekinitvi zdravljenja

Pri bolnikih, okuženih z virusom HIV, ki imajo hkratno okužbo z virusom HBV, so se po prekinitvi zdravljenja pokazali klinični in laboratorijski znaki hepatitisa (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru prevelikega odmerka se lahko pojavi večje tveganje za neželene učinke, povezane z zdravilom Eviplera in njegovimi posameznimi sestavinami.

V primeru prevelikega odmerka je potrebno pri bolniku nadzorovati znake toksičnosti (glejte poglavje 4.8) in mu nuditi standardno podporno zdravljenje, vključno z opazovanjem kliničnega stanja bolnika in nadziranjem vitalnih znakov in EKG-ja (interval QT).

Specifičnega antidota za preveliko odmerjanje zdravila Eviplera ni. Do 30 % odmerka emtricitabina in približno 10 % odmerka tenofovirja se lahko odstrani s hemodializo. Ni znano, ali se lahko emtricitabin oziroma tenofovir odstranita s peritonealno dializo. Ker se rilpivirin močno veže na

beljakovine, ni verjetno, da bi dializa značilno odstranila učinkovino. Nadaljnje zdravljenje mora potekati, kot je klinično indicirano ali v skladu s priporočili nacionalnega centra za zastrupitve, če je na voljo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij, zdravila za zdravljenje infekcij s HIV, kombinacije. Oznaka ATC: J05AR08.

Mehanizem delovanja in farmakodinamični učinki

Emtricitabin je nukleozidni analog citidina. Dizoproksiltenofovirat se *in vivo* pretvori v tenofovir, nukleozidni monofosfatni (nukleotidni) analog adenozin monofosfata. Tako emtricitabin kot tenofovir imata aktivnost, ki je specifična za HIV-1, HIV-2 in HBV.

Rilpivirin je diarilpirimidin NNRTI HIV-1. Aktivnost rilpivirina poteka s pomočjo nekompetitivnega zaviranja reverzne transkriptaze (RT) HIV-1.

Celični encimi fosforilirajo emtricitabin v emtricitabin trifosfat in tenofovir v tenofovir difosfat. *In vitro* študije so pokazale, da se lahko tako emtricitabin kot tenofovir popolnoma fosforilirata v celicah, ko se uporabita v kombinaciji. Emtricitabin trifosfat in tenofovir difosfat kompetitivno inhibirata RT HIV-1, kar rezultira v prekinitvi verige DNA.

Emtricitabin trifosfat in tenofovir difosfat sta šibka zaviralca sesalske DNA-polimeraze in toksičnost za mitohondrije pri *in vitro* ali *in vivo* pogojih ni bila dokazana. Rilpivirin ne zavira humanih celičnih DNA polimeraz α , β in mitohondrijske DNA polimeraze γ .

Protivirusna aktivnost *in vitro*

Pri trojni kombinaciji emtricitabina, rilpivirina in tenofovirja je bila dokazana sinergistična protivirusna aktivnost v celični kulturi.

Protiretrovirusno aktivnost emtricitabina pri laboratorijskih in kliničnih izolatih HIV-1 so ocenili v limfoblastoidnih celičnih linijah, celični liniji MAGI-CCR5 in v mononuklearnih celicah v periferni krvi. Vrednosti s 50-odstotno učinkovito koncentracijo (EC_{50}) za emtricitabin so bile v razponu od 0,0013 do 0,64 μ M.

Emtricitabin je pokazal protiretrovirusno aktivnost v celični kulturi proti podtipom A, B, C, D, E, F, in G virusa HIV-1 (vrednosti EC_{50} so bile v razponu od 0,007 do 0,075 μ M) in aktivnost, specifično za sev, proti virusu HIV-2 (vrednosti EC_{50} so bile v razponu od 0,007 do 1,5 μ M).

V študijah kombinacij emtricitabina z NRTI-ji (abakavir, didanozin, lamivudin, stavudin, tenofovir in zidovudin), NNRTI-ji (delavirdin, efavirenz, nevirapin in rilpivirin) ter PI-ji (amprenavir, nelfinavir, ritonavir in sakvinavir), so opazili aditivne do sinergistične učinke.

Rilpivirin je pokazal aktivnost proti laboratorijskim sevom divjega tipa HIV-1 v akutno okuženi liniji T-celic z mediano vrednostjo EC_{50} za virus HIV-1/IIIB 0,73 nM (0,27 ng/ml). Čeprav je rilpivirin *in vitro* pokazal omejeno aktivnost proti virusu HIV-2 z vrednostmi EC_{50} od 2.510 do 10.830 nM (920 do 3,970 ng/ml), se zdravljenje okužbe z virusom HIV-2 z rilpivirinijevim kloridom v odsotnosti kliničnih podatkov ne priporoča.

Rilpivirin je dokazal tudi protiretrovirusno aktivnost proti velikemu naboru primarnih izolatov virusa HIV-1 skupine M (podtip A, B, C, D, F, G, H) z vrednostmi EC_{50} v razponu od 0,07 do 1,01 nM

(0,03 do 0,37 ng/ml) in primarnih izolatov skupine O z vrednostmi EC_{50} v razponu od 2,88 do 8,45 nM (1,06 do 3,10 ng/ml).

Protiretrovirusna aktivnost tenofovira proti laboratorijskim in kliničnim izolatom virusa HIV-1 je bila ocenjena v limfoblastoidnih celičnih linijah, primarnih monocitičnih/makrofagnih celicah in limfocitih v periferni krvi. Vrednosti EC_{50} za tenofovir so bile v razponu 0,04 do 8,5 μ M.

Tenofovir je pokazal protiretrovirusno aktivnost v celični kulturi proti podtipom A, B, C, D, E, F, G in O virusa HIV-1 (vrednosti EC_{50} so bile v razponu od 0,5 do 2,2 μ M) in aktivnost, specifično za sev, proti virusu HIV-2 (vrednost EC_{50} so bile v razponu od 1,6 do 5,5 μ M).

V študijah kombinacij tenofovira z NRTI-ji (abakavir, didanozin, emtricitabin, lamivudin, stavudin in zidovudin), NNRTI-ji (delavirdin, efavirenz, nevirapin in rilpivirin) in PI-ji (amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir in sakvinavir) so opazili aditivne do sinergistične učinke.

Rezistenca

Glede na vse podatke *in vitro* in podatke za predhodno nezdravljene bolnike, lahko naslednje mutacije RT HIV-1, povezane z rezistenco, če so prisotne na začetku, vplivajo na delovanje zdravila Eviplera: K65R, K70E, K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138Q, E138R, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, M184I, M184V, Y188L, H221Y, F227C, M230I, M230L in kombinacija L100I in K103N.

Drugega negativnega vpliva mutacij NNRTI, razen zgoraj navedenih (npr. mutacije K103N ali L100I kot samostojni mutaciji) ni mogoče izključiti, saj študije *in vivo* niso bile izvedene pri zadostnem številu bolnikov.

Kot pri vseh drugih protiretrovirusnih zdravilih morajo biti testiranje rezistence in/ali podatki o rezistenci v anamnezi vodilo za uporabo zdravila Eviplera (glejte poglavje 4.4).

V celični kulturi

Rezistenca na emtricitabin ali tenofovir je bila opažena *in vitro* in pri nekaterih bolnikih, okuženih s HIV-1, zaradi razvoja substitucije M184V ali M184I na RT pri emtricitabinu ali substituciji K65R na RT pri tenofovirju. Poleg tega je bila s tenofovirjem izbrana substitucija K70E pri RT HIV-1, kar je povzročilo nizko raven zmanjšane občutljivosti za abakavir, emtricitabin, tenofovir in lamivudin. Drugih poti razvoja rezistence na emtricitabin ali tenofovir niso ugotovili. Virus, rezistentni na emtricitabin z mutacijo M184V/I, so bili navzkrižno rezistentni na lamivudin, a so ohranili občutljivost za didanozin, stavudin, tenofovir, zalcitabin in zidovudin. Mutacijo K65R lahko izberemo tudi z abakavirjem ali didanozinom, kar povzroči zmanjšano občutljivost na ta zdravila ter na lamivudin, emtricitabin in tenofovir. Uporabi dizoproksiltenofovira se je potrebno izogniti pri bolnikih s HIV-1, nosilci mutacije K65R. Mutanti K65R, M184V in K65R+M184V virusa HIV-1 ostajajo povsem občutljivi na rilpivirin.

V celični kulturi so bili izbrani na rilpivirin rezistentni sevi, od divjega tipa virusa HIV-1 različnih izvorov in podtipov ter proti NNRTI rezistenten virus HIV-1. Najpogosteje opažene mutacije, povezane z rezistenco, ki so se pojavile, so vključevale L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C in M230I.

Pri predhodno nezdravljenih bolnikih, okuženih z virusom HIV-1

Za analizo rezistence so uporabili širšo opredelitev virološkega neuspeha kot za analizo primarne učinkovitosti. V kumulativni analizi združenih podatkov v 96. tednu so pri bolnikih, ki so prejeli rilpivirin v kombinaciji z emtricitabinom/dizoproksiltenofovira opazili večje tveganje virološkega neuspeha za bolnike v kraku z rilpivirinom v prvih 48 tednih teh študij (11,5 % v kraku z rilpivirinom in 4,2 % v kraku z efavirenzom), medtem ko so v analizah od 48. tedna do 96. tedna opazili nizke stopnje virološkega neuspeha, ki so si bile v krakih zdravljenja podobne (15 bolnikov ali 2,7 % v kraku z rilpivirinom in 14 bolnikov ali 2,6 % v kraku z efavirenzom). Med temi virološkimi neuspehi je bilo 5/15 (rilpivirin) in 5/14 (efavirenz) bolnikov z začetno virusno obremenitvijo ≤ 100.000 kopij/ml.

V skupnih analizah rezistence bolnikov, ki so prejeli emtricitabin/dizoproksiltenofovirat + rilpivirinijev klorid v fazi III kliničnih študij C209 in C215, je bilo v 96. tednu 78 bolnikov z virološkim neuspehom, pri čemer so bili podatki o genotipski rezistenci na voljo za 71 od teh bolnikov. V teh analizah so bile mutacije, povezane z rezistenco na NNRTI, ki so se najpogosteje razvile pri teh bolnikih: V90I, K101E, E138K/Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y in F227C. Najpogostejše mutacije so bile v analizah 48. tedna in 96. tedna enake. V študijah prisotnost mutacij V90I in V189I na začetku ni vplivala na odziv. Substitucija E138K se je najpogosteje pojavila pri zdravljenju z rilpivirinom, pogosto v kombinaciji s substitucijo M184I. 52 % bolnikov z virološkim neuspehom v kraku z rilpivirinom je razvilo sočasne mutacije NNRTI in NRTI. Mutacije, povezane z rezistenco na NRTI, ki so se razvile pri 3 ali več bolnikih, so bile: K65R, K70E, M184V/I in K219E v obdobju zdravljenja.

Do konca 96. tedna se je pri manj bolnikih v kraku z rilpivirinom z začetno virusno obremenitvijo ≤ 100.000 kopij/ml pojavila z rezistenco povezana substitucija in/ali fenotipska rezistenca na rilpivirin (7/288) kot pri bolnikih z začetno virusno obremenitvijo > 100.000 kopij/ml (30/262). Med bolniki, pri katerih se je razvila rezistenca na rilpivirin, je imelo 4/7 bolnikov z začetno virusno obremenitvijo ≤ 100.000 kopij/ml in 28/30 bolnikov z začetno virusno obremenitvijo > 100.000 kopij/ml navzkrižno rezistenco na druge NNRTI.

Pri bolnikih z virološko supresijo, okuženih z virusom HIV-1 Študija GS-US-264-0106

Od 469 bolnikov, ki so se zdravili z zdravilom Eviplera [317 bolnikov, ki so na začetku prešli na zdravilo Eviplera (krak z zdravilom Eviplera), in 152 bolnikov, ki so prešli v 24. tednu (krak s kasnejšim prehodom)], so razvoj rezistence analizirali pri skupaj 7 bolnikih; pri vseh so bili na voljo genotipski in fenotipski podatki. Do konca 24. tedna se je pri dveh bolnikih, ki sta na začetku prešla na zdravilo Eviplera (2 od 317 bolnikov, 0,6 %), in pri enem bolniku, ki je ohranil režim zdravljenja s PI, okrepljenim z ritonavirjem (krak z ohranitvijo začetnega režima) (1 od 159 bolnikov, 0,6 %) razvila genotipska in/ali fenotipska rezistenca na študijsko zdravilo. Po 24. tednu se je pri HIV-1 pri 2 dodatnih bolnikih v kraku z zdravilom Eviplera razvila rezistenca do 48. tedna (skupaj 4 od 469 bolnikov, 0,9 %). Preostali 3 bolniki, zdravljeni z zdravilom Eviplera, niso imeli rezistence, nastale med zdravljenjem.

Najpogostejši mutaciji rezistence, nastali med zdravljenjem, pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Eviplera, sta bili M184V/I in E138K pri RT. Vsi bolniki so bili še naprej občutljivi na tenofovir. Med 24 bolniki, zdravljenimi z zdravilom Eviplera, ki so imeli z NNRTI povezano obstoječo substitucijo K103N na začetku v svojem HIV-1, je 17 od 18 bolnikov v kraku z zdravilom Eviplera in 5 od 6 bolnikov v kraku z ohranitvijo začetnega režima ohranilo virološko supresijo po prehodu na zdravilo Eviplera do konca 48. tedna oz. 24. tedna zdravljenja. En bolnik z obstoječo K103N na začetku je imel virološki neuspeh z dodatno rezistenco, nastalo med zdravljenjem, do 48. tedna.

Študija GS-US-264-0111

Do konca 48. tedna se rezistenca, nastala med zdravljenjem, ni razvila pri 2 bolnikih, ki sta imela virološki neuspeh, med bolniki, ki so prešli na zdravljenje z zdravilom Eviplera z efavirenza/emtricitabina/dizoproksiltenofovirja (0 od 49 bolnikov).

Navzkrižna rezistenca

Značilne navzkrižne rezistence med različicami virusa HIV-1, rezistentnimi na rilpivirin in emtricitabin ali tenofovir, ali med različicami, rezistentnimi na emtricitabin ali tenofovir in rilpivirinom, niso dokazali.

V celični kulturi

Emtricitabin

Na emtricitabin rezistentni virusi s substitucijo M184V/I so bili navzkrižno rezistentni na lamivudin, vendar so ohranili občutljivost na didanozin, stavudin, tenofovir in zidovudin.

Virusi s substitucijami, ki so pomenile zmanjšano občutljivost na TAM-e (mutacijske povezane z analogi stavudina in zidovudin-timidina, npr. M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, K219Q/E) ali didanozin (L74V) so ostali občutljivi na emtricitabin. Virus HIV-1 s substitucijo K103N ali drugimi substitucijami, povezanimi z rezistenco na rilpivirin ali druge NNRTI-je, je bil občutljiv na emtricitabin.

Rilpivirinijev klorid

V naboru 67 rekombinantnih laboratorijskih sevov virusa HIV-1 z eno mutacijo, povezano z rezistenco, na položajih RT, povezanih z rezistenco na NNRTI, vključno z najpogosteje najdenima K103N in Y181C, je rilpivirin pokazal protiretrovirusno aktivnost proti 64 (96 %) teh sevov. Edini mutaciji, povezani z rezistenco, ki sta bili povezani z izgubo občutljivosti na rilpivirin, sta bili: K101P in Y181V/I. Samo substitucija K103N ni povzročila manjše občutljivosti na rilpivirin, vendar pa je kombinacija K103N in L100I povzročila 7-krat manjšo občutljivost na rilpivirin. V drugi študiji je substitucija Y188L povzročila 9-krat manjšo občutljivost kliničnih izolatov in 6-krat manjšo občutljivost lokacijsko usmerjenih mutantov na rilpivirin.

Dizoproksiltenofovirat

Zaradi substitucije K65R in tudi K70E se občutljivost na abakavir, didanozin, lamivudin, emtricitabin in tenofovir zmanjša, medtem ko se občutljivost na zidovudin ohrani.

Bolniki, pri katerih je HIV-1 izražal tri ali več TAM-e, ki so vsebovali ali M41L ali L210W substitucijo RT, so kazali zmanjšani odziv na dizoproksiltenofovirat.

Virološki odziv na dizoproksiltenofovirat se pri bolnikih z virusom HIV-1 z izraženim substitutom M184V, povezanim z rezistenco na abakavir/emtricitabin/lamivudin, ni zmanjšal.

Virusi HIV-1, ki vsebuje K103N, Y181C ali z rilpivirinom povezane substitucije z rezistenco na NNRTI-je, so bili občutljivi na tenofovir.

Pri predhodno nezdravljenih bolnikih

Izidi rezistence, vključno z navzkrižno rezistenco na druge NNRTI, pri bolnikih, ki prejemajo rilpivirinijev klorid v kombinaciji z emtricitabinom/dizoproksiltenofoviratom v študijah faze III (združeni podatki C209 in C215), ki so doživeli virološki neuspeh, so navedene v preglednici 3 spodaj.

Preglednica 3: Izidi fenotipske rezistence in navzkrižne rezistence iz študij C209 in C215 (združeni podatki) za bolnike, ki so prejeli rilpivirinijev klorid v kombinaciji z emtricitabinom/dizoproksiltenofoviratom, v 96. tednu (na podlagi analize rezistence)

	Pri bolnikih s fenotipskimi podatki (n = 66)	Pri bolnikih z začetno virusno obremenitvijo ≤ 100.000 kopij/ml (n = 22)	Pri bolnikih z začetno virusno obremenitvijo > 100.000 kopij/ml (n = 44)
Rezistenca na rilpivirin ¹	31/66	4/22	27/44
Navzkrižna rezistenca ² na			
etravirin	28/31	3/4	25/27
efavirenz	27/31	3/4	24/27
nevirapin	13/31	1/4	12/27
Rezistenca na emtricitabin/lamivudin (M184I/V)	40/66	9/22	31/44
Rezistenca na tenofovir (K65R)	2/66	0/22	2/44

1 Fenotipska rezistenca na rilpivirin (> 3,7-kratna sprememba glede na kontrolo).

2 Fenotipska rezistenca (Antivirogram).

Pri bolnikih z virološko supresijo, okuženih z virusom HIV-1

V študiji GS-US-264-0106 so 4 od 469 bolnikov, ki so prešli z režima zdravljenja na podlagi zaviralcev proteaze, okrepljenih z ritonavirjem, na zdravilo Eviplera, imeli HIV-1 z zmanjšano občutljivostjo na vsaj eno od učinkovin zdravila Eviplera do konca 48. tedna. Na novo nastalo

rezistenco na emtricitabin/lamivudin so opazili v 4 primerih in tudi na rilpivirin v 2 primerih, s posledično navzkrižno rezistenco na efavirenz (2/2), nevirapin (2/2) in etravirin (1/2).

Učinki na elektrokardiogram

Učinek rilpivirinijevega klorida pri priporočenem odmerku 25 mg enkrat dnevno na interval QTcF je bil ocenjen v randomizirani, s placebom in aktivno (moksifloksacin 400 mg enkrat dnevno) kontrolirani navzkrižni študiji s 60 zdravimi odraslimi, s 13 meritvami v 24 urah v stanju dinamičnega ravnovesja. Rilpivirinijev klorid pri priporočenem odmerku 25 mg enkrat dnevno ni povezan s klinično pomembnimi učinki na QTc.

Pri preučevanju odmerkov, višjih od terapevtskih odmerkov rilpivirinijevega klorida 75 mg enkrat dnevno in 300 mg enkrat dnevno pri zdravih odraslih, so bile največje povprečne časovno usklajene (95 % zgornja meja zaupanja) razlike intervala QTcF od placeba po popravku začetne vrednosti 10,7 (15,3) in 23,3 (28,4) ms. Dajanje rilpivirinijevega klorida 75 mg enkrat dnevno in 300 mg enkrat dnevno v stanju dinamičnega ravnovesja je povzročilo približno 2,6-krat oziroma 6,7-krat večji povprečni C_{max} od povprečnega C_{max} v stanju dinamičnega ravnovesja, ki so ga opazili s priporočenim odmerkom 25 mg rilpivirinijevega klorida enkrat dnevno.

Klinične izkušnje

Predhodno nezdravljeni bolniki, okuženi z virusom HIV-1

Učinkovitost zdravila Eviplera temelji na analizah podatkov 96 tednov iz dveh randomiziranih, dvojno slepih, kontroliranih študij C209 in C215. V zdravljenje so bili vključeni bolniki, okuženi z virusom HIV-1, ki se predhodno še niso zdravili s protiretrovirusno terapijo (n = 1.368), ki so imeli plazemski HIV-1 RNA ≥ 5.000 kopij/ml in pri katerih so opravili presejalne teste za občutljivost na N(t)RTI in odsotnost specifičnih mutacij, povezanih z rezistenco na NNRTI. Te študije so po zasnovi identične in se razlikujejo le po osnovni shemi zdravljenja (*background regimen, BR*). Bolniki so bili randomizirani v razmerju 1:1 za prejemanje bodisi rilpivirinijevega klorida 25 mg (n = 686) enkrat dnevno ali efavirenza 600 mg (n = 682) enkrat dnevno kot dodatek k BR. V študiji C209 (n = 690), je bil BR emtricitabin/dizoproksiltenofovirat. V študiji C215 (n = 678) je bil BR sestavljen iz 2 N(t)RTI-jev, ki ju je izbral raziskovalec: emtricitabin/dizoproksiltenofovirat (60 %, n = 406) ali lamivudin/zidovudin (30 %, n = 204) ali abakavir in lamivudin (10 %, n = 68).

V skupni analizi za C209 in C215 za bolnike, ki so prejeli osnovno shemo zdravljenja z emtricitabinom/dizoproksiltenofoviratom, so demografske in začetne značilnosti uravnotežili med krakoma rilpivirina in efavirenza. Preglednica 4 prikazuje izbrane demografske značilnosti in začetne značilnosti bolezni. Mediana plazemska koncentracija HIV-1 RNA je bila 5,0 in 5,0 \log_{10} kopij/ml in mediano število CD4+ je bilo 247×10^6 in 261×10^6 celic/l za bolnike, randomizirane v krak rilpivirina oziroma efavirenza.

Preglednica 4: Demografske in začetne značilnosti odraslih bolnikov, okuženih z virusom HIV-1, ki se predhodno še niso zdravili s protiretrovirusnimi zdravili, v študijah C209 in C215 (združeni podatki za bolnike, ki so prejeli rilpivirinijev klorid ali efavirenz v kombinaciji z emtricitabinom/dizoproksiltenofoviratom) v 96. tednu

	Rilpivirin + emtricitabin/dizoproksiltenofovirat n = 550	Efavirenz + emtricitabin/dizoproksiltenofovirat n = 546
Demografske značilnosti		
Mediana starost (razpon), leta	36,0 (18–78)	36,0 (19–69)
Spol		
Moški	78 %	79 %
Ženski	22 %	21 %
Etničnost		
Belci	64 %	61 %
Črnci/afriški Američani	25 %	23 %
Azijci	10 %	13 %
Drugo	1 %	1 %
Ni dovoljeno vprašati v skladu z lokalno zakonodajo	1 %	1 %
Začetne značilnosti bolezni		
Mediana začetna vrednost HIV-1 RNA (razpon) log ₁₀ kopij/ml v plazmi	5,0 (2–7)	5,0 (3–7)
Mediana začetna vrednost CD4+ število celic (razpon), × 10 ⁶ celic/l	247 (1–888)	261 (1–857)
Odstotek bolnikov s sočasno okužbo s HBV/HCV	7,7 %	8,1 %

Analiza podskupine virološkega odziva (< 50 HIV-1 RNA kopij/ml) tako v 48. tednu kot tudi v 96. tednu in virološkega neuspeha glede na začetno vrednost virusne obremenitve (združeni podatki iz dveh kliničnih študij faze III, C209 in C215, za bolnike, ki so prejeli osnovno shemo zdravljenja z emtricitabinom/dizoproksiltenofoviratom) so predstavljeni v preglednici 5. Stopnja odziva (potrjena nezaznavna virusna obremenitev < 50 HIV-1 RNA kopij/ml) v 96. tednu med krakoma z rilpivirinom in efavirenzom je bila primerljiva. Incidenca virološkega neuspeha je bila v 96. tednu višja v kraku z rilpivirinom, kot v kraku z efavirenzom; vendar pa se je večina viroloških neuspehov pojavila v prvih 48 tednih zdravljenja. Prekinitev zaradi neželenih učinkov je bilo v 96. tednu več v kraku z efavirenzom kot v kraku z rilpivirinom.

Preglednica 5: Virološki izidi randomiziranega zdravljenja v študijah C209 in C215 (združeni podatki za bolnike, ki so prejeli rilpivirinijev klorid ali efavirenz v kombinaciji z emtricitabinom/dizoproksiltenofoviratom) v 48. tednu (primarna) in v 96. tednu

	Rilpivirin + emtricitabin/ dizoproksiltenofovirat	Efavirenz + emtricitabin/ dizoproksiltenofovirat	Rilpivirin + emtricitabin/ dizoproksiltenofovirat	Efavirenz + emtricitabin/ dizoproksiltenofovirat
	n = 550	n = 546	n = 550	n = 546
	48. teden		96. teden	
Celokupni odziv (HIV-1 RNA < 50 kopij/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)
Glede na začetno vrednost virusne obremenitve (kopij/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)
Glede na začetno število celic CD4+ (x 10⁶ celic/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)
Neodzivni				
Virološki neuspeh (vsi bolniki)	9,5 % (52/550)	4,2 % (23/546)	11,5 % (63/550) ^c	5,1 % (28/546) ^d
Glede na začetno vrednost virusne obremenitve (kopij/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)
Smrt	0	0,2 % (1/546)	0	0,7 % (4/546)
Prekinitev zaradi neželenega učinka (AE)	2,2 % (12/550)	7,1 % (39/546)	3,6 % (20/550)	8,1 % (44/546)
Prekinitev, ne zaradi AE ^e	4,9 % (27/550)	6,0 % (33/546)	8 % (44/550)	8,8 % (48/546)

n = skupno število bolnikov v skupini zdravljenja.

a ITT TLOVR = čas do izgube virološkega odziva v skupini z namenom zdravljenja.

b Razlika stopnje odziva je 1 % (95-odstotni interval zaupanja -3 % do 6 %) z normalnim približanjem.

c Med primarno analizo v 48. tednu in 96. tednom se je pojavilo 17 novih viroloških neuspehov (6 bolnikov z začetno virusno obremenitvijo ≤ 100.000 kopij/ml in 11 bolnikov z začetno virusno obremenitvijo > 100.000 kopij/ml). Pri primarni analizi v 48. tednu je prišlo tudi do prerazvrstitve, pri čemer je bila najpogostejša prerazvrstitev iz skupine virološkega neuspeha v skupino prekinitev, ne zaradi AE.

d Med primarno analizo v 48. tednu in 96. tednom se je pojavilo 10 novih viroloških neuspehov (3 bolniki z začetno virusno obremenitvijo ≤ 100.000 kopij/ml in 7 bolnikov z začetno virusno obremenitvijo > 100.000 kopij/ml). Pri primarni analizi v 48. tednu je prišlo tudi do prerazvrstitve, pri čemer je bila najpogostejša prerazvrstitev iz skupine virološkega neuspeha v skupino prekinitev, ne zaradi AE.

e Npr. izgubljeni za spremljanje, neskladnost, umik soglasja.

Pokazalo se je, da emtricitabin/dizoproksiltenofovirat + rilpivirinijev kloridom nista slabša pri doseganju HIV-1 RNA < 50 kopij/ml v primerjavi z emtricitabinom/dizoproksiltenofoviratom + efavirenzom.

V 96. tednu so bile srednje spremembe števila celic CD4+ od začetka študije $+226 \times 10^6$ celic/l za skupino zdravljenja z rilpivirinom in $+222 \times 10^6$ celic/l za skupino zdravljenja z efavirenzom, za bolnike, ki so prejeli osnovno shemo zdravljenja z emtricitabinom/dizoproksiltenofoviratom.

Novih vzorcev navzkrižne rezistence v 96. tednu v primerjavi z 48. tednom ni bilo. Izid rezistence za bolnike, ki imajo v protokolu definiran virološki neuspeh in fenotipsko rezistenco je prikazan v preglednici 6 za 96. teden:

Preglednica 6: Fenotipski izid rezistence iz študij C209 in C215 (združeni podatki za bolnike, ki so prejeli rilpivirinijev klorid ali efavirenz v kombinaciji z emtricitabinom/dizoproksiltenofoviratom) v 96. tednu (na podlagi analize rezistence)

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

Za bolnike, pri katerih zdravljenje z zdravilom Eviplera ni bilo uspešno in pri katerih se je pojavila rezistenca na zdravilo Eviplera, so praviloma opazili navzkrižno rezistenco na druge odobrene NNRTI (etravirin, efavirenz, nevirapin).

*Bolniki z virološko supresijo, okuženi z virusom HIV-1
Študija GS-US-264-0106*

Učinkovitost in varnost prehoda s PI, okrepljenega z ritonavirjem, v kombinaciji z dvema NRTI, na zdravilo Eviplera z režimom odmerjanja z eno samo tableto, so ocenili v randomizirani, odprti študiji pri odraslih z virološko supresijo, okuženih z virusom HIV-1. Bolniki so morali biti bodisi na svojem prvem ali drugem protiretrovirusnem režimu brez virološkega neuspeha v anamnezi, brez sedanje ali pretekle anamneze rezistence na katero koli od treh učinkovin zdravila Eviplera in s stabilno supresijo (HIV-1 RNA < 50 kopij/ml) vsaj 6 mesecev pred presejanjem. Bolniki so bili randomizirani v razmerju 2:1 bodisi v skupino s preходом na zdravilo Eviplera na začetku (krak z zdravilom Eviplera, n = 317) ali v skupino, ki je ostala na svojem začetnem protiretrovirusnem režimu še 24 tednov (krak z ohranitvijo začetnega režima, n = 159) pred preходом na zdravilo Eviplera za dodatnih 24 tednov (krak s kasnejšim preходом, n = 152). Bolniki so bili povprečno stari 42 let (razpon 19–73), 88 % je bilo moških, 77 % je bilo belcev, 17 % je bilo črncev in 17 % jih je bilo španskega/latinskoameriškega porekla. Povprečno število celic CD4 na začetku je bilo 584×10^6 celic/l (razpon 42–1.484). Randomizacija je bila stratificirana z uporabo dizoproksiltenofovirata in/ali lopinavirja/ritonavirja v začetnem režimu.

Izidi zdravljenja do konca 24. tedna so predstavljeni v preglednici 7.

Preglednica 7: Izidi randomiziranega zdravljenja za študijo GS-US-264-0106 v 24. tednu^a

	Krak z zdravilom Eviplera n = 317	Krak z ohranitvijo začetnega režima n = 159
Virološki uspeh po 24. tednih zdravljenja^b HIV-1 RNA < 50 kopij/ml	94 % (297/317)	90 % (143/159)
Virološki neuspeh^c	1 % (3/317)	5 % (8/159)
V oknu 24. tedna ni viroloških podatkov		
Prekinitev uporabe študijskega zdravila zaradi neželenega učinka ali smrti ^d	2 % (6/317)	0 %
Prekinitev uporabe študijskega zdravila zaradi drugih razlogov in nazadnje razpoložljivi HIV-1 RNA < 50 kopij/ml ^e	3 % (11/317)	3 % (5/159)
V oknu podatki manjkajo, a uporablja študijsko zdravilo	0 %	2 % (3/159)
Mediana zvišanja CD4+ od začetka (x 10 ⁶ celic/l)	+10	+22

a Okno v 24. tednu je med 127. in 210. dnevom (vključno z njima).

b Analiza posnetka stanja.

c Vključuje bolnike, ki so imeli v oknu 24. tedna HIV-1 RNA \geq 50 kopij/ml, bolnike, ki so predčasno prekinili sodelovanje zaradi pomanjkanja ali izgube učinka, bolnike, ki so sodelovanje prekinili zaradi drugih razlogov, kot so neželeni učinki, smrt ali pomanjkanje oz. izguba učinka, in so imeli v času prekinitve virološko vrednost \geq 50 kopij/ml.

d Vključuje bolnike, ki so prenehali sodelovati zaradi neželenih učinkov ali smrti, kadar koli od 1. dne do konca časovnega okna 24. tedna, če zaradi tega v določenem oknu ni bilo viroloških podatkov o zdravljenju.

e Vključuje bolnike, ki so sodelovanje prekinili zaradi drugih razlogov, kot so neželeni učinki, smrt ali pomanjkanje ali izguba učinka, npr. umik soglasja, izgubljeni za spremljanje itd.

Prehod na zdravilo Eviplera ni bil slabši pri ohranjanju HIV-1 RNA < 50 kopij/ml v primerjavi z bolniki, ki so ostali na zdravljenju s PI, okrepljenim z ritonavirjem, v kombinaciji z dvema NRTI [razlika zdravljenja (95-% IZ): + 3,8 % (-1,6 % do 9,1 %)].

Med bolniki v kraku z ohranitvijo začetnega režima, ki so 24 tednov ohranili svoj začetni režim in nato prešli na zdravilo Eviplera, je imelo 92 % (140/152) bolnikov HIV-1 RNA < 50 kopij/ml po 24 tednih zdravljenja z zdravilom Eviplera, kar je v skladu z rezultati za 24 tednov za bolnike, ki so na zdravilo Eviplera prešli na začetku.

V 48. tednu je imelo 89 % (283/317) bolnikov, randomiziranih za prehod na zdravilo Eviplera na začetku (Eviplera), HIV-1 RNA < 50 kopij/ml, 3 % (8/317) so bili obravnavani kot virološki neuspehi (HIV RNA \geq 50 kopij/ml) in za 8 % (26/317) v oknu 48. tedna ni bilo razpoložljivih podatkov. Med 26 bolniki, ki v oknu 48. tedna niso imeli razpoložljivih podatkov, se je 7 bolnikov prenehalo zdraviti zaradi neželenega učinka ali smrti, 16 bolnikov se je prenehalo zdraviti zaradi drugih razlogov, pri 3 bolnikih pa ni bilo podatkov, vendar so se še naprej zdravili s študijskim zdravilom. Mediana sprememba v številu celic CD4 v 48. tednu je bila +17 x 10⁶ celic/l v analizi med zdravljenjem.

V kraku z zdravilom Eviplera je bilo 7/317 bolnikov (2 %) in v kraku s kasnejšim prehodom 6/152 bolnikov (4 %), ki so se trajno prenehali zdraviti s študijskim zdravilom zaradi neželenega učinka, ki se je pojavil med zdravljenjem. V kraku z ohranitvijo začetnega režima se noben bolnik ni prenehal zdraviti zaradi neželenih učinkov, ki so se pojavili med zdravljenjem.

Študija GS-US-264-0111

Učinkovitost, varnost in farmakokinetiko prehoda z režima odmerjanja z eno samo tableto efavirenza/emtricitabina/dizoproksiltenofovirata na zdravilo Eviplera v režimu odmerjanja z eno samo tableto so ocenili v odprti študiji pri bolnikih z virološko supresijo, okuženih z virusom HIV-1. Bolniki so morali predhodno vsaj tri mesece prejemati le efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat kot svoj prvi protiretrovirusni režim za vsaj tri mesece in so želeli preiti na drug režim zaradi neprenašanja efavirenza. Bolniki so morali imeti stabilno supresijo vsaj 8 tednov pred vstopom v študijo in biti brez sedanje ali pretekle anamneze rezistence na katero koli od treh učinkovin zdravila Eviplera ter imeti HIV-1 RNA < 50 kopij/ml ob presejanju. Bolniki so prešli z zdravljenja z efavirenzom/ emtricitabinom/dizoproksiltenofoviratom na zdravilo Eviplera brez obdobja izpiranja.

Med 49 bolniki, ki so prejeli vsaj en odmerek zdravila Eviplera, je 100 % bolnikov ohranilo supresijo (HIV-1 RNA < 50 kopij/ml) v 12. tednu in v 24. tednu. V 48. tednu je supresijo ohranilo 94 % (46/49) bolnikov, 4 % (2/49) pa so bili obravnavani kot virološki neuspeh (HIV-1 RNA ≥ 50 kopij/ml). Za enega bolnika (2 %) v oknu 48. tedna ni bilo na voljo podatkov; študijsko zdravilo so ukinili zaradi kršitve protokola (tj. drugi razlogi, kot so neželeni učinki ali smrt) in nazadnja razpoložljiva vrednost HIV-1 RNA je bila < 50 kopij/ml.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Eviplera za vse podskupine pediatrične populacije za zdravljenje okužbe z virusom HIV-1 (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Nosečnost

Rilpivirin (v obliki zdravila Eviplera pri 16 od 19 bolnikov in druge osnovne sheme zdravljenja pri 3 od 19 bolnikov) je bil ocenjen v študiji TMC114HIV3015 pri nosečnicah med 2. in 3. trimesečjem in po porodu. Farmakokinetični podatki kažejo, da je bila skupna izpostavljenost (AUC) rilpivirinu kot del protiretrovirusnega režima približno 30 % nižja med nosečnostjo v primerjavi z obdobjem po porodu (6–12 tednov). Virološki odziv je bil v celotni študiji na splošno ohranjen: od 12 bolnic, ki so zaključile študijo, je imelo na koncu študije supresijo 10 bolnic; pri drugih 2 bolnicah pa so povišanje virusne obremenitve opazili samo v obdobju po nosečnosti, pri čemer je bil pri najmanj 1 bolnici razlog domnevno neoptimalno sodelovanje z zdravljenjem. Pri nobenem od 10 novorojencev, ki so se rodili materam, ki so zaključile študijo in pri katerih je bil na voljo podatek glede HIV statusa, ni prišlo do prenosa z matere na otroka. Bolnice so rilpivirin dobro prenašale med nosečnostjo in po porodu. V primerjavi z znanim varnostnim profilom rilpivirina pri odraslih, okuženih s HIV-1, ni bilo nobenih novih varnostnih ugotovitev (glejte poglavja 4.2, 4.4 and 5.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Bioekvivalenca ene Eviplera filmsko obložene tablete z eno 200 mg trdo kapsulo emtricitabina, eno 25 mg filmsko obloženo tableto rilpivirina (v obliki klorida) in eno 245 mg filmsko obloženo tableto dizoprosiltenofovira je bila ugotovljena po zaužitju enkratnega odmerka pri zdravih osebah po hrani. Po peroralnem vnosu zdravila Eviplera s hrano se emtricitabin hitro in znatno absorbira, pri čemer so koncentracije v plazmi najvišje 2,5 ure po odmerku. Največje koncentracije tenofovira so opazili v plazmi v roku 2 ur in največje koncentracije rilpivirina v plazmi so običajno dosežene v roku 4–5 ur. Po peroralnem dajanju dizoprosiltenofovira bolnikom, okuženim z virusom HIV, se dizoprosiltenofovir hitro absorbira in pretvori v tenofovir. Absolutna biološka uporabnost emtricitabina iz 200 mg trde kapsule je bila ocenjena s 93 %. Peroralna biološka uporabnost tenofovira iz tablet dizoprosiltenofovira pri bolnikih na tešče je bila približno 25 %. Absolutna biološka uporabnost rilpivirina ni znana. Dajanje zdravila Eviplera zdravim odraslim osebam z lahkim obrokom (390 kcal) ali standardnim obrokom (540 kcal) je povzročila večjo izpostavljenost rilpivirinu in tenofoviru v primerjavi z izpostavljenostjo na tešče. C_{max} rilpivirina se je povečal za 34 % in AUC za 9 % (lahak obrok) oz. za 26 % in 16 % (standardni obrok). C_{max} tenofovira se je povečal za 12 % in AUC za 28 % (lahak obrok) oz. za 32 % in 38 % (standardni obrok). Hrana ni vplivala na izpostavljenost emtricitabinu. Za zagotavljanje optimalne absorpcije je treba zdravilo Eviplera jemati s hrano (glejte poglavje 4.2).

Porazdelitev

Po intravenskem odmerku je volumen porazdelitve posameznih sestavin emtricitabina znašal približno 1,400 ml/kg in volumen porazdelitve tenofovira približno 800 ml/kg. Po peroralnem vnosu posamezne sestavine emtricitabina in dizoprosiltenofovira sta emtricitabin in tenofovir v telesu široko distribuirana. *In vitro* je bila vezava emtricitabina na humane plazemske proteine manj kot < 4 % in je neodvisna od koncentracije v razponu med 0,02 in 200 µg/ml. *In vitro* vezava rilpivirina na

humane plazemske proteine je približno 99,7 %, primarno na albumin. *In vitro* vezava tenofovirja na plazemske proteine je bila manjša od 0,7 % oziroma na serumske proteine manjša od 7,2 % v koncentracijskem območju tenofovirja od 0,01 do 25 µg/ml.

Biotransformacija

Presnova emtricitabina je omejena. Biotransformacija emtricitabina vključuje oksidacijo tiolnega dela molekule, pri čemer nastanejo 3'-sulfoksid diastereomere (približno 9 % odmerka) in konjugacijo z glukuronsko kislino, pri čemer nastane 2'-O-glukuronid (približno 4 % odmerka). Poskusi *in vitro* kažejo, da se rilpivirinijev klorid presnavlja predvsem oksidativno preko sistema CYP3A. *In vitro* študije so pokazale, da niti dizoproksiltenofovirat niti tenofovir nista substrata za CYP450 encime. Niti emtricitabin niti tenofovir *in vitro* nista zavirala presnavljanja zdravil, ki se biotransformirajo s katerokoli od pomembnejših izooblik glavnega humanega CYP450. Emtricitabin tudi ni inhibiral uridin-5'-difosfoglukuronil-transferaze, encima, ki je odgovoren za glukuronidacijo.

Izločanje

Emtricitabin se primarno izloča preko ledvic – celoten odmerek se izolira iz urina (približno 86 %) in iz blata (približno 14 %). 13 % odmerka emtricitabina je iz urina izoliranega v obliki treh presnovkov. Sistemski očistek emtricitabina je v povprečju 307 ml/min. Po peroralni uporabi zdravila je razpolovna doba izločanja emtricitabina približno 10 ur.

Končna razpolovna doba rilpivirina je približno 45 ur. Po enojnem peroralnem odmerku [¹⁴C-]rilpivirina se je povprečno 85 % radioaktivnosti izločilo v blatu in 6,1 % v urinu. V blatu je bil delež nespremenjenega rilpivirina povprečno 25 % danega odmerka. V urinu so bili odkriti le sledovi nespremenjenega rilpivirina (< 1 % odmerka).

Tenofovir se primarno izloča preko ledvic tako s filtracijo kot z aktivnim tubularnim transportnim sistemom (humani prenašalec organskih anionov 1 [hOAT1]), pri čemer se po intravenskem vnosu približno 70–80 % odmerka izloči nespremenjenega z urinom. Navidezni očistek tenofovirja je povprečno znašal približno 307 ml/min. Ocenjeno je, da znaša ledvični očistek približno 210 ml/min, kar presega nivo glomerularne filtracije. To nakazuje, da ima aktivna tubularna sekrecija pomembno vlogo pri izločanju tenofovirja. Po peroralni uporabi zdravila je razpolovna doba izločanja tenofovirja približno 12 do 18 ur.

Farmakokinetika pri posebnih populacijah

Starostniki

Populacijska farmakokinetična analiza bolnikov, okuženih z virusom HIV, je pokazala, da se farmakokinetika rilpivirina ne razlikuje glede na razpon ocenjene starosti (18 do 78 let), s samo 2 bolnikoma, starima 65 let ali več.

Spol

Farmakokinetične lastnosti emtricitabina in tenofovirja so podobne pri bolnikih moškega in ženskega spola. Med moškimi in ženskami niso opazili klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki rilpivirina.

Etnična pripadnost

Klinično pomembnih farmakokinetičnih razlik glede na etnično pripadnost niso ugotovili.

Pediatrična populacija

Na splošno so farmakokinetične lastnosti emtricitabina pri dojenčkih, otrocih in mladostnikih (v starosti od 4 mesecev do 18 let) podobne tistim, ki so bile opažene pri odraslih. Farmakokinetika rilpivirina in dizoproksiltenofovirata pri otrocih in mladostnikih se preučuje. Priporočil o odmerjanju za pediatrično populacijo ni mogoče dati zaradi nezadostnih podatkov (glejte poglavje 4.2).

Ledvične okvare

Omejeni podatki iz kliničnih študij podpirajo odmerjanje zdravila Eviplera enkrat dnevno pri bolnikih z blago ledvično okvaro (CrCl 50–80 ml/min). Vendar pa dolgoročni podatki o varnosti sestavin zdravila Eviplera, emtricitabina in dizoprosiltenofovirata, pri bolnikih z blago ledvično okvaro niso bili ovrednoteni. Zato naj se zdravilo Eviplera pri bolnikih z blago ledvično okvaro uporablja samo, če se oceni, da morebitne koristi zdravljenja odtehtajo morebitna tveganja (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Zdravilo Eviplera se ne priporoča pri bolnikih z zmerno ali hudo ledvično okvaro (CrCl < 50 ml/min). Pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro ledvic je treba prilagoditi interval odmerka emtricitabina in dizoprosiltenofovirata, česar ni mogoče doseči s kombinirano tableto (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Farmakokinetične parametre so v glavnem določili po vzetju enkratnih odmerkov 200 mg emtricitabina ali 245 mg dizoprosiltenofovirata pri bolnikih, ki niso bili okuženi s HIV, z različnimi stopnjami ledvične okvare. Stopnja ledvične okvare je bila določena glede na začetno vrednost CrCl (normalna ledvična funkcija je pri CrCl > 80 ml/min; blaga ledvična okvara pri CrCl = 50–79 ml/min; zmerna ledvična okvara pri CrCl = 30–49 ml/min in huda ledvična okvara pri CrCl = 10–29 ml/min).

Pri bolnikih z normalno ledvično funkcijo s srednjo vrednostjo (% koeficienta variacije) izpostavljenosti emtricitabinu 12 (25 %) µg•h/ml se je le-ta pri bolnikih z blago ledvično okvaro zvišala na 20 (6 %) µg•h/ml, pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro na 25 (23 %) µg•h/ml in na 34 (6 %) µg•h/ml pri bolnikih s hudo ledvično okvaro.

Pri bolnikih z normalno ledvično funkcijo s srednjo vrednostjo (% koeficienta variacije) izpostavljenosti tenofovirju 2.185 (12 %) ng•h/ml se je le-ta pri bolnikih z blago ledvično okvaro zvišala na 3.064 (30 %) ng•h/ml, pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro na 6.009 (42 %) ng•h/ml in na 15.985 (45 %) ng•h/ml pri bolnikih s hudo ledvično okvaro.

Pri bolnikih z ledvičnim obolenjem v končni fazi (ESRD), ki so potrebovali hemodializo, se je med dializami izpostavljenost zdravilu znatno povešala v obdobju 72 ur na 53 (19 %) µg•h/ml emtricitabina in v obdobju 48 ur na 42.857 (29 %) µg•h/ml tenofovirja.

Izvedena je bila majhna klinična študija za ocenitev varnosti, protivirusne aktivnosti in farmakokinetike dizoprosiltenofovirata v kombinaciji z emtricitabinom pri bolnikih, okuženih z virusom HIV z ledvično okvaro. Podskupina bolnikov z začetno vrednostjo CrCl med 50 in 60 ml/min, ki so ji zdravilo odmerjali enkrat dnevno, je imela 2 do 4-kratno povečanje izpostavljenosti tenofovirju in poslabšanje delovanja ledvic.

Farmakokinetike rilpivirina niso proučevali pri bolnikih z ledvično insuficienco. Ledvično izločanje rilpivirina je zanemarljivo. Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro ali z ESRD so lahko koncentracije v plazmi povišane zaradi spremenjene absorpcije, porazdelitve in/ali presnove zdravila kot posledica ledvične disfunkcije. Ker se rilpivirin močno veže na plazemske proteine, je malo verjetno, da ga bo hemodializa ali peritonealna dializa pomembno odstranila (glejte poglavje 4.9).

Jetrna okvara

Prilagoditev odmerka zdravila Eviplera ni potrebna, vendar pa se priporoča previdnost pri bolnikih z zmerno jetrno okvaro. Zdravila Eviplera niso preučili pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (stopnje C po CPT). Zato se zdravilo Eviplera ne priporoča pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (glejte poglavji 4.2 in 4.4)

Farmakokinetične lastnosti emtricitabina še niso bile proučevane na bolnikih z različnimi stopnjami jetrne insuficience.

Rilpivirinijev klorid se pretežno presnavlja in izloča z jetri. V študiji so primerjali 8 bolnikov z blago jetrno okvaro (stopnje A po CPT) z 8 ustreznimi kontrolnimi preiskovanci in 8 bolnikov z zmerno jetrno okvaro (stopnje B po CPT) z 8 ustreznimi kontrolnimi preiskovanci, pri čemer je bila izpostavitvev rilpivirinu iz več odmerkov za 47 % višja pri bolnikih z blago jetrno okvaro in 5 % višja pri bolnikih z zmerno jetrno okvaro. Rilpivirina niso preučevali pri bolnikih s hudo jetrno okvaro

(stopnje C po CPT) (glejte poglavje 4.2). Vendar pa ni mogoče izključiti, da se izpostavitve farmakološko aktivnemu, nevezanemu rilpivirinu pomembno poveča pri zmerni okvari.

Osebe brez okužbe s HIV, ki so imele različne stopnje jetrne okvare po klasifikaciji CPT, so vzele enkratni 245 mg odmerek dizoproksiltenofovirja. Farmakokinetika tenofovirja se pri osebah z jetrno okvaro ni bistveno spremenila, kar nakazuje, da pri teh osebah ni potrebno prilagoditi odmerjanja. Pri osebah brez jetrne okvare je bila srednja (% koeficienta variacije) vrednost C_{max} 223 (34,8 %) ng/ml in $AUC_{0-\infty}$ 2.050 (50,8 %) ng•h/ml tenofovirja, v primerjavi z 289 (46,0 %) ng/ml in 2.310 (43,5 %) ng•h/ml tenofovirja pri osebah z zmerno jetrno okvaro ter 305 (24,8 %) ng/ml in 2.740 (44,0 %) ng•h/ml pri osebah s hudo jetrno okvaro.

Sočasna okužba z virusom hepatitisa B in/ali hepatitisa C

Na splošno so bile farmakokinetične lastnosti emtricitabina pri bolnikih, okuženih z virusom HBV zelo podobne tistim pri zdravih osebah in bolnikih, okuženih z virusom HIV.

Populacijska farmakokinetična analiza je pokazala, da sočasna okužba z virusom hepatitisa B in/ali C nima klinično pomembnega učinka na izpostavljenost rilpivirinu.

Prehod z režima na podlagi efavirenza

Podatki o učinkovitosti iz študije GS-US-264-0111 (glejte poglavje 5.1) kažejo, da kratka obdobja nižje izpostavljenosti rilpivirinu ne vplivajo na protivirusno učinkovitost zdravila Eviplera. Zaradi zmanjšanja ravni efavirenza v plazmi se je induktivni učinek zmanjšal in koncentracije rilpivirina so se začele normalizirati. V obdobju upadanja ravni efavirenza v plazmi in povečevanja ravni rilpivirina v plazmi po prehodu ni imel noben od bolnikov ravni efavirenza ali rilpivirina pod vsakokratnimi ravnimi IC_{90} sočasno. Po prehodu z režima, ki vsebuje efavirenz, odmerka ni potrebno prilagoditi.

Nosečnost in poporodno obdobje

Po jemanju rilpivirina 25 mg enkrat dnevno kot del protiretrovirusnega režima je bila skupna izpostavljenost rilpivirinu v nosečnosti (podobna v 2. in 3. trimesečju) nižja v primerjavi s poporodnim obdobjem. Zmanjšanje izpostavljenosti nevezani prosti frakciji rilpivirina (tj. aktivna) med nosečnostjo je bilo v primerjavi s poporodnim obdobjem manj izraženo kot za skupno izpostavljenost rilpivirinu.

Pri ženskah, ki so prejemale 25 mg rilpivirina enkrat dnevno med 2. trimesečjem nosečnosti, so bile srednje vrednosti med posameznicami za vrednosti celokupnega rilpivirina C_{max} , AUC_{24h} in C_{min} v primerjavi s poporodnim obdobjem nižje za 21 %, 29 % in 35 %; med 3. trimesečjem nosečnosti pa so bile vrednosti C_{max} , AUC_{24h} in C_{min} v primerjavi s poporodnim obdobjem nižje za 20 %, 31 % in 42 %.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki o emtricitabinu na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Predklinični podatki za rilpivirinijev klorid na osnovi študij farmakološke varnosti, izpostavljenosti zdravilu, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Pri glodavcih so opazili toksičen vpliv na jetra, povezan z induciranjem jetrnega encima. Pri psih so opazili učinke, podobne holestazi.

Študije kancerogenosti z rilpivirinom pri miših in podganah so razkrile tumorogeni potencial, specifičen za te vrste, za katerega velja, da za ljudi ni pomemben.

Študije na živalih so pokazale, da rilpivirin prehaja skozi placento v omejenih količinah. Ni znano, ali pri nosečnicah poteka prehod rilpivirina skozi placento. Pri podganah in kuncih rilpivirin ni bil teratogen.

Predklinični podatki za dizoprosiltenofovirat na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Izsledki iz študij toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih pri podganah, psih in opicah pri stopnjah izpostavljenosti, ki so bile večje ali enake stopnjam klinične izpostavljenosti, in ki so morda pomembne za klinično uporabo, vključujejo spremembe ledvic in kosti in zmanjšanje koncentracije serumskega fosfata. Toksičen vpliv na kosti je bil diagnosticiran kot osteomalacija (pri opicah) in kot zmanjšana mineralna gostota kosti (podgane in psi).

V študijah genotoksičnosti in študijah toksičnosti s ponavljajočim se odmerkom, ki so trajale en mesec ali manj z uporabo kombinacije emtricitabina in dizoprosiltenofovirata niso ugotovili poslabšanja toksikoloških vplivov, v primerjavi s posameznima učinkovinama.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

premreženi natrijev karmelozat
laktoza monohidrat
magnezijev stearat
mikrokristalna celuloza
polisorbat 20
povidon
predgelirani koruzni škrob

Filmska obloga

hipromeloza
barvilo indigotin
laktoza monohidrat
polietilen glikol
rdeč železov oksid
barvilo sončno rumeno FCF (E110)
titanov dioksid
triacetin

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago. Plastenke shranjujte tesno zaprto.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Plastenka iz polietilena visoke gostote (HDPE), s polipropilensko, za otroke varno zaporko, ki vsebuje 30 filmsko obloženih tablet in silikagelsko sušilno sredstvo.

Na voljo so naslednje velikosti pakiranj: škatle s po 1 plastenko s 30 filmsko obloženimi tabletami in škatle z 90 (3 plastenke s po 30) filmsko obloženimi tabletami. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 28. november 2011
Datum zadnjega podaljšanja: 22. julij 2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI**OZNAČEVANJE NA PLASTENKI IN ŠKATLI****1. IME ZDRAVILA**

Eviplera 200 mg/25 mg/245 mg filmsko obložene tablete
emtricitabin/rilpivirin/dizoproksiltenofovirat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg emtricitabina, 25 mg rilpivirina (v obliki klorida) in 245 mg dizoproksiltenofovirata (v obliki fumarata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo monohidrat in barvilo sončno rumeno FCF (E110), za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 filmsko obloženih tablet
90 (3 plastenke s po 30) filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago. Plastenko shranjujte tesno zaprto.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/737/001 30 filmsko obloženih tablet
EU/1/11/737/002 90 (3 platenke s po 30) filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Eviplera [samo na zunanji ovojnini]

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako. [Samo na zunanji ovojnini]

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC {številk}
SN {številk}
NN {številk}
[samo na zunanji ovojnini]

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Eviplera 200 mg/25 mg/245 mg filmsko obložene tablete emtricitabin/rilpivirin/dizoproksiltenofovirat

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je zdravilo Eviplera in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Eviplera
3. Kako jemati zdravilo Eviplera
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Eviplera
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Eviplera in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Eviplera vsebuje tri učinkovine, ki se uporabljajo za zdravljenje okužbe z virusom človeške imunske pomanjkljivosti (HIV):

- emtricitabin, zaviralec nukleozidne reverzne transkriptaze (NRTI)
- rilpivirin, nenukleozidni zaviralec reverzne transkriptaze (NNRTI)
- dizoproksiltenofovirat, nukleotidni zaviralec reverzne transkriptaze (NtRTI)

Vsaka od teh učinkovin, znanih kot protiretrovirusna zdravila, deluje tako, da vpliva na encim (na beljakovino, imenovano 'reverzna transkriptaza'), ki je nujen za razmnoževanje virusa.

Zdravilo Eviplera zmanjša količino virusa HIV v vašem telesu. S tem se vaš imunski sistem izboljša in zmanjša se tveganje za razvoj bolezni, povezanih z okužbo s HIV.

Eviplera je zdravilo za zdravljenje okužbe z virusom človeške imunske pomanjkljivosti (HIV) pri odraslih, starih 18 let in več.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Eviplera

Ne jemljite zdravila Eviplera

- Če ste **alergični** na emtricitabin, rilpivirin, dizoproksiltenofovirat ali na katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6 tega navodila).

→ Če to velja za vas, o tem **nemudoma obvestite zdravnika.**

- Če trenutno uporabljate katero koli od naslednjih zdravil
 - **karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital in fenitoin** (zdravila za zdravljenje epilepsije in preprečevanje epileptičnih napadov)

- **rifampicin in rifapentin** (uporablja se za zdravljenje nekaterih bakterijskih okužb, kot je tuberkuloza)
- **omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol in esomeprazol** (zaviralci protonske črpalke, zdravila, ki se uporabljajo za preprečevanje in zdravljenje razjed na želodcu, zgage in refluksne bolezni)
- **deksametazon** (kortikosteroid, ki se uporablja za zdravljenje vnetij in zaviranje imunskega sistema) pri peroralnem jemanju ali injiciran (razen v obliki enkratnega odmerka)
- **zdravila, ki vsebujejo šentjanževko** (*Hypericum perforatum*) (zeliščni pripravek proti depresiji in tesnobi)

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pri jemanju zdravila Eviplera morate ostati v zdravniški oskrbi.

- To zdravilo ne ozdravi okužbe z virusom HIV. Kljub jemanju zdravila Eviplera se lahko pojavijo okužbe ali druge bolezni, povezane z okužbo z virusom HIV.
- **Obvestite zdravnika, če ste imeli težave z ledvicami** ali če so preiskave pokazale, da imate težave z ledvicami. Zdravilo Eviplera lahko vpliva na ledvice. Pred zdravljenjem in v času zdravljenja bo zdravnik morda naredil krvne preiskave, da bo ocenil delovanje ledvic. Uporaba zdravila Eviplera se ne priporoča, če imate zmerno do hudo bolezen ledvic.

Zdravila Eviplera se ponavadi ne jemlje z drugimi zdravili, ki bi lahko poškodovale ledvice (glejte *Druga zdravila in zdravilo Eviplera*). Če je to neizogibno, bo zdravnik enkrat tedensko nadzoroval funkcijo vaših ledvic.

- **Obvestite zdravnika, če imate jetrne bolezni v anamnezi, vključno s hepatitisom.** Pri bolnikih s HIV z jetrnimi boleznimi, vključno s kroničnim hepatitisom B ali C, ki se zdravijo s protiretrovirusnimi zdravili, obstaja povečano tveganje za pojav hudih in potencialno življenjsko nevarnih težav z jetri. Če imate hepatitis C, bo zdravnik natančno preučil najboljši režim zdravljenja za vas. Dve učinkovini v zdravilu Eviplera (dizoproksiltenofovirat in emtricitabin) kažeta zmerno aktivnost proti virusu hepatitisa B. Če imate jetrne bolezni v anamnezi ali kronični hepatitis B, bo zdravnik morda naredil krvne preiskave, da bo nadzoroval delovanje vaših jeter.

Če imate okužbo s hepatitisom B, se lahko težave z jetri poslabšajo, ko prenehate jemati zdravilo Eviplera. Pomembno je, da zdravila Eviplera ne prenehate jemati, ne da se pogovorite z zdravnikom: glejte poglavje 3, *Ne prenehajte jemati zdravila Eviplera*.

- Takoj obvestite zdravnika in prenehajte jemati zdravilo Eviplera, če se pojavi kožni izpuščaj z naslednjimi simptomi: zvišana telesna temperatura, mehurji, rdečina v očeh in oteklost obraza, ust ali telesa. To lahko postane resno ali potencialno življenjsko nevarno.
- **Če ste stari več kot 65 let, se pogovorite z zdravnikom.** Niso preučili dovolj bolnikov, starejših od 65 let. Če ste stari več kot 65 let in so vam predpisali zdravilo Eviplera, vas bo zdravnik skrbno nadziral.

Med jemanjem zdravila Eviplera

Ko začnete jemati zdravilo Eviplera, bodite pozorni na:

- morebitne znake vnetja ali okužbe
- težave s kostmi (ki se kažejo kot vztrajna kostna bolečina ali njeno poslabšanje in včasih tudi zlom) se lahko pojavijo tudi zaradi okvare celic ledvičnih tubulov (glejte poglavje 4, *Možni neželeni učinki*). Zdravnika obvestite, če imate kostne bolečine ali zlome.

Dizoprosiltenofovirat (sestavina zdravila Eviplera) lahko povzroči tudi izgubo kostne mase. Na splošno so učinki dizoprosiltenofovirata na dolgoročno zdravje kosti in tveganje za zlome pri odraslih in pediatričnih bolnikih negotovi. Zdravnika obvestite, če veste, da imate osteoporozo. Pri bolnikih z osteoporozo je tveganje za zlome večje

→ Če opazite katerega od teh simptomov, takoj obvestite zdravnika.

Otroci in mladostniki

Otrokom in mladostnikom, starim pod 18 let, **ne dajajte tega zdravila.**

Druga zdravila in zdravilo Eviplera

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To velja tudi za zdravila in zeliščne pripravke, ki ste jih dobili brez recepta.

Obvestite zdravnika, če uporabljate kaj od naslednjega:

- Katero koli drugo zdravilo, ki vsebuje:
 - emtricitabin
 - rilpivirin
 - dizoprosiltenofovirat
 - tenofoviralafenamid
 - druga protivirusna zdravila, ki vsebujejo lamivudin ali dipivoksiladefovirat

Zdravilo Eviplera lahko medsebojno deluje z drugimi zdravili. To lahko posledično vpliva na količino zdravila Eviplera ali drugih zdravil v vaši krvi. Zato ima lahko zdravilo manjši učinek ali pa se poslabšajo neželeni učinki. V nekaterih primerih bo moral zdravnik prilagoditi vaš odmerek ali opraviti preiskave ravni v krvi.

- Zdravila, ki lahko poškodujejo ledvice, primeri vključujejo:
 - aminoglikozidi (kot so streptomycin, neomicin in gentamicin), vankomicin (za bakterijske okužbe)
 - foskarnet, ganciklovir, cidofovir (za virusne okužbe)
 - amfotericin B, pentamidin (za glivične okužbe)
 - interleukin-2, imenuje se tudi aldeslevkin (za zdravljenje raka)
 - nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID, za lajšanje bolečin v kosteh ali mišicah)
- **Zdravila, ki vsebujejo didanozin (za okužbe z virusom HIV):** Jemanje zdravila Eviplera z drugimi protivirusnimi zdravili, ki vsebujejo didanozin, lahko zviša nivoje didanozina v krvi in zmanjša število celic CD4+. Pri sočasnem jemanju zdravil, ki vsebujejo dizoprosiltenofovirat in didanozin, so redko poročali o vnetju trebušne slinavke in laktoacidozi (preveč mlečne kisline v krvi), ki je bila včasih smrtna. Vaš zdravnik bo skrbno pretehtal, če vas bo zdravil z drugimi zdravili za zdravljenje okužb s HIV (glejte *Druga zdravila, ki se uporabljajo za okužbe z virusom HIV*).
- **Druga zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje okužb s HIV:** Nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (NNRTI). Zdravilo Eviplera vsebuje NNRTI (rilpivirin), zato se zdravila Eviplera ne sme kombinirati z drugimi zdravili te vrste. Vaš zdravnik se bo po potrebi z vami dogovoril za drugo zdravilo.
- **Rifabutin**, zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje nekaterih bakterijskih okužb. To zdravilo lahko zmanjša količino rilpivirina (sestavina zdravila Eviplera) v vaši krvi. Vaš zdravnik vam

bo morda moral dati dodatni odmerek rilpivirina za zdravljenje vaše okužbe s HIV (glejte poglavje 3, *Kako jemati zdravilo Eviplera*).

- Antibiotiki, ki se uporabljajo za zdravljenje bakterijskih okužb, vključno s tuberkulozo, ki vsebujejo:
 - klaritromicin
 - eritromicinTa zdravila lahko zvišajo količino rilpivirina (učinkovina v zdravilu Eviplera) v vaši krvi. Vaš zdravnik bo morda moral spremeniti odmerek antibiotika ali vam dati drugi antibiotik.
- Zdravila za zdravljenje razjed, zgage ali refluksa kisline, kot so:
 - antacidi (aluminijev/magnezijev hidroksid ali kalcijev karbonat)
 - antagonisti H₂ (famotidin, cimetidin, nizatidin ali ranitidin)Ta zdravila lahko zmanjšajo količino rilpivirina (sestavina zdravila Eviplera) v vaši krvi. Če jemljete ta zdravila, vam bo zdravnik dal drugo zdravilo za razjede želodca, zgago ali refluks kisline ali priporočal, kako in kdaj naj zdravilo vzamete.
- **Če jemljete antacid** (kot so zdravila, ki vsebujejo magnezij ali kalij), ga vzemite vsaj 2 uri pred zdravilom Eviplera ali najmanj 4 ure po tem (glejte poglavje 3, *Kako jemati zdravilo Eviplera*).
- **Če jemljete antagonist H₂** (uporablja se tudi za zdravljenje čezmernega izločanja želodčne kisline ali refluksne bolezni), ga vzemite vsaj 12 ur pred zdravilom Eviplera ali najmanj 4 ure po tem. Antagoniste H₂ lahko vzamete le enkrat dnevno, če jemljete zdravilo Eviplera. Antagonistov H₂ ne jemljite z režimom dvakrat dnevno. Z zdravnikom se pogovorite o alternativnem režimu (glejte poglavje 3, *Kako jemati zdravilo Eviplera*).
- **Metadon**, zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje zasvojenosti z opiaty, saj bo moral zdravnik morda prilagoditi vaš odmerek metadona.
- **Dabigatran eteksilat**, zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje bolezni srca, saj bo moral zdravnik morda nadzirati ravni tega zdravila v vaši krvi.

→ **Obvestite zdravnika, če jemljete katerega od teh zdravil. Ne prekinite zdravljenja brez posvetovanja z zdravnikom.**

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

- Med jemanjem zdravila Eviplera morate uporabljati učinkovito kontracepcijo.
- **Zdravnika takoj obvestite, če zanosite ali če načrtujete zanositev.** Noseče ženske se morajo o uporabi zdravila Eviplera posvetovati z zdravnikom. Vaš zdravnik se bo z vami pogovoril o možnih koristih in tveganjih zdravljenja z zdravilom Eviplera za vas in vašega otroka.
- **Če ste zdravilo Eviplera jemali** med nosečnostjo, vas lahko zdravnik naroči na redne preiskave krvi in druge diagnostične preiskave, da bo spremljal razvoj vašega otroka. Pri otrocih, katerih matere so med nosečnostjo jemale nukleozidne zaviralce reverzne transkriptaze (*NRTI, nucleoside reverse transcriptase inhibitors*), je korist zaščite pred virusom HIV odtehtala tveganje za neželene učinke.

Med zdravljenjem z zdravilom Eviplera ne dojite. To je zato, ker učinkovine tega zdravila prehajajo v materino mleko.

Dojenje ni priporočljivo pri ženskah, ki živijo z virusom HIV, ker se lahko okužba z virusom HIV z materinim mlekom prenese na dojenčka.

Če dojite ali razmišljate o tem, da bi dojili, **se glede tega čim prej pogovorite** z zdravnikom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ne vozite avtomobila in ne upravljajte strojev, če ste po uporabi zdravila utrujeni, zaspani ali omočeni.

Zdravilo Eviplera vsebuje laktozo, barvilo sončno rumeno FCF (E110) in natrij

- Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.
- **Obvestite zdravnika, če imate alergijo na barvilo sončno rumeno FCF (E110).** Zdravilo Eviplera vsebuje barvilo sončno rumeno FCF (E110), ki lahko povzroči alergijske reakcije.
- To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo Eviplera

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Običajen odmerek je ena tableta peroralno vsak dan. Tableto morate vzeti vsak dan s hrano. To je pomembno, da dobite pravilne ravni učinkovine v telo. Samo hranljivi napitek ne nadomesti hrane.

Tableto pogoltnite celo z vodo.

Tablete ne žvečite, drobite ali delite – to lahko vpliva na način sproščanja zdravila v vašem telesu.

Če zdravnik odloči, da boste prenehali jemati eno od sestavin zdravila Eviplera, ali da bo spremenil odmerek zdravila Eviplera, boste morda za zdravljenje okužbe s HIV dobivali emtricitabin, rilpivirin in/ali dizoproksiltenofovirat ločeno ali z drugimi zdravili.

Če jemljete antacid, kot so zdravila, ki vsebujejo magnezij ali kalij, ga vzemite vsaj 2 uri pred uporabo zdravila Eviplera ali najmanj 4 ure po tem.

Če jemljete antagonist H₂, kot je famotidin, cimetidin, nizatidin ali ranitidin, ga vzemite vsaj 12 ur pred uporabo zdravila Eviplera ali najmanj 4 ure po tem. Antagoniste H₂ lahko jemljete le enkrat dnevno, če jemljete zdravilo Eviplera. Antagonistov H₂ ne jemljite dvakrat dnevno. Z zdravnikom se pogovorite o alternativnem režimu.

Če jemljete rifabutin. Vaš zdravnik vam bo morda moral dati dodatni odmerek rilpivirina. Tableto rilpivirina vzemite sočasno z zdravilom Eviplera. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Eviplera, kot bi smeli

Če ste pomotoma zaužili odmerek zdravila Eviplera, višji od priporočenega, obstaja povečano tveganje za pojav možnih neželenih učinkov (glejte poglavje 4, *Možni neželeni učinki*).

Takoj se posvetujte z zdravnikom ali poiščite najbližjo urgentno ambulanto. S seboj imejte platenko tablet, da boste lahko opisali, kaj ste zaužili.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Eviplera

Pomembno je, da ne pozabite vzeti nobenega odmerka zdravila Eviplera.

Če ste pozabili vzeti odmerek:

- **Če opazite v roku 12 ur** od časa, ko zdravilo Eviplera običajno vzamete, morate tableto vzeti čim prej. Tableto vedno vzemite s hrano. Nato vzemite naslednji odmerek z obrokom ob vašem običajnem času.
- **Če opazite po 12 urah ali več** od časa, ko običajno vzamete zdravilo Eviplera, pozabljenega odmerka ne vzemite. Počakajte in vzemite naslednji odmerek s hrano ob vašem običajnem času.

Če bruhate manj kot 4 ure po zaužitju zdravila Eviplera, vzemite še eno tableto s hrano. **Če bruhate več kot 4 ure po zaužitju zdravila Eviplera**, vam ni treba vzeti še ene tablete, dokler ni čas za naslednjo tableto po vašem režimu jemanja.

Ne prenehajte jemati zdravila Eviplera

Ne prenehajte jemati zdravila Eviplera, ne da bi se posvetovali z zdravnikom. Prenehanje jemanja zdravila Eviplera lahko resno vpliva na vaš odziv na prihodnje zdravljenje. Če zaradi katerega koli razloga prenehate jemati zdravilo Eviplera, se pogovorite z zdravnikom, preden začnete ponovno jemati tablete zdravila Eviplera. Vaš zdravnik vam bo morda učinkovine zdravila Eviplera predpisal ločeno, če imate težave ali je treba odmerek prilagoditi.

Ko se vaše zaloge zdravila Eviplera manjšajo, si ga priskrbite pri zdravniku ali farmacevtu. To je zelo pomembno, ker se lahko količina virusa začne večati že po kratki prekinitvi uporabe zdravila. Nato bo morda virus še težje zdraviti.

Če ste okuženi z virusom HIV in hepatitisom B, je še zlasti pomembno, da ne prenehate z zdravljenjem z zdravilom Eviplera, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom. Krvne preiskave ali simptomi pri nekaterih bolnikih so kazali, da se je njihov hepatitis poslabšal po prenehanju zdravljenja z emtricitabinom ali dizoproksiltenofoviratom (dve od treh učinkovin zdravila Eviplera). Če prenehate jemati zdravilo Eviplera, vam lahko zdravnik priporoči, da se začnete ponovno zdraviti proti hepatitisu B. Morda bodo pri vas potrebne krvne preiskave, ki bodo pokazale delovanje vaših jeter, 4 mesece po prenehanju zdravljenja. Pri nekaterih bolnikih z napredovalim obolenjem jeter ali cirozo prenehanje zdravljenja ni priporočeno, saj lahko to povzroči poslabšanje hepatitisa, ki je lahko življenjsko nevarno.

→ Nemudoma obvestite zdravnika o vsakem novem ali nenavadnem simptomu potem, ko ste prenehali z zdravljenjem, še posebej o simptomih, ki jih povezujete z okužbo s hepatitisom B.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Možni neželeni učinki: takoj obvestite zdravnika

- **Laktacidoza** (preveč mlečne kisline v krvi) je redek, a življenjsko nevaren neželeni učinek pri nekaterih zdravilih za zdravljenje HIV. Laktacidoza se pogosteje pojavi pri ženskah, zlasti tistih s prekomerno telesno maso in pri ljudeh z jetrno boleznijo. Znaki laktacidoze so lahko:

- globoko, hitro dihanje
- utrujenost ali omotica
- občutek siljenja na bruhanje (*navzea*), bruhanje
- bolečine v trebuhu

→ Če menite, da imate laktacidozo, takoj obvestite zdravnika.

Vsakršni znak vnetja ali okužbe. Pri nekaterih bolnikih z napredovalo okužbo s HIV (AIDS-om) in oportunističnimi okužbami v anamnezi (okužbe, ki se pojavijo pri ljudeh z oslabiljenim imunskim sistemom), se lahko znaki in simptomi vnetja zaradi prejšnjih okužb pojavijo kmalu po začetku zdravljenja HIV. Prevladuje mnenje, da ti simptomi nastanejo zaradi izboljšanja imunskega odziva telesa, ki telesu omogoča, da se bori proti okužbam, ki so lahko prisotne brez očitnih simptomov.

Poleg oportunističnih okužb se lahko po začetku jemanja zdravil za zdravljenje okužbe s HIV pojavijo tudi avtoimunske bolezni (stanja, do katerih pride, ko imunski sistem napade zdravo telesno tkivo). Avtoimunske bolezni se lahko pojavijo več mesecev po začetku zdravljenja. Če opazite kakršnekoli simptome okužbe ali druge simptome, na primer mišično oslabeledost, oslabeledost, ki se najprej pojavi v dlaneh in stopalih in nato širi proti trupu, palpitacije, tremor ali hiperaktivnost, zaradi potrebnega zdravljenja nemudoma obvestite zdravnika.

→ Če opazite kakršne koli simptome vnetja ali okužbe, takoj obvestite zdravnika.

Zelo pogosti

(pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- driska, bruhanje, občutek siljenja na bruhanje (*navzea*)
- težave s spanjem (*nespečnost*)
- omotičnost, glavobol
- izpuščaji
- občutek oslabeledosti

Preiskave lahko kažejo tudi:

- zmanjšanje ravni fosfata v krvi
- povišane ravni kreatin kinaze v krvi, ki lahko povzročijo bolečine in oslabeledost mišic
- povišane ravni holesterola in/ali pankreasne amilaze v krvi
- povišane ravni jetrnih encimov v krvi

→ Če postane kateri koli od teh neželenih učinkov resen, takoj obvestite zdravnika.

Pogosti

(pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- zmanjšan apetit
- depresija in depresivno razpoloženje
- utrujenost, zaspanost (somnolenca)
- omotica
- bolečina, bolečine ali nelagodje v trebuhu, občutek napihnenosti, suha usta
- nenavadne sanje, motnje spanja
- težave s prebavo, ki privedejo do slabega počutja po zaužitem obroku, vetrovi (flatulenca)
- izpuščaji (vključno z rdečimi pikami ali ogrci, včasih z mehurjasto in oteklo kožo), kar je lahko alergična reakcija, srbečica, sprememba obarvanosti kože, vključujoč temne lise
- druge alergijske reakcije, kot so piskanje, otekanje ali omotičnost

Preiskave lahko kažejo tudi:

- nizko število belih krvnih celic (zmanjšanje števila belih krvnih celic lahko povzroči večjo nagnjenost k okužbam)
- nizko število krvnih ploščic (vrsta krvnih celic, ki sodeluje pri strjevanju krvi)
- znižanje hemoglobina v krvi (nizko število rdečih krvnih celic)
- povišanje maščobnih kislin (*trigliceridov*), bilirubina ali sladkorja v krvi
- težave s pankreasom

→ Če postane kateri koli od teh neželenih učinkov resen, obvestite zdravnika.

Občasni

(pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- anemija (nizko število rdečih krvnih teles)
- bolečine v trebuhu zaradi vnetja pankreasa
- razpad mišičnega tkiva, bolečine v mišicah ali mišična oslabeledost
- oteklost obraza, ustnic, jezika ali grla
- znaki ali simptomi vnetja ali okužbe
- hude kožne reakcije, vključno z izpuščajem, ki jih spremljajo zvišana telesna temperatura, oteklost in težave z jetri
- poškodbe celic ledvičnih tubulov

Preiskave lahko kažejo tudi:

- zmanjšanje količine kalija v krvi
- povišan kreatinin v krvi
- spremembe urina

→ Če postane kateri koli od teh neželenih učinkov resen, obvestite zdravnika.

Redki

(pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- laktacidoza (glejte Možni neželeni učinki; takoj obvestite zdravnika)
- bolečine v križu zaradi ledvične okvare, vključno z ledvično odpovedjo. Vaš zdravnik lahko opravi krvne preiskave, da ugotovi, ali vaše ledvice dobro delujejo
- zamaščena jetra
- rumena obarvanost kože ali oči, srbečica ali bolečine v trebuhu zaradi vnetja jeter
- vnetje ledvic, izločanje večjih količin urina in občutek žeje
- mehčanje kosti (z bolečinami v kosteh, včasih tudi zlom)

Razpad mišičnega tkiva, mehčanje kosti (z bolečinami v kosteh, kar včasih vodi v zlom), bolečine v mišicah, mišična oslabeledost in zmanjšanje količine kalija ali fosfatov v krvi se lahko pojavijo zaradi poškodbe celic ledvičnih tubulov.

→ Če postane kateri koli od teh neželenih učinkov resen, obvestite zdravnika.

Drugi možni neželeni učinki, ki se lahko pojavijo med zdravljenjem okužbe z virusom HIV

Pogostnost naslednjih neželenih učinkov je neznana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

- **Težave s kostmi.** Pri nekaterih bolnikih, ki jemljejo kombinirana protiretrovirusna zdravila, kot je zdravilo Eviplera, se lahko pojavi bolezen kosti, imenovana *osteonekroza* (odmiranje kostnega tkiva kot posledica pomanjkanja oskrbe kosti s krvjo). Jemanje te vrste zdravil dolgo časa, jemanje kortikosteroidov, pitje alkohola, zelo šibek imunski sistem in prekomerna telesna masa so lahko nekateri od številnih dejavnikov tveganja za nastanek te bolezni. Znaki osteonekroze so:
 - togost sklepov
 - bolečine (zlasti v kolkih, kolenih in ramenih)
 - težave pri gibanju

→ Če opazite katerega koli od teh simptomov, obvestite zdravnika.

Med zdravljenjem okužbe z virusom HIV lahko pride do povečanja telesne mase ter zvišanja koncentracij lipidov in glukoze v krvi. To je lahko deloma povezano z obnovljenim zdravjem in življenjskim slogom, pri krvnih lipidih pa občasno tudi s samimi zdravili za zdravljenje okužbe z virusom HIV. Zdravnik bo opravil preiskave glede teh sprememb.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Eviplera

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na platenki in škatli poleg oznake {EXP}. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago. Platenko shranjujte tesno zaprto.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Eviplera

- **Učinkovine so emtricitabin, rilpivirin in dizoproksiltenofovirat.** Ena filmsko obložena tableta zdravila Eviplera vsebuje 200 mg emtricitabina, 25 mg rilpivirina (v obliki klorida) in 245 mg dizoproksiltenofovirata (v obliki fumarata).
- Druge sestavine so:
Jedro tablete:
mikrokristalna celuloza, laktoza monohidrat, povidon, predgelirani koruzni škrob, polisorbitat 20, premreženi natrijev karmelozat in magnezijev stearat

Filmska obloga:
hipromeloza, barvilo indigotin, laktoza monohidrat, polietilen glikol, rdeč železov oksid, barvilo sončno rumeno FCF (E110), titanov dioksid in triacetin.

Izgled zdravila Eviplera in vsebina pakiranja

Zdravilo Eviplera so vijolično-rožnate filmsko obložene tablete v obliki kapsule z vtisnjeno besedo "GSI" na eni strani in prazne na drugi strani. Zdravilo Eviplera je na voljo v platenkah po 30 tablet in v pakiranjih s po 3 platenkami, od katerih vsaka vsebuje 30 tablet. Vsaka platenka vsebuje silikagelsko sušilno sredstvo, ki mora ostati v platenki zaradi zaščite vaših tablet. Silikagelsko sušilno sredstvo je v posebni vrečici ali vsebniku, ki ga ne smete zaužiti.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.