

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Eviplera 200 mg/25 mg/245 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg emtritsitabiini, 25 mg rilpiviriini (vesinikkloriidina) ja 245 mg tenofoviirdisoproksiili (fumaraadina).

Teadaolevat toimet omavad abiained

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 277 mg laktoosmonohüdraati ja 4 mikrogrammi päikeseloojangukollast alumiiniumlakki (E110).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Purpurjasroosad mandlikujulised õhukese polümeerikattega tabletid, mõõtmetega 19 mm × 8,5 mm, mille ühele küljele on märgitud „GSI“ ja teine külg on sile.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Eviplera on näidustatud raviks ilma teadaolevate mutatsioonideta, mida seostatakse resistentsusega mittereplikatsiooni pöördtranskriptaasi inhibiitorite (NNRTI) klassi kuuluvate ainete, tenofoviiri või emtritsitabiini suhtes ning viiruskoormusega $\leq 100\,000$ HIV-1 RNA koopiat/ml 1. tüüpi inimese immuunpuudulikkuse viirusnakkusega (HIV-1) nakatunud täiskasvanutel (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.1).

Eviplera kasutamisel tuleb juhendada genotüüpse resistentsuse kontrollist ja/või varasematest resistentsuse andmetest (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Eviplera ravi peab alustama HIV-infektsiooni ravis kogenud arst.

Annustamine

Täiskasvanud

Eviplera soovitatav annus on üks tablett üks kord ööpäevas, manustatuna suukaudselt. Eviplera't **tuleb manustada koos toiduga** (vt lõik 5.2).

Kui ravi lõpetamine on näidustatud Eviplera ühe koostisosa tõttu või kui on vajalik annust korrigeerida, siis on emtritsitabiin, rilpiviriinivesinikkloriid ja tenofoviirdisoproksiil saadaval eraldi preparaatidena. Palun tutvuge nende preparaatide ravimi omaduste kokkuvõttega.

Juhul kui patsient jätab ühe Eviplera annuse vahele ja plaanipärasest manustamisajast on möödunud vähem kui 12 tundi, peab ta Eviplera annuse võimalikult ruttu manustama koos toiduga ja seejärel jätkama plaanipärase annustamisgraafikuga. Juhul kui patsient on jätnud Eviplera annuse vahele ja vahele jätmisest on möödunud rohkem kui 12 tundi, ei tohi patsient vahele jäänud annust manustada, vaid peab lihtsalt jätkama plaanipärase annustamisgraafikuga.

Juhul kui patsient oksendab kuni 4 tunni jooksul pärast Eviplera võtmist, tuleb võtta veel üks tablett Eviplera't koos toiduga. Juhul kui patsient oksendab rohkem kui 4 tunni möödumisel pärast Eviplera võtmist, ei ole Eviplera lisaannuse võtmine enne järgmise tavapärase ettenähtud annuse võtmist vajalik.

Annuse kohandamine

Eviplera manustamisel koos rifabutiiniga on soovitatav võtta koos Eviplera'ga lisaks üks 25 mg tablett rilpiviriini ööpäevas kogu rifabutiiniga samaaegselt manustamise kestel (vt lõik 4.5).

Eripopulatsioonid

Eakad

Eviplera't ei ole uuritud üle 65-aastastel patsientidel. Eakatele patsientidele tuleb Eviplera't manustada ettevaatlikult (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Neerufunktsiooni kahjustus

Eviplera-raviga kaasnes varajane vähene seerumi kreatiniinisalduse suurenemine, mis jäi aja jooksul stabiilseks ning mida ei peeta kliiniliselt oluliseks (vt lõik 4.8).

Kliiniliste uuringute käigus saadud piiratud andmete alusel on kerge neerufunktsiooni kahjustusega (kreatiniini kliirens (CrCl) 50...80 ml/min) patsientide Eviplera soovituslik annus üks kord ööpäevas. Pikaajalise ohutuse andmeid Eviplera emtritsitabiini- ja tenofoviirdisoproksiili komponentide kohta ei ole kerge neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel siiski hinnatud. Seetõttu võib Eviplera't kasutada kerge neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel ainult sel juhul, kui ravi võimalik kasu on suurem sellega kaasnevatest võimalikest ohtudest (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Eviplera't ei soovitata kasutada mõõduka või raske neerufunktsiooni kahjustusega (CrCl < 50 ml/min) patsientidel. Mõõduka või raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel tuleb kohandada emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili manustamisintervalli, mis ei ole kombineeritud tableti puhul võimalik (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Maksafunktsiooni kahjustus

Eviplera kasutamise kohta kerge või mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega (Child-Pugh-Turcotte'i (CPT) skoor A või B) patsientidel ei ole piisavalt teavet. Kerge või mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole vaja Eviplera annust korrigeerida. Mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel tuleb Eviplera kasutamisel olla ettevaatlik. Eviplera't ei ole uuritud raske maksafunktsiooni kahjustusega (CPT skoor C) patsientidel. Seetõttu ei soovitata Eviplera't kasutada raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Eviplera-ravi katkestamisel samaaegse HIV- ja B-hepatiidi viirusega (HBV) patsientidel tuleb patsiente hooliga jälgida, et tuvastada võimalikke tõendeid hepatiidi ägenemisest (vt lõik 4.4).

Lapsed

Eviplera ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 18 aasta ei ole veel tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõigus 5.2, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Rasedus

Raseduse ajal täheldati rilpiviriini (ühe Eviplera komponendi) kontsentratsioonide vähenemist; seetõttu tuleb viiruskoormust hoolikalt jälgida. Alternatiivina võib kaaluda üleminekut teisele retroviirusvastasele raviskeemile (vt lõigud 4.4, 4.6, 5.1 ja 5.2).

Manustamisviis

Eviplera't tuleb manustada üks kord ööpäevas suukaudselt koos toiduga (vt lõik 5.2). Eviplera soovitatakse koos veega tervelt alla neelata. Õhukese polümeerikattega tabletti ei tohi närida, purustada ega poolitada, sest see võib mõjutada Eviplera imendumist.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete suhtes.

Eviplera't ei tohi manustada koos järgmiste ravimitega, sest see võib põhjustada rilpiviriini plasmasisalduse märkimisväärtset vähenemist (tsütokroom P450 [CYP]3A ensüümi indutseerimise või mao pH suurenemise tõttu), mis võib omakorda põhjustada Eviplera ravitoime kadumist:

- krambivastased ravimid: karbamasepiin, okskarbasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin
- antimükobakteriaalsed ravimid: rifampitsiin, rifapentiin
- prootonpumba inhibiitorid, nt omeprasool, esomeprasool, lansoprasool, pantoprasool, rabepprasool
- süsteemsed glükokortikoidid: deksametasoon, v.a üheannuselise ravina
- naistepuna (*Hypericum perforatum*)

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Viroloogilise ravivastuse puudumine ja resistentsuse tekkimine

Eviplera't ei ole hinnatud patsientidel, kellel on esinenud eelnev viroloogilise ravivastuse puudumine mis tahes muule retroviirusvastasele ravile. Kasutamise õigustamiseks patsientidel, kellel eelnev ravi NNRTI-ga ebaõnnestus, ei ole piisavalt andmeid. Eviplera kasutamisel tuleb juhinduda resistentsuse kontrollist ja/või varasematest resistentsuse andmetest (vt lõik 5.1).

Kahest 96 nädala jooksul teostatud III faasi kliinilise uuringu (C209 [ECHO] ja C215 [THRIVE]) efektiivsuse koondanalüüsist nähtus, et emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil + rilpiviriinravi saanud patsientidel, kelle viiruskoormus oli uuringu alguses > 100 000 HIV-1 RNA koopiat/ml, oli suurem viroloogilise ravivastuse puudumise oht (17,6% rilpiviriiniga *versus* 7,6% efavirensiga) võrreldes patsientidega, kelle viiruskoormus oli ≤ 100 000 HIV-1 RNA koopiat/ml (5,9% rilpiviriiniga *versus* 2,4% efavirensiga). Viroloogilise ravivastuse puudumise määr patsientidel, kes said 48. ja 96. nädalal emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil + rilpiviriinravi, oli vastavalt 9,5% ja 11,5% ning 4,2% ja 5,1% emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil + efavirensravi rühmas. Erinevus uute viroloogiliste ravivastuste puudumiste määras 48. nädala analüüsist kuni 96. nädala analüüsini ei olnud rilpiviriini ja efavirensi rühmade vahel statistiliselt märkimisväärne. Viroloogilise ravivastuseta patsientidel, kelle viiruskoormus oli uuringu alguses > 100 000 HIV-1 RNA koopiat/ml, esines sagedamini ravist tingitud resistentsust NNRTI klassi kuuluvate ainete suhtes. Võrrelduna efavirensile viroloogilise ravivastuseta patsientidega tekkis lamivudiini/emtritsitabiini resistentsus sagedamini neil patsientidel, kellel puudus viroloogiline ravivastus rilpiviriinile (vt lõik 5.1).

Kardiovaskulaarne toime

Supraterapeutilistes annustes (75 mg ja 300 mg üks kord ööpäevas) manustatuna seostati rilpiviriini elektrokardiogrammi (EKG) QTc-intervalli pikenemisega (vt lõigud 4.5 ja 5.1). Rilpiviriini manustamine soovitatavas annuses 25 mg üks kord ööpäevas ei oma kliiniliselt olulist toimet QTc-intervallile. Ettevaatlik tuleb olla Eviplera samaaegsel manustamisel koos ravimitega, millel on teadaolev polümorfse ventrikulaarse tahhükardia (*Torsade de Pointes*) esilekutsumise oht.

Koosmanustamine teiste ravimitega

Eviplera't ei tohi manustada samaaegselt teiste emtritsitabiini, tenofoviirdisoproksiili, tenofoviiralafenamiidi või teisi tsütidiini analooge, näiteks lamivudiini, sisaldavate ravimitega (vt lõik 4.5). Eviplera't ei tohi manustada samaaegselt rilpiviriinvesinikkloriidiga, v.a annuse kohandamisel rifabutiiniga (vt lõigud 4.2 ja 4.5). Eviplera't ei tohi manustada samaaegselt adefoviirdipivoksiiliga (vt lõik 4.5).

Eviplera ja didanosini koosmanustamine: ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Neerufunktsiooni kahjustus

Eviplera't ei soovitata kasutada mõõduka või raske neerufunktsiooni kahjustusega ($\text{CrCl} < 50 \text{ ml/min}$) patsientidel. Mõõduka või raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel tuleb kohandada emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili manustamisintervalli, mis ei ole kombineeritud tableti puhul võimalik (vt lõigud 4.2 ja 5.2). Eviplera kasutamisest tuleb hoiduda patsientidel, kes saavad või on hiljuti saanud nefrotoksilisi ravimeid (vt lõik 4.5). Kui Eviplera ja nefrotoksiliste ainete samaaegne kasutamine ei ole vältitav, tuleb neerufunktsiooni iganädalaselt jälgida (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

Tenofoviirdisoproksiil-ravi saavatel neerufunktsiooni kahjustuse riskifaktoritega patsientidel on suurtes annustes või mitmete mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite (MSPVRid) kasutamise alustamisel teatatud ägeda neerupuudulikkuse juhtudest. Kui Eviplera't manustatakse koos MSPVRidega, tuleb neerufunktsiooni adekvaatselt jälgida.

Kliinilises praktikas on tenofoviirdisoproksiili kasutamisel täheldatud neerupuudulikkust, neerufunktsiooni kahjustusi, suurenenud kreatiiniini kontsentratsiooni, hüpofosfateemiat ja proksimaalset tubulopaatiat (s.h Fanconi sündroomi) (vt lõik 4.8).

Enne ravi alustamist Eviplera'ga on soovitatav kõikidel patsientidel arvutada CrCl ja jälgida ka neerufunktsiooni (CrCl ja seerumi fosfaati) kahe kuni nelja ravinädala järel, kolme ravikuu järel ning edaspidi iga kolme kuni kuue kuu järel neerufunktsiooniga seotud riskifaktoriteta patsientidel. Neerufunktsiooni kahjustuse tekkimisriskiga patsientidel tuleb neerufunktsiooni sagedamini jälgida.

Kui seerumi fosfaadikontsentratsioon on $< 1,5 \text{ mg/dl}$ ($0,48 \text{ mmol/l}$) või CrCl langeb $< 50 \text{ ml/min}$ ükskõik millisel Eviplera't saaval patsiendil, tuleb neerufunktsiooni uuesti kontrollida ühe nädala jooksul, sealhulgas määrata veresuhkur, vere kaaliumisisaldus ja glükoosi kontsentratsioon uriinis (vt lõik 4.8, proksimaalne tubulopaatia). Kuna Eviplera on kombineeritud ravim ja üksikute komponentide manustamisintervalli ei saa muuta, tuleb Eviplera-ravi katkestada patsientidel, kelle CrCl on kinnitatud andmetel langenud $< 50 \text{ ml/min}$ või seerumi fosfaadisisaldus langenud $< 1,0 \text{ mg/dl}$ ($0,32 \text{ mmol/l}$). Eviplera-ravi katkestamise vajadust tuleb kaaluda ka neerufunktsiooni progresseeruva vähenemisel, kui ühtegi teist põhjust ei tuvastata. Kui näidustatud on ravi katkestamine ühega Eviplera komponentidest või kui annust on vaja muuta, võib kasutada saadaolevaid emtritsitabiini, rilpiviriinvesinikkloriidi ja tenofoviirdisoproksiili eraldi preparaate.

Toime luudele

Mõlemas III faasi uuringus (C209 ja C215) läbi viidud kaksikenergiaga radiograafilise absorptsioomeetria (DXA) alamuuring uuris võrdluses kontrollrühmaga rilpiviriini üldist ja taustravi tingimustes avalduvat toimet muutustele kogu keha luude mineraalses tiheduses (LMT) ja luu mineraalide sisalduses (LMS) 48. nädalal ja 96. nädalal. DXA alamuuringud näitasid, et 48. nädalal ja 96. nädalal ilmnenu koguk keha LMT ja LMSi väike, kuid statistiliselt märkimisväärne vähenemine võrreldes algnäitajatega oli sarnane nii rilpiviriini- kui ka kontrollrühmas. Rilpiviriini- ja kontrollrühma võrdlemisel ei esinenud ühtegi erinevust kogu keha LMT ega LMSi muutustes algväärtustest, ei üldpopulatsioonis ega nendel patsientidel, kes said taustravi, sh tenofoviirdisoproksiili.

Luukahjustused, nagu osteomalaatsia, mis võivad väljenduda püsiva või tugevneva luuvaluna ning mille tõttu võivad aeg-ajalt tekkida ka luumurrud, võivad olla seotud tenofoviirdisoproksiilist põhjustatud neerude proksimaalse tubulopaatiaga (vt lõik 4.8).

Kuni 144 nädalat kestnud kontrollrühmaga läbi viidud randomiseeritud kliinilistes uuringutes HIV- või HBV-infektsiooniga patsientidel on tenofoviirdisoproksiili kasutamisel täheldatud LMT vähenemist. Pärast ravi lõpetamist need LMT vähenemised üldjuhul paranesid.

Muudes uuringutes (prospektiivsed ja läbilõikeuuringud) täheldati kõige märkimisväärsemat LMT vähenemist patsientidel, keda raviti tenofoviirdisoproksiiliga osana raviskeemist, mis sisaldas võimendatud proteaasi inhibiitorit (PI). Arvestades tenofoviirdisoproksiiliga seotud luukahjustusi ja

pikaajaliste andmete piiratust tenofoviirdisoproksiili mõju kohta luu tervisele ja luumurdude riskile, tuleb osteoporoosiga patsientidel või patsientidel, kellel on esinenud luumurde, kaaluda alternatiivseid raviskeeme.

Luukahjustuse kahtluse või esinemise korral on vajalik vastava erialaspetsialisti konsultatsioon.

Kaasuva B- või C-hepatiidi viirusinfektsiooniga HIV patsiendid

Retroviiruste vastast ravi saanud kroonilise B- või C-hepatiidiga patsientidel on suurenenud risk raskete ja potentsiaalselt surmaga lõppevate maksakõrvaltoimete tekkeks.

Kaasuva HBV-ga patsientide puhul peavad arstid HIV-infektsiooni optimaalseks kontrollimiseks jälgima ajakohaseid HIV-ravi juhiseid.

Samaaegse B- või C-hepatiidi viiruse vastase ravi korral tutvuge palun ka nende preparaatide ravimi omaduste kokkuvõttega.

Kroonilise HBV-infektsiooni ravis ei ole Eviplera ohutust ja efektiivsust kindlaks tehtud. Farmakodünaamilistes uuringutes on näidatud, et emtritsitabiin ja tenofoviir eraldi ning kombinatsioonis omavad HBV vastast toimet (vt lõik 5.1).

Eviplera-ravi katkestamisel samaaegse HIV- ja HBV-nakkusega patsientidel võib olla seotud hepatiidi raske ägenemisega. Samaaegse HIV- ja HBV-nakkusega patsiente, kellel Eviplera-ravi katkestatakse, tuleb hoolikalt jälgida nii sümptomaatika kui ka laboratoorsete analüüside põhjal vähemalt paar kuud pärast ravi katkestamist. Vajadusel võib olla õigustatud B-hepatiidi ravi uuesti alustamine. Kaugelearenenud maksahaiguse või tsirroosiga patsientidel ei ole soovitatav ravi katkestada, sest hepatiidi ravijärgne ägenemine võib põhjustada maksa dekompensatsiooni.

Maksahaigused

Eviplera ohutust ja efektiivsust olulise maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole kindlaks tehtud. Maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole uuritud emtritsitabiini farmakokineetikat. Maksaensüümid ei metaboliseeri emtritsitabiini olulisel määral, mistõttu maksakahjustuse mõju peaks olema piiratud. Kerge või mõõduka maksakahjustusega (CPT skoor A või B) patsientidel ei ole vaja kohandada rilpiviriinvesinikkloriidi annust. Rilpiviriinvesinikkloriidi ei ole uuritud raske maksakahjustusega patsientidel (CPT skoor C). Tenofoviiri farmakokineetikat on maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel uuritud ja neil patsientidel ei ole vaja annust korrigeerida.

On ebatõenäoline, et kerge või mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsiendid vajaksid Eviplera annuse korrigeerimist (vt lõike 4.2 ja 5.2). Ettevaatlik tuleb olla Eviplera kasutamisel mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel (CPT skoor B) ja seda ei ole soovitatav kasutada raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel (CPT skoor C).

Olemasoleva maksakahjustusega, kaasa arvatud aktiivse kroonilise hepatiidiga, patsientidel esineb retroviiruste vastase kombineeritud ravi ajal sagedamini maksafunktsiooni kahjustusi ja neid tuleb jälgida vastavalt tavapraktikale. Kui nendel patsientidel esineb maksahaiguse ägenemise nähte, peab kaaluma ravi katkestamist või lõpetamist.

Rasked nahareaktsioonid

Turuletulekujärgselt on teatatud Eviplera'ga seotud rasketest süsteemsete sümptomitega nahareaktsioonidest, sealhulgas, kuid mitte ainult lööbed, millega kaasnevad palavik, villid, konjunktiviit, angioödem, maksafunktsiooni analüüside kõrgenenud näitajad ja/või eosinofiilia. Need sümptomid kadusid pärast Eviplera võtmise katkestamist. Eviplera võtmine tuleb katkestada kohe, kui täheldatakse raskeid naha- ja/või limaskestade reaktsioone, ja tuleb alustada asjakohast ravi.

Kehakaal ja metaboolsed näitajad

Retroviirusvastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine. Sellised muutused võivad olla osaliselt seotud haiguskontrolli ja eluviisiga. Lipiidide puhul on mõningatel juhtudel saadud tõendeid ravi mõju kohta, samal ajal kui kehakaalu puhul puuduvad kindlad tõendid, mis seostaksid seda vastava raviga. Vere lipiidide- ja glükoosisisalduse jälgimisel tuleb lähtuda kehtivatest HIV ravijuhistest. Lipiidide häireid tuleb ravida vastavalt kliinilisele vajadusele.

Mitokondriaalne düsfunktsioon pärast *in utero* kokkupuudet

Nukleosiidi ja nukleotiidi analoogide toime mitokondriaalsele funktsioonile võib olla erineva ulatusega, kõige märkimisväärsim on see stavudiini, didanosini ja zidovudiini korral. Mitokondriaalset düsfunktsiooni on kirjeldatud HIV-negatiivsetel imikutel, kes puutusid nukleosiidi analoogidega kokku *in utero* ja/või postnataalselt, valdavalt zidovudiini sisaldavate raviskeemide kasutamise korral. Põhilised kirjeldatud kõrvaltoimed on muutused verepildis (aneemia, neutropeenid) ja metaboolsed häired (hüperlaktateemia, hüperlipaseemia). Need toimed olid sageli mööduvad. Harva on teatatud hilise tekkega närvisüsteemi häiretest (hüpertoonia, krampid, käitumishäired). Ei ole teada, kas need närvisüsteemi häired on mööduvad või püsivad. Neid leide tuleb hinnata kõigil lastel, kes puutuvad kokku nukleosiidi ja nukleotiidi analoogidega *in utero* ja kellel esinevad tundmatu etioloogiaga rasked kliinilised leiud, eriti neuroloogilised leiud. Need leiud ei mõjuta retroviirusvastase ravi kasutamise riiklike soovitusi rasedatel naistel, et vältida HIV-i vertikaalset ülekannet.

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom

Raskekujulise immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib retroviiruste vastase kombineeritud ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele patogeenidele ja põhjustada tõsist kliinilise seisundi või sümptomite halvenemist. Tüüpiliselt on selliseid reaktsioone täheldatud paaril esimesel nädalal või kuul pärast retroviiruste vastase kombineeritud ravi alustamist. Vastavad näited on tsütomegaloviiruse poolt põhjustatud retiniit, generaliseerunud ja/või fokaalsed mükobakteriaalsed infektsioonid ja *Pneumocystis jirovecii* pneumoonia. Hinnang tuleb anda mistahes põletikunähtudele ja vajadusel alustada ravi.

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni foonil on täheldatud ka autoimmuunhäireid (nt Gravesi tõbe ja autoimmuunhepatiiti); kuid kirjeldatud aeg nende häirete avaldumiseni on varieeruv ning need juhud võivad ilmneda mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist.

Osteonekroos

Kuigi osteonekroosi etioloogiat peetakse multifaktoriaalseks (hõlmates kortikosteroidide kasutamise, alkoholi tarvitamise, raske immunosupressiooni ja kõrge kehamassi indeksi), on teatatud haiguse esinemisest eriti kaugelearenenud HIV-haigusega ja/või pikaajalist retroviiruste vastast kombineeritud ravi saanud patsientidel. Patsientidele tuleb soovitada otsida arstiabi, kui esineb liigesvalu, -jäikus või liikumisraskused.

Eakad

Eviplera kasutamist ei ole uuritud üle 65 aasta vanustel patsientidel. Eakatel patsientidel on suurema tõenäosusega halvenenud neerufunktsioon, mistõttu tuleb olla ettevaatlik eakate patsientide ravimisel Eviplera'ga (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Rasedus

Rilpiviriini võtmisel 25 mg üks kord ööpäevas raseduse ajal täheldati rilpiviriini kontsentratsioonide vähenemist. III faasi uuringutes (C209 ja C215) seostati rilpiviriini vähenenud kontsentratsiooni, nagu

seda täheldati raseduse ajal, viroloogilise ravivastuse puudumise ohu suurenemisega, seetõttu tuleb viiruskoormust hoolikalt jälgida (vt lõigud 4.6, 5.1 ja 5.2). Alternatiivina võib kaaluda üleminekut teisele retroviirusvastasele raviskeemile.

Abiained

Eviplera sisaldab laktoosmonohüdraati. Seda ravimit ei tohi kasutada patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik galaktoositalumatus, täielik laktaasipuudulikkus või glükoosi-galaktoosi imendumishäire.

Eviplera sisaldab päikeseloojangukollaseks alumiiniumlakiks (E110) nimetatavat värvainet, mis võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kuna Eviplera sisaldab emtritsitabiini, rilpiviriinvesinikkloriidi ja tenofoviirdisoproksiili, võivad Eviplera kasutamisel ilmned koostoimed, mida on täheldatud nimetatud toimeainete eraldi manustamisel. Koostoimete uuringud nende toimeainetega on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Rilpiviriini metaboliseerib peamiselt CYP3A. Ravimid, mis indutseerivad või inhibeervad CYP3A-d võivad seetõttu mõjutada rilpiviriini kliirensit (vt lõik 5.2).

Samaaegne kasutamine on vastunäidustatud

Eviplera ja CYP3A-d indutseerivate ravimite koos manustamisel on täheldatud rilpiviriini plasmasisalduse vähenemist, mis võib omakorda viia Eviplera ravitoime kadumiseni (vt lõik 4.3).

Eviplera manustamisel koos prootonpumba inhibiitoritega on täheldatud rilpiviriini plasmasisalduse vähenemist (mao pH suurenemise tõttu), mis võib põhjustada Eviplera ravitoime kadumist (vt lõik 4.3).

Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav

Eviplera't ei tohi samaaegselt manustada teiste emtritsitabiini, tenofoviirdisoproksiili või tenofoviiralafenamiidi sisaldavate ravimitega. Eviplera't ei tohi manustada samaaegselt rilpiviriinvesinikkloriidiga, v.a annuse kohandamisel rifabutiiniga (vt lõik 4.2).

Sarnasuse tõttu emtritsitabiiniga ei tohi Eviplera't manustada samaaegselt koos teiste tsütidiinianaloogidega, nt lamivudiiniga (vt lõik 4.4). Eviplera't ei tohi manustada samaaegselt adefoviirdipivoksiiliga.

Didanosiin

Eviplera ja didanosiiini koosmanustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4 ja tabel 1).

Neerude kaudu elimineeruvad ravimid

Kuna emtritsitabiin ja tenofoviir elimineeruvad eelkõige neerude kaudu, võib Eviplera samaaegne kasutamine neerufunktsiooni halvendavate ravimitega või aktiivse tubulaarsekretsiooni teel eritavate konkureerivate ravimitega (nt tsidofoviir) suurendada emtritsitabiini, tenofoviiri ja/või samaaegselt kasutatavate ravimite kontsentratsiooni seerumis.

Eviplera kasutamisest tuleb hoiduda nefrotoksilise ravimi samaaegse või hiljutise kasutamise korral. Sellised ravimid on näiteks aminoglükosiidid, amfoteritsiin B, foskarnet, gantsükloviir, pentamidiin, vankomütsiin, tsidofoviir või interleukiin-2 (nimetatakse ka aldesleukiiniks).

Teised NNRTI-d

Eviplera't ei soovitata manustada koos teiste NNRTI-dega.

Ettevaatust nõudev samaaegne kasutamine

Tsütokroom P450 ensüümi inhibiitorid

Eviplera manustamisel koos CYP3A ensüümi toimet inhibeerivate ravimitega on täheldatud rilpiviriini plasmasisalduse suurenemist.

QT-intervalli pikendavad ravimid

Ettevaatlik tuleb olla Eviplera manustamisel koos ravimitega, millel on teadaolev polümorfse ventrikulaarse tahhükardia (*Torsade de Pointes*) esilekutsumise oht. Rilpiviriin ja elektrokardiogrammi QTc-intervalli pikendavate ravimite vahelise võimaliku farmakodünaamilise koostoime kohta on vähe andmeid. Tervete uuritavatega läbi viidud uuringus ilmnis rilpiviriini supratherapeutilistes annustes manustamisel (75 mg üks kord ööpäevas ja 300 mg üks kord ööpäevas) EKG QTc-intervalli pikenemine (vt lõik 5.1).

P-glükoproteiini substraadid

Rilpiviriin inhibeerib P-glükoproteiini (P-gp) *in vitro* (IC₅₀ on 9,2 µM). Kliinilises uuringus ei mõjutanud rilpiviriin oluliselt digoksiini farmakokineetikat. Sellegipoolest ei saa täielikult välistada, et rilpiviriin võib suurendada ekspositsiooni teistele P-gp transporditavatele ravimitele, mis on vastuvõtlikumad soolestiku P-gp inhibeerimisele (nt dabigatraaneteksilaat).

Rilpiviriin on *in vitro* transporteri MATE-2K inhibiitor IC₅₀ väärtusega < 2,7 nM. Selle leiu kliiniline tähendus on hetkel teadmata.

Muud koostoimed

Alljärgnevas tabelis 1 on toodud Eviplera ja selle üksiku(te) toimeaine(te) ning koosmanustatud ravimite koostoimed (tõus on näidatud kui „↑“, langus kui „↓“, muutusteta kui „↔“).

Tabel 1: Koostoimed Eviplera ja selle üksiku(te) toimeaine(te) ning teiste ravimite vahel

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele. AUC, C _{max} , C _{min} keskmise protsentuaalne muutus	Soovitus Eviplera'ga koosmanustamise kohta
INFEKTSIOONIVASTASED RAVIMID		
Retroviirusvastased ravimid		
Nukleosiidi või nukleotiidi pöördtranskriptaasi inhibiitorid (NRTI/N[t]RTI)		
Didanosiin/emtritsitabiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	Eviplera ja didanosiooni koosmanustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).
Didanosiin 400 mg üks kord ööpäevas/rilpiviriin ¹	Didanosiin: AUC: ↑ 12% C _{min} : pole hinnatud C _{max} : ↔ Rilpiviriin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Didanosiooni suurenenud süsteemne saadavus võib suurendada didanosiiniga seotud kõrvaltoimete riski. Harva on täheldatud pankreatiiti ja

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele. AUC, C _{max} , C _{min} keskmise protsentuaalne muutus	Soovitus Eviplera'ga koosmanustamise kohta
Didanosiin/tenofoviirdisoproksiil	Tenofoviirdisoproksiili ja didanosiooni koosmanustamise tagajärjel suureneb didanosiooni süsteemne saadavus 40...60%.	laktatsidoosi, mõnikord surmaga lõppevat. Tenofoviirdisoproksiili ja didanosiooni koosmanustamist annuses 400 mg ööpäevas on seostatud CD4+ rakkude arvu märkimisväärse vähenemisega, tõenäoliselt intratsellulaarse koostoime tõttu, mis suurendab fosforülitud (s.t aktiivse) didanosiooni hulka. HIV-1 infektsiooni ravis vähendatud didanosiooni annuse (250 mg) koosmanustamisel tenofoviirdisoproksiiliga on viroloogilise ebaõnnestumise määr kõrge mitmetes testitud kombinatsioonides.
Proteaasi inhibiitorid (PI) – võimendatud (väikese annuse ritonaviiri koosmanustamisega)		
Atazanaviir/ritonaviir/emtritsitabiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	Eviplera samaaegne kasutamine koos ritonaviiriga võimendatud PI-dega põhjustab rilpiviriini plasmasisalduse suurenemist (CYP3A ensüümide inhibitsioon). Annuse korrigeerimine ei ole vajalik.
Atazanaviir/ritonaviir/rilpiviriin	Koostoimeid ei ole uuritud.	
Atazanaviir (300 mg üks kord ööpäevas)/ritonaviir (100 mg üks kord ööpäevas)/tenofoviirdisoproksiil (245 mg üks kord ööpäevas)	Atazanaviir: AUC: ↓ 25% C _{max} : ↓ 28% C _{min} : ↓ 26% Tenofoviir: AUC: ↑ 37% C _{max} : ↑ 34% C _{min} : ↑ 29%	
Darunaviir/ritonaviir/emtritsitabiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	
Darunaviir (800 mg üks kord ööpäevas)/ritonaviir (100 mg üks kord ööpäevas)/rilpiviriin ¹	Darunaviir: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 11% C _{max} : ↔ Rilpiviriin: AUC: ↑ 130% C _{min} : ↑ 178% C _{max} : ↑ 79%	
Darunaviir (300 mg üks kord ööpäevas)/ritonaviir (100 mg üks kord ööpäevas)/tenofoviirdisoproksiil (245 mg üks kord ööpäevas)	Darunaviir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviir: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele. AUC, C _{max} , C _{min} keskmise protsentuaalne muutus	Soovitus Eviplera'ga koosmanustamise kohta
Lopinaviir/ritonaviir/ emtritsitabiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	
Lopinaviir (400 mg kaks korda ööpäevas)/ritonaviir (100 mg kaks korda ööpäevas)/rilpiviriin ¹ (pehmekapsel)	Lopinaviir: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 11% C _{max} : ↔ Rilpiviriin: AUC: ↑ 52% C _{min} : ↑ 74% C _{max} : ↑ 29%	
Lopinaviir (400 mg kaks korda ööpäevas)/ritonaviir (100 mg kaks korda ööpäevas)/tenofoviirdisoproksiil (245 mg üks kord ööpäevas)	Lopinaviir/ritonaviir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviir: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51%	
CCR5 antagonistid		
Maravirok/emtritsitabiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	Kliiniliselt olulist ravimitevahelist koostoimet ei eeldata. Annuse korrigeerimine ei ole vajalik.
Maravirok/rilpiviriin	Koostoimeid ei ole uuritud.	
Maravirok (300 mg kaks korda ööpäevas)/tenofoviirdisoproksiil (245 mg üks kord ööpäevas)	AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofoviirisaldust ei mõõdetud; toimet ei eeldata.	
Integraasiahela ülekande inhibiitorid		
Raltegraviir/emtritsitabiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	Kliiniliselt olulist ravimitevahelist koostoimet ei eeldata. Annuse korrigeerimine ei ole vajalik.
Raltegraviir/rilpiviriin	Raltegraviir: AUC: ↑ 9% C _{min} : ↑ 27% C _{max} : ↑ 10% Rilpiviriin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
Raltegraviir (400 mg kaks korda ööpäevas)/tenofoviirdisoproksiil	Raltegraviir: AUC: ↑ 49% C _{12h} : ↑ 3% C _{max} : ↑ 64% (koostoime mehhanism on teadmata) Tenofoviir: AUC: ↓ 10% C _{12h} : ↓ 13% C _{max} : ↓ 23%	

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele. AUC, C _{max} , C _{min} keskmise protsentuaalne muutus	Soovitus Eviplera'ga koosmanustamise kohta
Muud viirustevastased ained		
Ledipasviir/sofosbuviir (90 mg/400 mg üks kord ööpäevas)/emtritsitabiin/rilpiviriin/ tenofoviirdisoproksiil (200 mg/25 mg/245 mg üks kord ööpäevas)	Ledipasviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Sofosbuviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007⁴: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtritsitabiin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rilpiviriin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91%	Annuse korrigeerimine ei ole soovitatav. Suurenenud tenofoviiri kontsentratsioon võib süvendada tenofoviirdisoproksiiliga seotud kõrvaltoimeid, sealhulgas neeruhaigusi. Neerufunktsiooni tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4).
Sofosbuviir/velpatasviir (400 mg/100 mg üks kord ööpäevas)/ emtritsitabiin/rilpiviriin/tenofoviirdisoproksiil (200 mg/25 mg/245 mg üks kord ööpäevas)	Sofosbuviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007⁴: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtritsitabiin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rilpiviriin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↑ 44% C_{min}: ↑ 84%	Annuse korrigeerimine ei ole soovitatav. Suurenenud tenofoviiri kontsentratsioon võib süvendada tenofoviirdisoproksiiliga seotud kõrvaltoimeid, sealhulgas neeruhaigusi. Neerufunktsiooni tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4).

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele. AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus Eviplera'ga koosmanustamise kohta
Sofosbuviiir/velpatasviir/ voksilapreviir (400 mg/100 mg/ 100 mg + 100 mg üks kord ööpäevas) ⁵ /rilpiviriin/emtritsitabiin (25 mg/200 mg üks kord ööpäevas) ⁶	Koostoimeid Eviplera'ga ei ole uuritud. <i>Eeldatav</i> Sofosbuviiir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ⁴ : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Velpatasviir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Voksilapreviir AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Rilpiviriin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Emtritsitabiin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviir: AUC: ↑ C _{max} : ↑ C _{min} : ↑	Annuse korrigeerimine ei ole soovitatav. Suurenenud tenofoviiri kontsentratsioon võib süvendada tenofoviirdisoproksiiliga seotud kõrvaltoimeid, sealhulgas neeruhaigusi. Neerufunktsiooni tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4).
Sofosbuviiir/emtritsitabiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	Annuse korrigeerimine ei ole vajalik.
Sofosbuviiir (400 mg üks kord ööpäevas)/rilpiviriin (25 mg üks kord ööpäevas)	Sofosbuviiir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 21% GS-331007 ⁴ : AUC: ↔ C _{max} : ↔ Rilpiviriin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	
Sofosbuviiir/tenofoviirdisoproksiil	Koostoimeid ei ole uuritud.	

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele. AUC, C _{max} , C _{min} keskmise protsentuaalne muutus	Soovitus Eviplera’ga koosmanustamise kohta
Ribaviriin/tenofoviirdisoproksiil	Ribaviriin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : pole hinnatud	Annuse korrigeerimine ei ole vajalik.
Herpesviiruse vastased ained		
Famtsikloviir/emtritsitabiin	Famtsikloviir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : pole hinnatud Emtritsitabiin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : pole hinnatud	Annuse korrigeerimine ei ole vajalik.
Seenevastased ained		
Ketokonasool/emtritsitabiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	Eviplera kasutamine koos asooli tüüpi seenevastaste ainetega võib põhjustada rilpiviriini plasmasisalduse suurenemist (CYP3A ensüümide inhibitsioon). Rilpiviriini kasutamisel annuses 25 mg ei ole annuse korrigeerimine vajalik.
Ketokonasool (400 mg üks kord ööpäevas)/rilpiviriin ¹	Ketokonasool: AUC: ↓ 24% C _{min} : ↓ 66% C _{max} : ↔	
Flukonasool ² Itrakonasool ² Posakonasool ² Vorikonasool ²	Rilpiviriin: AUC: ↑ 49% C _{min} : ↑ 76% C _{max} : ↑ 30%	
Ketokonasool/tenofoviirdiso-proksiil	Koostoimeid ei ole uuritud.	
Mükobakterite vastased ained		
Rifabutiin/emtritsitabiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	Koosmanustamine võib suure tõenäosusega põhjustada rilpiviriini plasmasisalduse märkimisväärset vähenemist (CYP3A ensüümide indutseerimine). Eviplera manustamisel koos rifabutiiniga on soovitatav võtta koos Eviplera’ga lisaks üks 25 mg tablett rilpiviriini ööpäevas kogu rifabutiiniga samaaegselt manustamise kestel.
Rifabutiin (300 mg üks kord ööpäevas)/rilpiviriin ³	Rifabutiin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ 25-O-desatsetüülrifabutiin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
Rifabutiin (300 mg üks kord ööpäevas)/rilpiviriin (25 mg üks kord ööpäevas)	Rilpiviriin: AUC: ↓ 42% C _{min} : ↓ 48% C _{max} : ↓ 31%	
Rifabutiin (300 mg üks kord ööpäevas)/rilpiviriin (50 mg üks kord ööpäevas)	Rilpiviriin: AUC: ↑ 16%* C _{min} : ↔* C _{max} : ↑ 43%* *võrreldes ainult rilpiviriin 25 mg üks kord ööpäevas manustamisega	
Rifabutiin/tenofoviir-disoproksiil	Koostoimeid ei ole uuritud.	

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele. AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus Eviplera'ga koosmanustamise kohta
Rifampitsiin/emtritsitabiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	Eviplera't ei tohi kasutada koos rifampitsiiniga, sest koosmanustamine võib suure tõenäosusega põhjustada rilpiviriini plasmasisalduse märkimisväärtset vähenemist (CYP3A ensüümide indutseerimine). See võib põhjustada Eviplera ravitoime kadumist (vt lõik 4.3).
Rifampitsiin (600 mg üks kord ööpäevas)/rilpiviriin ¹	Rifampitsiin: AUC: ↔ C _{min} : pole hinnatud C _{max} : ↔ 25-desatsetüülrifampitsiin: AUC: ↓ 9% C _{min} : pole hinnatud C _{max} : ↔ Rilpiviriin: AUC: ↓ 80% C _{min} : ↓ 89% C _{max} : ↓ 69%	
Rifampitsiin (600 mg üks kord ööpäevas)/tenofoviirdisoproksiil (245 mg üks kord ööpäevas)	Rifampitsiin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofoviir: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Rifapentiin ²	Koostoimeid Eviplera mis tahes koostisosaga ei ole uuritud.	Eviplera't ei tohi kasutada koos rifapentiiniga, sest koosmanustamine võib suure tõenäosusega põhjustada rilpiviriini plasmasisalduse märkimisväärtset vähenemist (CYP3A ensüümide indutseerimine). See võib põhjustada Eviplera ravitoime kadumist (vt lõik 4.3).
Makroliidid		
Klaritromütsiin Erütromütsiin	Koostoimeid Eviplera mis tahes koostisosaga ei ole uuritud.	Eviplera manustamine koos nende makroliididega võib põhjustada rilpiviriini plasmasisalduse suurenemist (CYP3A ensüümide inhibitsioon). Võimalusel tuleb kaaluda alternatiivide, nt asitromütsiini, kasutamist.

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele. AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus Eviplera'ga koosmanustamise kohta
KRAMBIVASTASED AINED		
Karbamasepiin Okskarbasepiin Fenobarbitaal Fenütoiin	Koostoimeid Eviplera mis tahes koostisosaga ei ole uuritud.	Eviplera't ei tohi kasutada koos nende krambivastaste ainetega, sest koosmanustamine võib põhjustada rilpiviriini plasmasisalduse märkimisväärset vähenemist (CYP3A ensüümide indutseerimine). See võib põhjustada Eviplera ravitoime kadumist (vt lõik 4.3).
GLÜKOKORTIKOIDID		
Deksametasoon (süsteemne, v.a ühekordse annuse kasutamisel)	Koostoimeid Eviplera mis tahes koostisosaga ei ole uuritud.	Eviplera't ei tohi kasutada koos süsteemse deksametasooniga (v.a ühekordse annusena), sest koosmanustamine võib põhjustada rilpiviriini plasmasisalduse märkimisväärset annusest sõltuvat vähenemist (CYP3A ensüümide indutseerimine). See võib põhjustada Eviplera ravitoime kadumist (vt lõik 4.3). Kaaluda tuleb alternatiivide kasutamist, eriti pikaajalise kasutamise korral.
PROOTONPUMBA INHIBIITORID		
Omeprasool/emtritsitabiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	Eviplera't ei tohi kasutada
Omeprasool (20 mg üks kord ööpäevas)/rilpiviriin ¹	Omeprasool: AUC: ↓ 14% C _{min} : pole hinnatud C _{max} : ↓ 14% Rilpiviriin: AUC: ↓ 40% C _{min} : ↓ 33% C _{max} : ↓ 40%	koos prootonpumba inhibiitoritega, sest koosmanustamine võib suure tõenäosusega põhjustada rilpiviriini plasmasisalduse märkimisväärset vähenemist (vähenenud imendumine, mao pH suurenemine). See võib põhjustada Eviplera ravitoime kadumist (vt lõik 4.3).
Lansoprasool ² Rabeprasool ² Pantoprasool ² Esomeprasool ²		
Omeprasool/tenofoviirdisoproksiil	Koostoimeid ei ole uuritud.	

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele. AUC, C _{max} , C _{min} keskmise protsentuaalne muutus	Soovitus Eviplera [®] ga koosmanustamise kohta
H₂-RETSEPTORI ANTAGONISTID		
Famotidiin/emtritsitabiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	Eviplera ja H ₂ -retseptori koosmanustamisel tuleb olla eriti ettevaatlik, sest koosmanustamine võib põhjustada rilpiviriini plasmasisalduse märkimisväärset vähenemist (vähenenud imendumine, mao pH suurenemine). Kasutada tohib ainult üks kord päevas manustatavaid H ₂ - retseptori antagoniste. Kasutada tuleb ranget manustamisskeemi – H ₂ - retseptori antagoniste tuleb võtta vähemalt 12 tundi enne või vähemalt 4 tundi pärast Eviplera võtmist.
Famotidiin (40 mg ühekordne annus, võetuna 12 tundi enne rilpiviriini manustamist)/rilpiviriin ¹ Tsimetidiin ² Nisatidiin ² Ranitidiin ²	Rilpiviriin: AUC: ↓ 9% C _{min} : pole hinnatud C _{max} : ↔	
Famotidiin (40 mg ühekordne annus, võetuna 2 tundi enne rilpiviriini manustamist)/rilpiviriin ¹	Rilpiviriin: AUC: ↓ 76% C _{min} : pole hinnatud C _{max} : ↓ 85%	
Famotidiin (40 mg ühekordne annus, võetuna 4 tundi pärast rilpiviriini manustamist)/rilpiviriin ¹	Rilpiviriin: AUC: ↑ 13% C _{min} : pole hinnatud C _{max} : ↑ 21%	
Famotidiin/tenofoviirdiso-proksiil	Koostoimeid ei ole uuritud.	
ANTATSIIDID		
Antatsiidid (nt alumiinium- või magneesiumhüdroksiid, kaltsiumkarbonaat)	Koostoimeid Eviplera mis tahes koostisosaga ei ole uuritud.	Eviplera ja antatsiidide koosmanustamisel tuleb olla ettevaatlik, sest koosmanustamine võib põhjustada rilpiviriini plasmasisalduse märkimisväärset vähenemist (vähenenud imendumine, mao pH suurenemine). Antatsiide tuleb manustada ainult vähemalt 2 tundi enne või vähemalt 4 tundi pärast Eviplera võtmist.
NARKOOTILISED ANALGEETIKUMID		
Metadoon/emtritsitabiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	Metadooni ja Eviplera koosmanustamise alustamisel ei ole annuse korrigeerimine vajalik. Kliiniline jälgimine on siiski soovitatav, sest mõnedel patsientidel tuleb metadooni säilitusravi kohandada.
Metadoon (60...100 mg üks kord ööpäevas, isikule kohandatud annuses)/rilpiviriin	R(–) metadoon: AUC: ↓ 16% C _{min} : ↓ 22% C _{max} : ↓ 14% Rilpiviriin: AUC: ↔* C _{min} : ↔* C _{max} : ↔* *põhineb eelnevalt tehtud analüüsidel	
Metadoon/tenofoviirdisoproksiil	Metadoon: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Tenofoviir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele. AUC, C _{max} , C _{min} keskmise protsentuaalne muutus	Soovitus Eviplera’ga koosmanustamise kohta
ANALGEETIKUMID		
Paratsetamool/emtritsitabiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	Annuse korrigeerimine ei ole vajalik.
Paratsetamool (500 mg ühekordne annus)/rilpiviriin ¹	Paratsetamool: AUC: ↔ C _{min} : pole hinnatud C _{max} : ↔ Rilpiviriin: AUC: ↔ C _{min} : ↑ 26% C _{max} : ↔	
Paratsetamool/tenofoviirdisopoksiil	Koostoimeid ei ole uuritud.	
SUUKAUDSED KONTRATSEPTIIVID		
Etünnüülöstradiool/noretindroon/ emtritsitabiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	Annuse korrigeerimine ei ole vajalik.
Etünnüülöstradiool (0,035 mg üks kord ööpäevas)/rilpiviriin	Etünnüülöstradiool: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↑ 17%	
Noretindroon (1 mg üks kord ööpäevas)/rilpiviriin	Noretindroon: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Rilpiviriin: AUC: ↔* C _{min} : ↔* C _{max} : ↔* *põhineb eelnevalt tehtud analüüsidel	
Etünnüülöstradiool/noretindroon/ tenofoviirdisopoksiil	Etünnüülöstradiool: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofoviir: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Norgestimaat/etünnüülöstradiool/tenofoviirdisopoksiil	Norgestimaat: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : pole hinnatud Etünnüülöstradiool: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Annuse korrigeerimine ei ole vajalik.
ANTIARÜTMIKUMID		
Digoksiin/emtritsitabiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	Annuse korrigeerimine ei ole vajalik.
Digoksiin/rilpiviriin	Digoksiin: AUC: ↔ C _{min} : pole hinnatud C _{max} : ↔	
Digoksiin/tenofoviirdisopoksiil	Koostoimeid ei ole uuritud.	

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele. AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus Eviplera’ga koosmanustamise kohta
ANTIKOAGULANDID		
Dabigatraaneteksilaat	Koostoimeid Eviplera mis tahes koostisosaga ei ole uuritud.	Dabigatraani plasmasisalduse suurenemise ohtu ei saa välistada (soolestiku P-gp inhibitsioon). Eviplera ja dabigatraaneteksilaadi koosmanustamisel tuleb olla ettevaatlik.
IMMUNOSUPRESSANDID		
Takroliimus/tenofoviirdisoproksiil/emtritsitabiin	Takroliimus: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : pole hinnatud Emtritsitabiin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : pole hinnatud Tenofoviir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : pole hinnatud	Annuse korrigeerimine ei ole vajalik.
ANTIDIABEETIKUMID		
Metformiin/emtritsitabiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	Annuse korrigeerimine ei ole vajalik.
Metformiin (850 mg ühekordne annus)/rilpiviriin	Metformiin: AUC: ↔ C _{min} : pole hinnatud C _{max} : ↔	
Metformiin/tenofoviirdisoproksiil	Koostoimeid ei ole uuritud.	
TAIMSED TOOTED		
Naistepuna (Hypericum perforatum)	Koostoimeid Eviplera mis tahes koostisosaga ei ole uuritud.	Eviplera’t ei tohi kasutada koos naistepuna sisaldavate toodetega, sest koosmanustamine võib põhjustada rilpiviriini plasmasisalduse märkimisväärset vähenemist. See võib põhjustada Eviplera ravitoime kadumist (vt lõik 4.3).

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele. AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus Eviplera'ga koosmanustamise kohta
HMG CO-A REDUKTAASI INHIBIITORID		
Atorvastatiin/emtritsitabiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	Annuse korrigeerimine ei ole vajalik.
Atorvastatiin (40 mg üks kord ööpäevas)/rilpiviriin ¹	Atorvastatiin: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 15% C _{max} : ↑ 35% Rilpiviriin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↓ 9%	
Atorvastatiin/tenofoviirdisoproksiil	Koostoimeid ei ole uuritud.	
POSFODIESTERAASI TÜÜP 5 (PDE-5) INHIBIITORID		
Sildenafil/emtritsitabiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	Annuse korrigeerimine ei ole vajalik.
Sildenafil (50 mg ühekordne annus)/rilpiviriin ¹	Sildenafil: AUC: ↔ C _{min} : pole hinnatud C _{max} : ↔ Rilpiviriin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
Vardenafiil ² Tadalafiil ²		
Sildenafil/tenofoviirdisoproksiil	Koostoimeid ei ole uuritud.	

NC = pole arvutatud

- 1 See koostoimete uuring on läbi viidud rilpiviriinvesinikkloriidi soovitatavast annusest suurema annusega, et hinnata maksimaalset toimet koosmanustatud ravimile. Annustamissoovitused kehtivad rilpiviriini soovitatavale annusele 25 mg üks kord ööpäevas.
- 2 Need ravimid kuuluvad klassi, mille kohta sarnased koostoimed on prognoositavad.
- 3 See koostoimete uuring on läbi viidud rilpiviriinvesinikkloriidi soovitatavast annusest suurema annusega, et hinnata maksimaalset toimet koosmanustatud ravimile.
- 4 Peamine vereringes leiduv sofosbuviri metaboliit.
- 5 Uuring viidi läbi täiendava voksilapreviiriga 100 mg, et saavutada voksilapreviiri ekspositsioon, mida eeldatakse C-hepatiidi viirusega (HCV) nakatunud patsientidelt.
- 6 Uuring viidi läbi emtritsitabiini/rilpiviriini/tenofoviiralafenamiidi fikseeritud annustes kombineeritud tabletiga.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestuda võivad naised / kontratseptsioon meestel ja naistel

Eviplera kasutamisel tuleb kasutada ka efektiivset kontratseptsiooni.

Rasedus

Eviplera või selle toimeainete kasutamise kohta rasedatel pole tehtud adekvaatseid või hästi kontrollitud uuringuid. Keskmine hulk rasedate kohta saadud andmeid (300 kuni 1000 raseda andmed) näitab, et rilpiviriin ei põhjusta vääringuid ega avalda kahjulikku toimet lootele/vastsündinule (vt lõigud 4.4, 5.1 ja 5.2). Raseduse ajal täheldati rilpiviriini kontsentratsioonide vähenemist; seetõttu tuleb viiruskoormust hoolikalt jälgida. Suur hulk andmeid rasedate kohta (enam kui 1000 raseda andmed) ei viita emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiiliga seotud vääringutele ning loote või vastsündinu toksilisusele.

Loomkatsed ei näita Eviplera toimeainete otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Eviplera kasutamist rasedatel võib vajaduse korral kaaluda.

Imetamine

Emtritsitabiin ja tenofoviirdisoproksiil erituvad rinnapiima. Ei ole teada, kas rilpiviriin eritub rinnapiima. Rilpiviriin eritub rottide piima.

Andmed Eviplera toimest vastsündinutele/imikutele on puudulikud.

Võimalike kõrvaltoimete tõttu rinnaga toidetavatele imikutele tuleb naistel soovitada Eviplera saamise ajal last rinnaga mitte toita.

Vältimaks HIV-i ülekandumist lapsele soovitatakse, et HIV-iga nakatunud naised ei imetaks lapsi.

Fertiilsus

Eviplera toime kohta inimeste fertiilsusele andmed puuduvad. Loomkatsed ei näita emtritsitabiini, rilpiviriinvesinikkloriidi või tenofoviirdisoproksiili kahjulikku toimet fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Eviplera ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Patsiente tuleb teavitada sellest, et ravi ajal Eviplera koostisosadega on esinenud väsimust, pearinglust ja unisust (vt lõik 4.8). Seda tuleb arvestada patsiendi autojuhtimise ja masinate käsitsemise võime hindamisel.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Emtritsitabiini, rilpiviriini ja tenofoviirdisoproksiili kombinatsiooni on uuritud ravisse kuuluvate ravimitena varem ravi mittesaanud patsientidel (III faasi uuringud C209 ja C215). Ühe tabletiga (Eviplera) ravi (*single-tablet regimen*, STR) uuriti viroloogilise supressiooniga patsientidel, kes läksid üle ritonaviiriga võimendatud PI-d sisaldavalt ravilt (III faasi uuring GS-US-264-0106) või efavirensi/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili ravilt (IIb faasi uuring GS-US-264-0111). Varem ravi mittesaanud patsientidel kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimeteks, mis võivad olla või on tõenäoliselt seotud rilpiviriinvesinikkloriidi ja emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiiliga, olid iiveldus (9%), pearinglus (8%), ebaharilikud unenäod (8%), peavalu (6%), kõhulahtisus (5%) ja unetus (5%) (III faasi kliiniliste uuringute C209 ja C215 koondandmed, vt lõik 5.1). Viroloogilise supressiooniga, Eviplerale üleminevatel patsientidel kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed, mis võivad olla või on tõenäoliselt seotud Eviplera'ga, olid väsimus (3%), kõhulahtisus (3%), iiveldus (2%) ja unetus (2%) (48. nädala andmed III faasi uuringust GS-US-264-0106). Emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili ohutusprofiilid olid neis uuringutes samad, nagu eelnevalt saadud kogemuste põhjal eraldi manustatud koostisosadel koos teiste retroviiruste vastaste toimeainetega.

Tenofoviirdisoproksiili saavatel patsientidel on harvadel juhtudel esinenud neerupuudulikkust, neerufunktsiooni kahjustust ja aeg-ajalt neerude proksimaalse tubulopaatia juhte (sh Fanconi sündroomi), mis on mõnikord põhjustanud luukahjustusi (mistõttu vahel tekivad ka luumurrud). Eviplera't saavatel patsientidel on soovitatav jälgida neerufunktsiooni (vt lõik 4.4).

Eviplera-ravi katkestamine samaaegse HIV- ja HBV-nakkusega patsientidel võib olla seotud hepatiidi raske ägenemisega (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete koondtabel

Alljärgnevalt on tabelis 2 organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi toodud kliinilistest uuringutest ja turustamisjärgselt täheldatud kõrvaltoimed, mille puhul esineb kahtlus (vähemalt võimalikule) seosele Eviplera koostisosade raviga. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras. Esinemissagedused on defineeritud järgmiselt: väga sage

($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$) või harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$).

Tabel 2. Kliinilisel uuringul ja turuletulekujärgsetel kogemustel Eviplera ja selle üksikute toimeainetega põhinevate Eviplera kõrvaltoimete koondtabel

Esinemissagedus	Kõrvaltoime
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	
Sage:	neutropeenia ¹ , vähenenud leukotsüütide arv ² , vähenenud hemoglobiinain ² , vähenenud trombotsüütide arv ²
Aeg-ajalt:	aneemia ^{1, 4}
<i>Immuunsüsteemi häired</i>	
Sage:	allergiline reaktsioon ¹
Aeg-ajalt:	immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	
Väga sage:	kogukolesterooli suurenenud sisaldus (tühja kõhuga) ² , suurenenud LDL-kolesterooli sisaldus (tühja kõhuga) ² , hüpofosfateemia ^{3, 5}
Sage:	hüpertriglütserideemia ^{1, 2} , hüperglükeemia ¹ , vähenenud isu ²
Aeg-ajalt:	hüpokaleemia ^{3, 5}
Harv:	laktatsidoos ³
<i>Psühhiaatrilised häired</i>	
Väga sage:	unetus ^{1, 2}
Sage:	depressioon ² , rusutud meeleolu ² , unehäired ² , ebaharilikud unenäod ^{1, 2}
<i>Närvisüsteemi häired</i>	
Väga sage:	peavalu ^{1, 2, 3} , pearinglus ^{1, 2, 3}
Sage:	unisus ²
<i>Seedetrakti häired</i>	
Väga sage:	pankrease amülaasi suurenenud sisaldus ² , oksendamise ^{1, 2, 3} , kõhulahtisus ^{1, 3} , iiveldus ^{1, 2, 3}
Sage:	amülaasi (kaasa arvatud pankrease amülaasi) suurenenud sisaldus ¹ , seerumi lipaasisalduse tõus ^{1, 2} , kõhuvalu ^{1, 2, 3} , ebamugavustunne kõhus ² , kõhu paisumine ³ , düspepsia ¹ , soolegaasid ³ , suukuivus ²
Aeg-ajalt:	pankreatiit ³
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	
Väga sage:	transaminaaside sisalduse (ASAT ja/või ALAT) suurenemine ^{1, 2, 3}
Sage:	suurenenud bilirubiinisaldus ^{1, 2}
Harv:	hepatiit ³ , maksasteatoos ³
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	
Väga sage:	lööve ^{1, 2, 3}
Sage:	vesivilliline lööve ¹ , mädavilliline lööve ¹ , urtikaaria ¹ , naha värvuse muutus (suurenenud pigmentatsioon) ^{1, 4} , makulopapuloosne lööve ¹ , sügelus ¹
Aeg-ajalt:	angioödeem ^{1, 3, 6} , rasked nahareaktsioonid süsteemsete sümptomitega ⁷
<i>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</i>	
Väga sage:	kreatiinkinaasi tõus ¹
Sage:	luu mineraalse tiheduse vähenemine ³
Aeg-ajalt:	rabdomüolüüs ^{3, 5} , lihaskõrge ^{3, 5}
Harv:	osteomalaatsia (väljendub luuvaluna ning harva võib põhjustada ka luumurde) ^{3, 5, 8} , müopaatia ^{3, 5}
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>	
Aeg-ajalt:	neerude proksimaalne tubulopaatia sh Fanconi sündroom ³ , kreatiniini sisalduse tõus ³ , proteinuuria ³
Harv:	neerupuudulikkus (äge ja krooniline) ³ , äge tubulaarne nekroos ³ , nefriit (sealhulgas äge interstitsiaalne nefriit) ^{3, 8} , nefrogeenne diabetes insipidus ³

Esinemissagedus	Kõrvaltoime
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	
Väga sage:	asteenia ^{1,3}
Sage:	valu ¹ , väsimus ²

1 Emtritsitabiini kohta tuvastatud kõrvaltoime.

2 Rilpiviriinvesinikkloriidi kohta tuvastatud kõrvaltoime.

3 Tenofoviirdisopoksiili kohta tuvastatud kõrvaltoime.

4 Emtritsitabiini manustamisel lastele oli sage aneemia ja väga sage naha värvuse muutus (suurenenud pigmentatsioon) (vt lõik 4.8, „*Lapsed*“).

5 See kõrvaltoime võib tekkida neerude proksimaalse tubulopaatia tagajärjel. Sellel ei loeta olevat selle haiguse puudumisel põhjuslikku seost tenofoviirdisopoksiiliga.

6 See oli tenofoviirdisopoksiili harv kõrvaltoime. See kõrvaltoime esines ka emtritsitabiini turuletulekujärgsel jälgimisel, kuid seda ei täheldatud emtritsitabiini randomiseeritud kontrollrühmaga kliinilistes uuringutes HIV-ga täiskasvanutel ja lastel. Harv esinemissagedus tuletati statistilisest arvutusest, mis põhines emtritsitabiini saavate patsientide koguarvul nendes kliinilistes uuringutes (n = 1563).

7 See kõrvaltoime esines Eviplera turuletulekujärgsel jälgimisel (fikseeritud annuse kombinatsioon), kuid seda ei täheldatud Eviplera randomiseeritud kontrollrühmaga kliinilistes uuringutes. Esinemissagedus tuletati statistilistest arvutustest, mis põhinesid Eviplera't või kõiki selle komponente saavate patsientide koguarvul randomiseeritud, kontrollrühmaga kliinilistes uuringutes (n = 1261). Vt lõiku 4.8 „*Valitud kõrvaltoimete kirjeldus*“.

8 See kõrvaltoime esines tenofoviirdisopoksiili turuletulekujärgsel jälgimisel, kuid seda ei täheldatud tenofoviirdisopoksiili randomiseeritud kontrollrühmaga kliinilistes uuringutes ega laiendatud kättesaadavusega programmis. Esinemissagedus tuletati statistilistest arvutustest, mis põhinesid tenofoviirdisopoksiili saavate patsientide koguarvul randomiseeritud kontrollrühmaga kliinilistes uuringutes ja laiendatud kättesaadavusega programmis (n = 7319).

Kõrvalekalded laboratoorsetes analüüsides

Lipiidid

Varem ravi mittesaanud patsientidel läbiviidud III faasi koonduringutes C209 ja C215 oli 96. nädalal rilpiviriini rühmas keskmine muutus võrreldes algnäitajaga kogukolesteroolil (tühja kõhuga) 5 mg/dl, kõrge tihedusega lipoproteiinil (*high-density lipoprotein*, HDL)-kolesteroolil (tühja kõhuga) 4 mg/dl, madala tihedusega lipoproteiinil (*low density lipoprotein*, LDL)-kolesteroolil (tühja kõhuga) 1 mg/dl ja triglütseriididel (tühja kõhuga) –7 mg/dl. Virololoogilise supressiooniga patsientidega, kes läksid ritonaviiriga võimendatud PI-d sisaldavalt ravilt üle Eviplera-ravile, läbi viidud III faasi uuringus GS-US-264-0106 oli 48. nädalal keskmine muutus võrreldes algnäitajaga üldkolesteroolis (tühja kõhuga) –24 mg/dl, HDL-kolesteroolis (tühja kõhuga) –2 mg/dl, LDL-kolesteroolis (tühja kõhuga) –16 mg/dl ja triglütseriidides (tühja kõhuga) –64 mg/dl.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Neerufunktsiooni kahjustus

Eviplera võib põhjustada neerufunktsiooni kahjustust, mistõttu on soovitatav jälgida neerufunktsiooni (vt lõigud 4.4 ja 4.8 *Ohutusprofiili kokkuvõte*). Tavaliselt laheneb või paraneb neerude proksimaalne tubulopaatia pärast tenofoviirdisopoksiiliravi katkestamist. Mõnedel patsientidel ei lahenenud CrCl vähenemine siiski täielikult vaatamata tenofoviirdisopoksiiliravi katkestamisele. Neerufunktsiooni kahjustuse riskiga patsientidel (patsiendid, kellel on algselt neerufunktsiooniga seotud riskifaktorid, kaugelearenenud HIV-haigus või patsiendid, kes saavad samaaegselt nefrotoksilisi ravimeid) on suurem risk neerufunktsiooni mittetäieliku taastumise kogemiseks vaatamata tenofoviirdisopoksiiliravi katkestamisele (vt lõik 4.4).

Laktatsidoos

Tenofoviirdisopoksiili manustamisel üksi või kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimitega on täheldatud laktatsidoosi juhte. Varasemate soodustavate teguritega patsientidel, näiteks kompenseerimata maksahaigusega patsientidel või patsientidel, kes saavad kaasnevat ravi, mis teadaolevalt laktatsidoosi esile kutsuvad, on tenofoviirdisopoksiiliga ravimise ajal suurenenud tõsise laktatsidoosi tekke risk, sh surmaga lõppevad juhud.

Metaboolsed näitajad

Retroviirusvastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine (vt lõik 4.4).

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom

Raskekujulise immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib retroviiruste vastast kombineeritud ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele infektsioonidele. On täheldatud ka autoimmuunhäireid (nt Gravesi tõbe ja autoimmuunhepatiiti); kuid aeg nende häirete avaldumiseni on varieeruv ning need juhud võivad ilmneda mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist (vt lõik 4.4).

Osteonekroos

Teatatud on osteonekroosi juhtumitest, eriti patsientidel, kel esinevad üldtunnustatud riskifaktorid, kaugelearenenud HIV-haigus või kes on pikka aega kasutanud retroviiruste vastast kombineeritud ravi. Kõrvaltoimete esinemise sagedus pole teada (vt lõik 4.4).

Rasked nahareaktsioonid

Turuletulekujärgselt on teatatud Eviplera'ga seotud rasketest süsteemsete sümptomitega nahareaktsioonidest, sealhulgas lööbed, millega kaasnevad palavik, villid, konjunktiviit, angioödeem, maksafunktsiooni analüüsides kõrgenenud näitajad ja/või eosinofiilia (vt lõik 4.4).

Lapsed

Ohutuse andmed lastel vanuses kuni 18 aastat on ebapiisavad. Eviplera't ei soovitata sellel rühmal kasutada (vt lõik 4.2).

Emtritsitabiini (Eviplera üks toimeaine) manustamisel lastele esinesid järgmised kõrvaltoimed sagedamini, võrreldes täiskasvanutel esinenud kõrvaltoimetega. Lastel oli sage aneemia (9,5%) ja väga sage naha värvuse muutus (suurenenud pigmentatsioon) (31,8%) (vt lõik 4.8, Kõrvaltoimete koondtabel).

Teised erirühmad

Eakad

Eviplera kasutamist ei ole uuritud üle 65 aasta vanustel patsientidel. Eakatel patsientidel on suurema tõenäosusega halvenenud neerufunktsioon, mistõttu tuleb olla ettevaatlik eakate patsientide ravimisel Eviplera'ga (vt lõik 4.4).

Neerufunktsiooni kahjustusega patsiendid

Tenofoviirdisoproksiil võib olla neerudele toksiline, mistõttu Eviplera'ga ravitavatel neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel on soovitatav jälgida neerufunktsiooni (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.2).

Kaasuva HIV-/HBV-infektsiooniga või HCV-infektsiooniga patsiendid

Kaasuva HIV-/HBV-infektsiooniga või HIV-/HCV-infektsiooniga patsientidel oli emtritsitabiini, rilpiviriinvesinikkloriidi ja tenofoviirdisoproksiilfumaraadi kõrvaltoimete profiil sarnane nende HIV-infektsiooniga patsientidega, kellel ei esinenud kaasuvat infektsiooni. Kuid nagu oodata võis, esines kaasuva HBV-infektsiooniga patsientidel ASAT ja ALAT tõusu sagedamini kui HIV-infektsiooniga patsientidel üldiselt.

Hepatiidi ägenemine pärast ravi lõpetamist

HIV-infektsiooniga ja kaasuva HBV-infektsiooniga patsientidel on pärast ravi lõpetamist ilmnunud hepatiidinähtude nii sümptomaatika kui ka laboratoorsete analüüsides põhjal (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise korral võib esineda Eviplera ja selle üksikute toimeainetega seotud kõrvaltoimete tekkimise suurenenud risk.

Üleannustamise korral tuleb patsienti jälgida toksilisuse suhtes (vt lõik 4.8) ja rakendada standardset üldtoetavat ravi, sh jälgida patsiendi kliinilist olekut, elutähtsaid näitajaid ja EKG-d (QT-intervall).

Eviplera üleannustamisel puudub kindel antidoot. Hemodialüüsi teel on eemaldatav kuni 30% emtritsitabiini ja umbes 10% tenofoviiri annusest. Ei ole teada, kas emtritsitabiini või tenofoviiri saab eemaldada peritoneaaldialüüsi teel. Kuna rilpiviriin seondub valkudega väga suurel määral, ei ole dialüüsi abil märkimisväärses koguses toimeaine eemaldamine tõenäoliselt võimalik. Järgnev ravi peab toimuma vastavalt kliinilisele näidustusele või riikliku mürgistusteabekeskuse soovitudele, kui need on saadaval.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: viirusevastane ravim süsteemseks kasutamiseks; viirusevastased ravimid HIV-infektsioonide raviks, kombinatsioonid. ATC-kood: J05AR08.

Toimemehhanism ja farmakodünaamilised toimed

Emtritsitabiin on tsütidiini nukleosiidanaloo. Tenofoviirdisoproksiil muudetakse *in vivo* tenofoviiriks, adenosinmonofosfaadi nukleosiidmonofosfaadi (nukleotiid) analoogiks. Nii emtritsitabiinil kui ka tenofoviiril on spetsiifiline toime HIV-1-le ja HIV-2-le ning HBV-le.

Rilpiviriin on HIV-1 NNRTI diarüülpürimidiin. Rilpiviriini toimet vahendab HIV-1 pöördtranskriptaasi (RT) mittekonkureeriv inhibeerimine.

Emtritsitabiin ja tenofoviir fosforüülitakse tsellulaarsete ensüümide poolt vastavalt emtritsitabiintrifosfaadiks ja tenofoviirdifosfaadiks. *In vitro* uuringutes on näidatud, et nii emtritsitabiin kui ka tenofoviir võivad täielikult fosforüüluda, kui nad esinevad rakus koos. Emtritsitabiintrifosfaat ja tenofoviirdifosfaat inhibeervad konkureerivalt HIV-1-RT-d, mille tulemuseks on DNA ahela katkemine.

Nii emtritsitabiintrifosfaat kui ka tenofoviirdifosfaat on imetajate DNA polümeraaside nõrgad inhibiitorid ja ei ole leitud tõendeid toksilise toime kohta mitokondritele *in vitro* ja *in vivo*. Rilpiviriin ei inhibeeri inimese rakulise DNA polümeraase α , β ja mitokondriaalse DNA polümeraasi γ .

Viirusevastane toime *in vitro*

Emtritsitabiini, rilpiviriini ja tenofoviiri kolmikkombineerimisel täheldati rakukultuuris sünergistlikku viirusevastast toimet.

Emtritsitabiini viirusevastast toimet HIV-1 laboratoorsetele ja kliinilistele isolaatidele hinnati lümfoblastoidsetes rakuliinides, MAGI-CCR5 rakuliinis ja perifeerse vere mononukleaarsetes rakkudes. Emtritsitabiini 50% toimet avaldava kontsentratsiooni (EC_{50}) väärtused olid vahemikus 0,0013...0,64 μM .

Emtritsitabiin näitas rakukultuuris viirusevastast toimet HIV-1 alatüüpidele A, B, C, D, E, F ja G (EC_{50} väärtused olid vahemikus 0,007...0,075 μM) ning tüvespetsiifilist toimet HIV-2-le (EC_{50} väärtused olid vahemikus 0,007...1,5 μM).

Emtritsitabiini kombinatsiooni uuringutes nukleosiidi pöördtranskriptaasi inhibiitoritega (NRTI) (abakaviir, didanosiin, lamivudiin, stavudiin, tenofoviir ja zidovudiin), NNRTI-dega (delavirdiin, efavirens, nevirapiin ja rilpiviriin) ja proteaasi inhibiitoritega (PI) (amprenaviir, nelfinaviir, ritonaviir ja sakvinaaviir) täheldati aditiivseid kuni sünergistilisi toimeid.

Rilpiviriinil ilmnes metsikut tüüpi HIV-1 laboratoorsete tüvede vastane toime ägedalt nakatunud T-rakuliinis, kus HIV-1/IIIB keskmise EC_{50} väärtus oli 0,73 nM (0,27 ng/ml). Ehkki rilpiviriinil ilmnes *in vitro* piiratud HIV-2-vastane toime, kui EC_{50} väärtused olid vahemikus 2510...10 830 nM (920...3970 ng/ml), ei ole HIV-2-infektsiooni ravi rilpiviriinvesinikkloriidiga soovitatav kliiniliste andmete puudumise tõttu.

Rilpiviriinil ilmnes ka viirusevastane toime paljude HIV-1 rühma M (alatüüp A, B, C, D, F, G, H) esmaste isolaatide suhtes, mille EC_{50} väärtused olid vahemikus 0,07...1,01 nM (0,03...0,37 ng/ml), ja rühma O esmaste isolaatide suhtes, mille EC_{50} väärtused olid vahemikus 2,88...8,45 nM (1,06...3,10 ng/ml).

Tenofoviiri viirusevastast toimet HIV-1 laboratoorsete ja kliiniliste isolaatide suhtes hinnati lümfoblastoidsetes rakuliinides, primaarsetes monotsüütides/makrofaagides ja perifeerse vere lümfotsüütides. Tenofoviiri EC_{50} väärtused olid vahemikus 0,04...8,5 μ M.

Tenofoviiril ilmnes rakukultuuris viirusevastane toime HIV-1 alatüüpidele A, B, C, D, E, F, G ja O (EC_{50} väärtused vahemikus 0,5...2,2 μ M) ning tüvespetsiifiline toime HIV-2-le (EC_{50} väärtused vahemikus 1,6...5,5 μ M).

Tenofoviiri kombinatsiooni uuringutes NRTI-dega (abakaviir, didanosiin, emtritsitabiin, lamivudiin, stavudiin ja zidovudiin), NNRTI-dega (delavirdiin, efavirens, nevirapiin ja rilpiviriin) ja PI-dega (amprenaviir, indinaviir, nelfinaviir, ritonavir ja sakvinaaviir) täheldati aditiivseid kuni sünergistilisi toimeid.

Resistentsus

Arvestades kõiki olemasolevaid *in vitro* andmeid ja saadud andmeid varem ravi mittesaanud patsientide kohta, võivad Eviplera toimet mõjutada ravi alguses olemasolevad järgmised resistentsusega seotud mutatsioonid HIV-1 pöördtranskriptaasis (PT): K65R, K70E, K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138Q, E138R, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, M184I, M184V, Y188L, H221Y, F227C, M230I, M230L ja L100I ja K103N kombinatsioon.

NNRTI mutatsioonide, muud kui ülalnimetatud (st K103N või L100I mutatsioonid üksikmutatsioonidena), negatiivset mõju ei saa välistada, sest seda ei uuritud *in vivo* piisaval arvul patsientidel.

Nagu teistegi retroviirusvastaste ravimite korral, tuleb Eviplera kasutamisel juhendada resistentsuse kontrollist ja/või varasematest resistentsuse andmetest (vt lõik 4.4).

Rakukultuuris

Resistentsust emtritsitabiini või tenofoviiri suhtes on täheldatud *in vitro* ja mõnedel HIV-1-infektsiooniga patsientidel, mis on tingitud M184V või M184I asenduse arenemisest RT-s emtritsitabiinravi või K65R asenduse arenemisest RT-s tenofoviirravikorral. Lisaks sellele on tenofoviiri kasutamisel täheldatud K70E asendust HIV-1 PT-s ja see vähendab mõnevõrra tundlikkust abakaviiri, emtritsitabiini, tenofoviiri ja lamivudiini suhtes. Ühtegi teist emtritsitabiin- või tenofoviirresistentsuse tekkimise mehhanismi ei ole kindlaks tehtud. Emtritsitabiinresistentsetel M184V/I mutatsiooniga viirustel on ristuv resistentsus lamivudiini suhtes, kuid säilib tundlikkus didanosiiini, stavudiini, tenofoviiri, zaltsitabiini ja zidovudiini suhtes. K65R mutatsiooni võib täheldada ka abakaviiri või didanosiiini kasutamisel ja see vähendab tundlikkust nendele toimeainetele, ning lisaks lamivudiini, emtritsitabiini ja tenofoviiri suhtes. Tenofoviirdisoproksiili kasutamisest tuleb hoiduda patsientidel, kelle HIV-1 viirusel esineb K65R mutatsioon. HIV-1 K65R, M184V ja K65R+M184V mutandid säilitavad rilpiviriini suhtes täieliku tundlikkuse.

Rakukultuurist valiti rilpiviriiniresistentsed tüved, alustades erineva päritoluga ja alatüüpidega metsikut tüüpi HIV-1-st, samuti NNRTI-resistentsest HIV-1-st. Kõige sagedamini täheldatud resistentsusega seotud mutatsioonide hulka kuulusid L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C ja M230I.

Varem ravi mittesaanud HIV-1-nakkusega patsiendid

Resistentsuse analüüsides kasutati viroloogilise ravivastuse puudumise laiemat definitsiooni kui esmase efektiivsuse analüüsides. 96. nädala resistentsuse koondanalüüsist patsientidel, kes said rilpiviriini kombinatsioonis emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiiliga, nähtus, et rilpiviriini rühma patsientidel oli suurem viroloogilise ravivastuse puudumise oht uuringute esimesel 48 nädalal (11,5% rilpiviriini rühmas ja 4,2% efavirensi rühmas), samas kui 48. nädala ja 96. nädala analüüsides vahelisel perioodil täheldati mõlemas rühmas viroloogilise ravivastuse puudumise harvenemist (15 patsienti ehk 2,7% rilpiviriini rühmas ja 14 patsienti ehk 2,6% efavirensi rühmas). Neist viroloogilise ravivastuse puudumise juhtudest 5/15 (rilpiviriin) ja 5/14 (efavirens) esines patsientidel, kelle viiruskoormus oli uuringu alguses $\leq 100\,000$ koopiat/ml.

III faasi kliinilistes uuringutes C209 ja C215 emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili + rilpiviriinvesinikkloriidi saanud patsientide 96. nädalal teostatud resistentsuse koondanalüüsis oli 78 patsienti, kes ei saavutanud viroloogilist vastust ja genotüüpne resistentsusinfo on nendest patsientidest 71 kohta. Selles analüüsis olid nendel patsientidel kõige sagedamini tekkinud NNRTI-resistentsusega seotud mutatsioonid V90I, K101E, E138K/Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y ja F227C. Kõige sagedamini esinevad mutatsioonid olid samad nii 48. kui 96. nädala analüüsides. V90I ja V189I mutatsioonide olemasolu uuringu alguses ei mõjutanud ravivastust. E138K asendust esines kõige sagedamini rilpiviriinravi ajal, tavaliselt kombinatsioonis M184I asendusega. 52% rilpiviriini rühma patsientidest, kes ei saavutanud viroloogilist vastust, kujunesid samaaegselt välja NNRTI ja NRTI mutatsioonid. NRTI-resistentsusega seotud mutatsioonid, mis tekkisid raviperioodil kolmel või enamal patsiendil, olid K65R, K70E, M184V/I ja K219E.

Kuni 96. nädalani ilmnes rilpiviriini rühma patsientidel, kelle viiruskoormus oli uuringu alguses $\leq 100\,000$ koopiat/ml, vähem resistentsusega seonduvaid asenduse ja/või rilpiviriini fenotüübilise resistentsuse juhte (7/288) kui patsientidel, kelle viiruskoormus oli uuringu alguses $> 100\,000$ koopiat/ml (30/262). Patsientidest, kellel kujunes välja rilpiviriini resistentsus, olid 4/7 patsienti, kelle viiruskoormus oli uuringu alguses $\leq 100\,000$ koopiat/ml ja 28/30 patsienti, kelle viiruskoormus oli uuringu alguses $> 100\,000$ koopiat/ml ristresistentsed teistele NNRTI-dele.

Viroloogilise supressiooniga HIV-1-infektsiooniga patsiendid

Uuring GS-US-264-0106

469-st Eviplera-ravi saanud patsiendist [317 patsienti, kes läksid ravi alguses üle Eviplerale (Eviplera rühm) ja 152 patsienti, kes läksid üle 24. nädalal (hilinenud ravivahetuse rühm)] viitasid 7 patsiendi analüüsides tulemused resistentsuse väljakujunemisele ning kõigi genotüüpsed ja fenotüüpsed andmed olid saadaval. Kuni 24. nädalani kujunes kahel patsiendil, kes läksid ravi alguses Eviplerale üle (2 patsienti 317-st, 0,6%) ja ühel patsiendil, kes jätkas ritonaviiriga võimendatud PI-l põhinevat ravi [jäi ravieelsele ravile (*Stayed on Baseline Regimen*, SBR) rühm] (1 patsient 159-st, 0,6%) välja genotüüpne ja/või fenotüüpne resistentsus uuringuravimile. Pärast 24. nädalat kujunes veel kahel Eviplera rühma patsiendi HIV-1-l 48. nädalaks välja resistentsus (kokku 4 patsienti 469-st, 0,9%). Ülejäänud kolmel Eviplera-ravi saanud patsiendil ravist tingitud resistentsust ei esinenud.

Kõige sagedamini esinevad ravist tingitud resistentsuse mutatsioonid Eviplera-ravi saanud patsientidel olid M184V/I ja E138K PT-s. Kõik patsiendid jäid tenofoviirile vastuvõtlikuks. 24-st Eviplera-ravi saanud patsiendist, kelle HIV-1-s oli juba ravieelselt NNRTI-ga seonduv K103N substitutsioon, 18-st Eviplera rühma patsiendist 17-l ja 6-st SBR rühma patsiendist 5-l püsis viroloogiline supressioon pärast üleminekut Eviplerale vastavalt kuni 48. ja 24. ravinädalani. Ühel ravieelse K103N-ga patsiendil ilmnes 48. nädalaks lisaks viroloogilise ravivastuse puudumisele ka ravist tingitud resistentsus.

Uuring GS-US-264-0111

Kuni 48. nädalani ei kujunenud efavirensilt/emtritsitabiinilt/tenofoviirdisoproksiililt Eviplerale üleläänud patsientide seast kahel viroloogilise vastuseta patsiendil välja ravist tingitud resistentsust (0 patsienti 49-st).

Ristresistentsus

Rilpiviriiniresistentsete HIV-1 teisendite vahel ei ole ilmnenud märkimisväärset ristresistentsust emtritsitabiini või tenofoviiri suhtes ega emtritsitabiini- või tenofoviiriresistentsete teisendite ja rilpiviriini vahel.

Rakukultuuris

Emtritsitabiin

M184V/I asendusega emtritsitabiiniresistentsed viirused olid ristresistentsed lamivudiini suhtes, kuid säilitasid tundlikkuse didanosini, stavudiini, tenofoviiri ja zidovudiini suhtes.

Viiruseid kandvad asendused, millel oli vähenenud vastuvõtlikkus stavudiini ja zidovudiintümidini analoogiga seotud mutatsioonide (TAM-id) (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, K219Q/E) suhtes või didanosini (L74V) suhtes, säilitasid tundlikkuse emtritsitabiini suhtes. K103N asendusega või rilpiviriini ja teiste NNRTI-de resistentsusega seonduvate asendustega HIV-1 oli vastuvõtlik emtritsitabiinile.

Rilpiviriinvesinikkloriid

67 HIV-1 rekombinantse laboratoorse tüvega paneelis, millel oli NNRTI-resistentsusega seotud pöördtranskriptsiooni asukohtades üks resistentsusega seotud mutatsioon, sh kõige sagedamini esinevad K103N ja Y181C, ilmnas rilpiviriinil viirusevastane toime 64 (96%) tüve suhtes. Üksikud resistentsusega seotud mutatsioonid, mis olid seotud vastuvõtlikkuse kadumisega rilpiviriini suhtes, olid K101P ja Y181V/I. Ainuüksi K103N asendus ei põhjustanud vastuvõtlikkuse kadumist rilpiviriini suhtes, aga K103N ja L100I kombinatsioon põhjustas 7-kordselt vähenenud vastuvõtlikkust rilpiviriini suhtes. Teises uuringus põhjustas Y188L-i asendus kliiniliste isolaatide korral 9-kordselt ja kohtspetsiifiliste mutantide korral 6-kordselt vähenenud vastuvõtlikkust rilpiviriini suhtes.

Tenofoviirdisoproksiil

K65R ja K70E asendused põhjustavad vähenenud tundlikkust abakaviiri, didanosini, lamivudiini, emtritsitabiini ja tenofoviiri suhtes, kuid säilitavad tundlikkuse zidovudiini suhtes.

Patsientidel, kelle HIV-1 sisaldas kolme või enam TAM-i, sealhulgas kas M41L või L210W PT asendust, esines vähenenud ravivastus tenofoviirdisoproksiilile.

Viroloogiline ravivastus tenofoviirdisoproksiilile ei vähenenud HIV-1-ga patsientidel, kellel ilmnas abakaviiri-/emtritsitabiini-/lamivudiini resistentsusega seotud M184V asendus.

K103N, Y181C või rilpiviriiniga seotud asendustega HIV-1 patsiendid, kes olid resistentsed NNRTI-de suhtes, olid tundlikud tenofoviiri suhtes.

Varem ravi mittesaanud patsiendid

Resistentsuse (sh ristresistentsus teistele NNRTI-dele) tulemused patsientidel, kes said III faasi uuringutes (C209 ja C215 koondandmed) rilpiviriinvesinikkloriidi koos emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiiliga ning kellel esines viroloogilise ravivastuse puudumine, on toodud alljärgnevas tabelis 3.

Tabel 3. Uuringutest C209 ja C215 (koondandmed) saadud fenotüübilise resistentsuse ja ristresistentsuse tulemused patsientidel, kes said 96. nädalal rilpiviriinvesinikkloriidi koos emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiiliga (resistentsuse analüüsi põhjal)

	Fenotüübiliste andmetega patsientidel (n = 66)	Patsientidel algse viiruskoormusega $\leq 100\,000$ koopiat/ml (n = 22)	Patsientidel algse viiruskoormusega $> 100\,000$ koopiat/ml (n = 44)
Resistentsus rilpiviriinile ¹	31/66	4/22	27/44
Ristresistentsus ²			
etraviriinile	28/31	3/4	25/27
efavirensile	27/31	3/4	24/27
nevirapiinile	13/31	1/4	12/27
Resistentsus emtritsitabiinile/lamivudiinile (M184I/V)	40/66	9/22	31/44
Resistentsus tenofoviirile (K65R)	2/66	0/22	2/44

1 Fenotüübiline resistentsus rilpiviriinile ($> 3,7$ -kordne muutus võrreldes kontrollrühmaga).

2 Fenotüübiline resistentsus (Antivirogram).

Viroloogilise supressiooniga HIV-1-infektsiooniga patsiendid

Uuringus GS-US-264-0106 ilmnis 4-l patsiendil 469-st, kes läksid ritonaviiri võimendatud proteaasi inhibiitoril (PI) põhinevalt ravilt üle Eviplera-ravile, 48. nädalaks HIV-1 vähenenud vastuvõtlikkus vähemalt ühele Eviplera koostisosale. *De novo* resistentsus emtritsitabiinile/lamivudiinile ilmnis 4-l juhul, lisaks ka rilpiviriinile 2-l juhul, millele järgnes ristresistentsuse väljakujunemine efavirensile (2/2), nevirapiinile (2/2) ja etraviriinile (1/2).

Toimed elektrokardiogrammidele

Soovitavas annuses 25 mg üks kord ööpäevas manustatava rilpiviriinvesinikkloriidi toimet QTcF-intervallile hinnati randomiseeritud, platseeboga ja toimeainega (moxifloxacin 400 mg üks kord ööpäevas) kontrollitud, ristülesehitusega uuringus 60 tervel täiskasvanul, kellel tehti 13 mõõtmist 24-tunnise stabiilsusperioodi vältel. Rilpiviriinvesinikkloriidi manustamine soovitatavas annuses 25 mg üks kord ööpäevas ei seostu kliiniliselt olulise toimega QTc-le.

Rilpiviriinvesinikkloriidi supratherapeutilise annuse 75 mg üks kord ööpäevas ja 300 mg üks kord ööpäevas manustamise uurimisel tervetel täiskasvanutel olid maksimaalsed keskmised ajale kohandatud (95% ülemine usalduspiir) QTcF-intervalli erinevused platseebost pärast algnäitaja korrigeerimist vastavalt 10,7 (15,3) ja 23,3 (28,4) ms. Rilpiviriinvesinikkloriidi püsikonsentratsioon manustamine annuses 75 mg üks kord ööpäevas ja 300 mg üks kord ööpäevas andis tulemuseks, vastavalt keskmise C_{max} -i ligikaudu 2,6-kordse suurenemise ja 6,7-kordse suurenemise, mis on suurem kui püsikonsentratsiooni C_{max} , mis ilmnis rilpiviriinvesinikkloriidi manustamisel soovitatavas annuses 25 mg üks kord ööpäevas.

Kliinilised kogemused

Varem ravi mittesaanud HIV-1-nakkusega patsiendid

Eviplera efektiivsusnäitajad põhinevad 96 nädala andmete analüüsil, mis koguti kahest randomiseeritud topeltpimedast kontrollitud uuringust C209 ja C215. Uuringusse kaasati antiretroviraalset varem ravi mittesaanud HIV-1-nakkusega patsiendid (n = 1368), kelle plasma HIV-1 RNA oli ≥ 5000 koopiat/ml ja keda skriiniti N(t)RTI vastuvõtlikkuse suhtes ning spetsiifilise NNRTI resistentsusega seotud mutatsioonide puudumise suhtes. Uuringute ülesehitus, v.a taustaraviskem, on identne. Patsiendid randomiseeriti 1:1 suhtarvus saama kas rilpiviriinvesinikkloriidi 25 mg (n = 686) üks kord ööpäevas või efavirensi 600 mg (n = 682) üks kord ööpäevas, lisaks taustaraviskemile. Uuringus C209 (n = 690) oli taustaraviks emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil. Uuringus C215 (n = 678) koosnes taustaravi kahest uurija valitud N(t)RTI-st: emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil (60%, n = 406) või lamivudiin/zidovudiin (30%, n = 204) või abakaviir + lamivudiin (10%, n = 68).

Emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili taust ravi saanud patsientidega läbi viidud uuringute C209 ja C215 koondanalüüsis tasakaalustati demograafilised andmed ja algandmed rilpiviriini ning efavirensi saavate rühmade vahel. Tabelis 4 on näidatud valitud demograafilised andmed ja haiguse tunnusjooned uuringu alguses. Mediaanne plasma HIV-1 RNA oli rilpiviriini ja efavirensi rühma randomiseeritud patsientidel vastavalt 5,0 ja 5,0 log₁₀ koopiat/ml ja mediaanne CD4+ arv oli 247 × 10⁶ rakku/l ja 261 × 10⁶ rakku/l.

Tabel 4. Uuringutes C209 ja C215 osalenud varem retroviirusvastast ravi mittesaanud HIV-1 infektsiooniga täiskasvanud patsientide demograafilised ja ravieelsed tunnusjooned (koos emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiiliga rilpiviriinvesinikkloriidi või efavirensi saavate patsientide koondandmed) 96. nädalal

	Rilpiviriin + emtritsitabiin/tenofoviir- disoproksiil n = 550	Efavirens + emtritsitabiin/tenofoviir- disoproksiil n = 546
Demograafilised andmed		
Keskmine vanus (vahemik), aastates	36,0 (18–78)	36,0 (19–69)
Sugu		
Mehed	78%	79%
Naised	22%	21%
Etniline kuuluvus		
Valgenahalised	64%	61%
Mustanahalised/afroameeriklased	25%	23%
Aasialased	10%	13%
Muu	1%	1%
Kohalikud eeskirjad keelavad päringu	1%	1%
Haiguse algnäitajad		
Keskmine algne plasma HIV-1 RNA (vahemik) log ₁₀ koopiat/ml	5,0 (2–7)	5,0 (3–7)
Keskmine algne CD4+ rakkude arv (vahemik), × 10 ⁶ rakku/l	247 (1–888)	261 (1–857)
Kaasuva HBV/HCV-ga patsientide osakaal protsentides	7,7%	8,1%

Tabelis 5 on esitatud alamrühma analüüs viroloogilise ravivastuse (< 50 HIV-1 RNA koopiat/ml) kohta nii 48. nädalal kui 96. nädalal ja viroloogilise vastuse puudumise kohta algse viiruskoormuse alusel (kahe III faasi kliinilise uuringu, C209 ja C215 koondandmed patsientidelt, kes said emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili taust ravi). Rilpiviriini rühma ja efavirensi rühma vastusemäärad (kinnitatud mittesedastatav viiruskoormus < 50 HIV-1 RNA koopiat/ml) 96. nädalal olid omavahel võrreldavad. Viroloogilise ravivastuse puudumist esines 96. nädalal rilpiviriini rühmas rohkem kui efavirensi rühmas. Valdav osa viroloogilise ravivastuse puudumise juhte ilmnes aga ravi esimesel 48. nädalal. Ravi katkestamist kõrvaltoimete tõttu esines 96. nädalal efavirensi rühmas rohkem kui rilpiviriini rühmas.

Tabel 5. Uuringute C209 ja C215 randomiseeritud ravi viroloogilised tulemused (koos emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiiliga rilpiviriinvesinikkloriidi või efavirensi saavate patsientide koondandmed) 48. nädalal (esmane) ja 96. nädalal

	Rilpiviriin + emtritsitabiin/ tenofoviir- disoproksiil n = 550	Efavirens + emtritsitabiin/ tenofoviir- disoproksiil n = 546	Rilpiviriin + emtritsitabiin/ tenofoviir- disoproksiil n = 550	Efavirens + emtritsitabiin/ tenofoviir- disoproksiil n = 546
	48. nädal		96. nädal	
Üldine ravivastus (HIV-1 RNA < 50 koopiat/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)
Algse viiruskoormuse alusel (koopiat/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)
Algne CD4+ rakkude arv (× 10⁶ rakku/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)
Puuduv vastus				
Viroloogilise vastuse puudumine (kõik patsiendid)	9,5% (52/550)	4,2% (23/546)	11,5% (63/550) ^c	5,1% (28/546) ^d
Algse viiruskoormuse alusel (koopiat/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)
Surm	0	0,2% (1/546)	0	0,7% (4/546)
Katkestamine kõrvaltoime tõttu	2,2% (12/550)	7,1% (39/546)	3,6% (20/550)	8,1% (44/546)
Katkestamine mitte kõrvaltoimega seotud põhjusel ^e	4,9% (27/550)	6,0% (33/546)	8% (44/550)	8,8% (48/546)

n = patsientide koguarv ühes ravirühmas.

a ITT TLOVR = kavatsus ravida, viroloogilise vastuse kadumise piiraeg.

b Vastusemäära erinevus on 1% (95% usaldusintervall –3%...6%), kasutades tavalist üldistamist.

c 48. nädala esmasanalüüsi ja 96. nädala vahel esines 17 uut viroloogilise ravivastuse puudumise juhtu (6 patsienti algse viiruskoormusega ≤ 100 000 koopiat/ml ja 11 patsienti algse viiruskoormusega > 100 000 koopiat/ml). 48. nädala esmaanalüüsis toimus ka ümberklassifitseerimisi, millest kõige tavalisem oli ümberklassifitseerimine viroloogilise ravivastuse puudumise rühmast mitte kõrvaltoimega seotud põhjusel ravi katkestanute rühma.

d 48. nädala esmauuringu ja 96. nädala uuringu vahel esines 10 uut viroloogilise ravivastuse puudumise juhtu (3 patsienti algse viiruskoormusega ≤ 100 000 koopiat/ml ja 7 patsienti algse viiruskoormusega > 100 000 koopiat/ml). 48. nädala esmaanalüüsis toimus ka ümberklassifitseerimisi, millest kõige tavalisem oli ümberklassifitseerimine viroloogilise ravivastuse puudumise rühmast mitte kõrvaltoimega seotud põhjusel ravi katkestanute rühma.

e nt kontrolluuringule mitte saanud, mittevastavus, otsus katkestada uuringus osalemine.

Emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil + rilpiviriinvesinikkloriid ei jäänud näitaja HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml saavutamisel alla võrdlemiseks kasutatud emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil + efavirensile.

96. nädalal olid keskmised muutused CD4+ rakkude arvus võrreldes algväärtusega rilpiviriini ja efavirensi ravirühmades vastavalt $+226 \times 10^6$ rakku/l ja $+222 \times 10^6$ rakku/l emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili taustaraviskemil olevatel patsientidel.

Ajavahemikus 48. nädalast 96. nädalani uusi ristresistentsuse nähte ei esinenud. Resistentsuse tulemused patsientidel, kellel esines protokollis määratletud viroloogilise vastuse puudumine ja fenotüübiline resistentsus 96. nädalal, on ära toodud tabelis 6:

Tabel 6. Uuringute C209 ja C215 fenotüübilise resistentsuse tulemused (koos emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiiliga rilpiviriinvesinikkloriidi või efavirensi saavate patsientide koondandmed) 96. nädalal (resistentsuse analüüsi põhjal)

	Rilpiviriin + emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil n = 550	Efavirens + emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil n = 546
Resistentsus emtritsitabiin/lamivudiinile	7,3% (40/550)	0,9% (5/546)
Resistentsus rilpiviriinile	5,6% (31/550)	0
Resistentsus efavirensile	5,1% (28/550)	2,2% (12/546)

Patsientidel, kellel puudus ravivastus Eviplera'le ning kellel kujunes välja resistentsus Eviplera suhtes, täheldati üldjuhul ka ristresistentsust teistele heakskiidetud NNRT-dele (etraviriin, efavirens, nevirapiin).

Viroloogilise supressiooniga HIV-1-infektsiooniga patsiendid

Uuring GS-US-264-0106

Kahe NRTI-ga kombineeritud, ritonaviiriga võimendatud PI Eviplera STR vastu väljavahetamise efektiivsust ja ohutust hinnati randomiseeritud avatud, viroloogilise supressiooniga HIV-1-infektsiooniga täiskasvanutel läbiviidud uuringus. Patsiendid pidid olema kas oma esimesel või teisel retroviirusvastasel ravil ning neil ei tohtinud anamneesis olla viroloogilise ravivastuse puudumist, ei olemasolevat ega varem esinenud resistentsust ükskõik millisele kolmest Eviplera koostisosast ning nad pidid olema stabiilselt supresseeritud (HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml) vähemalt 6 kuud enne sõeluuringute algust. Patsiendid randomiseeriti vahekorras 2:1 kas ravieelselt Eviplerale üle minema (Eviplera rühm, n = 317) või jätkama 24. nädala jooksul ravieelse retroviirusvastase raviga (SBR rühm, n = 152). Patsientide keskmine vanus oli 42 aastat (vahemikus 19–73), 88% oli mehed, 77% olid valgenahalised, 17% olid mustanahalised ja 17% olid hispaania/ladina päritolu. Keskmine ravieelne CD4 rakkude arv oli 584×10^6 rakku/l (vahemikus 42–1484). Randomiseerimine stratifitseeriti tenofoviirdisoproksiili ja/või lopinaviir/ritonaviiri kasutamise alusel ravieelses ravis.

24. nädala ravitulemused on esitatud tabelis 7.

Tabel 7. 24.^a nädala randomiseeritud ravi tulemused uuringus GS-US-264-0106

	Eviplera rühm n = 317	Jäi ravieelsele ravile (SBR) rühm n = 159
Ravi viroloogiline õnnestumine pärast 24-nädalast ravi^b HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml	94% (297/317)	90% (143/159)
Viroloogilise ravivastuse puudumine^c	1% (3/317)	5% (8/159)
24. nädalal viroloogilised andmed puuduvad		
Uuringuravimi võtmine katkestatud kõrvaltoime või surma tõttu ^d	2% (6/317)	0%
Uuringuravimi võtmine katkestatud muudel põhjustel ja viimane saadaolev HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml ^e	3% (11/317)	3% (5/159)
Andmete kogumise hetkel andmed puuduvad, kuid uuringuravimi kasutamine jätkub	0%	2% (3/159)
CD4 keskmine tõus võrreldes algnäitajatega ($\times 10^6$ rakku/l)	+10	+22

a 24. nädala andmete kogumise aeg jääb vahemikku 127...210 päeva (kaasaarvatud).

b Hetkeanalüüs.

c Siia kuuluvad muuhulgas patsiendid, kellel oli 24. nädalal HIV-1 RNA ≥ 50 koopiat/ml; patsiendid, kellel varajane katkestamine oli tingitud tõhususe puudumisest või kadumisest; patsiendid, kellel katkestamise põhjus ei olnud kõrvaltoime (KT) või surm ja kellel viraalne väärtus katkestamise ajal oli ≥ 50 koopiat/ml.

d Siia kuuluvad muuhulgas patsiendid, kes katkestasid osalemise KT või surma tõttu mis tahes ajahetkel, alates 1. päevast kuni 24. nädalani, kui spetsifitseeritud andmete kogumise ajal ei tuvastatud ravi viroloogilisi andmeid.

e Siia kuuluvad muuhulgas patsiendid, kellel katkestamise põhjus ei olnud KT, surm ega tõhususe puudumine või kadumine, nt nõusoleku tagasivõtmine, järelkontrollile mitteilmumine jne.

Üleminekul Eviplerale ei jäänud näitaja HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml püsimise osas alla võrdluses patsientidega, kes jäid ritonaviiriga võimendatud PI ravile kombinatsioonis kahe NRTI-ga [ravi erinevus (95% usaldusvahemik): +3,8% (–1,6% kuni 9,1%)].

SBR rühma patsientidest, kes jäid ravieelsele ravile 24-ks nädalaks ning läksid seejärel üle Eviplerale, 92%-l (140/152) oli HIV-1 RNA pärast 24-nädalast Eviplera-ravi < 50 koopiat/ml, mis on kooskõlas 24. nädala tulemustega patsientidel, kes läksid ravieelselt Eviplerale üle.

48-ks nädalaks oli 89%-l patsientidest (283/317), kes randomiseeriti ravieelselt üle minema Eviplerale (Eviplera rühm), HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml, 3%-l (8/317) tuvastati viroloogilise ravivastuse puudumine (HIV-1 RNA ≥ 50 koopiat/ml), ja 8%-l (26/317) puudusid 48. nädala andmete kogumise hetkel saadaolevad andmed. 26-st patsiendist, kellel puudusid andmed 48. nädala andmete kogumise hetkel, 7 katkestasid kõrvaltoimete (KT) või surma tõttu, 16 katkestasid muudel põhjustel ja 3-l puudusid andmed, kuid nad jätkasid uuringuravimi võtmist. 48. nädalal oli mediaalne muutus CD4 rakkude arvus vastavalt ravieelsele analüüsile $+17 \times 10^6$ rakku/l.

Eviplera rühmas oli 7 patsienti 317-st (2%) ja hilineunud ravivahetuse rühmas 6 patsienti 152-st (4%), kes katkestasid jäädavalt uuringuravimi võtmise ravist tingitud kõrvaltoime (*treatment-emergent adverse event*, TEAE) tõttu. SBR rühmas ei katkestanud ükski patsient osalemist TEAE tõttu.

Uuring GS-US-264-0111

Efavirensi/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiil STR Eviplera STR vastu väljavahetamise efektiivsust, ohutust ja farmakokineetikat hinnati avatud viroloogilise supressiooniga HIV-1-infektsiooniga täiskasvanutel läbiviidud uuringus. Patsiendid pidid olnud eelnevalt saanud vähemalt kolme kuu jooksul esmase retroviirusvastase ravina ainult efavirensi/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili ning nende ravivahetuse soovi põhjus oli efavirensi talumatus. Patsiendid pidid olema stabiilselt supresseeritud vähemalt 8 nädalat enne uuringusse registreerimist, neil ei tohtinud olla ei olemasolevat ega varem esinenud resistentsust ükskõik millisele kolmest Eviplera koostisosast ning nende HIV-1 RNA pidi olema sõeluuringu ajal < 50 koopiat/ml. Patsiendid viidi efavirensilt/emtritsitabiinilt/tenofoviirdisoproksiililt üle Eviplerale ilma aktiivravimita perioodita.

49-st patsiendist, kes said vähemalt ühe annuse Eviplera't, 100% jäid 12. ja 24. nädalal supresseerituks (HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml). 48. nädalal oli 94% patsientidest (46/49) jätkuvalt supresseeritud ja 4%-l tuvastati viroloogilise ravivastuse puudumine (HIV-1 RNA $\geq$ 50 koopiat/ml). Ühel patsiendil (2%) puudusid 48. nädala andmete kogumise perioodil andmed; uuringuravim katkestati uuringuplaani rikkumise tõttu (st muul põhjusel kui kõrvaltoime või surm) ning viimane saadaolev HIV-1 RNA oli < 50 koopiat/ml.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Eviplera'ga läbi viidud uuringute tulemusi HIV-1-infektsiooni ravis laste kõikide alarühmade kohta (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

Rasedus

Rilpiviriini (mida võtsid Eviplera'na 16 patsienti 19-st ja teise taustaviskeemi raames 3 patsienti 19-st) kasutamist hinnati uuringus TMC114HIV3015 rasedatel raseduse 2. ja 3. trimestril ja pärast sünnitust. Farmakokineetiliste andmete kohaselt vähenes retroviirusvastasesse raviskeemi kuuluva rilpiviriini kogukontsentratsioon (AUC) raseduse ajal ligikaudu 30% võrreldes sünnitusjärgse ajaga (6–12 nädalat). Viroloogiline ravivastus püsis üldjuhul kogu uuringu vältel: uuringu lõpuni osalenud 12 patsiendist 10-l saavutati uuringu lõpuks supressioon; ülejäänud 2 patsiendil täheldati viiruskoormuse suurenemist ainult pärast sünnitust, vähemalt 1 patsiendil suboptimaalse ravijärgimuse kahtluse tõttu. Uuringu lõpuni osalenud emade puhul, kelle HIV-staatus oli teada, ühelgi 10 imikust emalt lapsele edasikandumist ei täheldatud. Rilpiviriini taluti raseduse ajal ja pärast sünnitust hästi. Võrreldes rilpiviriini teadaoleva ohutusprofiiliga HIV-1 infektsiooniga täiskasvanutel uusi ohutuslaseid leide ei esinenud (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Ühe Eviplera õhukese polümeerikattega tableti bioekvivalentsus ühe emtritsitabiini 200 mg kõvakapsli, ühe rilpiviriini (vesinikkloriidina) 25 mg õhukese polümeerikattega tableti ja ühe tenofoviirdisoproksiili 245 mg õhukese polümeerikattega tabletiga tuvastati pärast ühekordse annuse manustamist täiskõhuga tervetele isikutele. Pärast Eviplera suukaudset manustamist koos toiduga tervetele isikutele imendub emtritsitabiin kiiresti ja ulatuslikult, kusjuures maksimaalne plasmakontsentratsioon tekib 2,5 tundi pärast annuse manustamist. Tenofoviiri maksimaalne kontsentratsioon plasmas tekib 2 tunni jooksul ja rilpiviriini maksimaalne plasmakontsentratsioon tekib tavaliselt 4–5 tunni jooksul. Pärast tenofoviirdisoproksiili suukaudset manustamist HIV-nakkusega patsientidele imendub tenofoviirdisoproksiil kiiresti ja see muudetakse tenofoviiriks. Emtritsitabiini absoluutne biosaadavus 200 mg kõvakapslist oli hinnanguliselt 93%. Tenofoviiri suukaudne biosaadavus tenofoviirdisoproksiili tablettidest oli tühja kõhuga patsientidel ligikaudu 25%. Rilpiviriini absoluutne biosaadavus ei ole teada. Eviplera manustamisel tervetele täiskasvanud isikutele koos kerge eine (390 kcal) või tavaeinaga (540 kcal) suurenesid rilpiviriini ja tenofoviiri ekspositsioonid võrreldes manustamisega tühja kõhu tingimustes. Rilpiviriini C_{max} ja AUC suurenesid vastavalt 34% ja 9% (kerge eine) ning 26% ja 16% (tavaeine). Tenofoviiri C_{max} ja AUC suurenesid vastavalt 12% ja 28% (kerge eine) ning 32% ja 38% (tavaeine). Emtritsitabiini ekspositsioonile toit mõju ei avaldanud. Eviplera't tuleb optimaalse imendumise tagamiseks manustada koos toiduga (vt lõik 4.2).

Jaotumine

Pärast veenisisest manustamist oli ühekomponendilise emtritsitabiini ja tenofoviiri jaotusruumala vastavalt umbes 1400 ml/kg ja 800 ml/kg. Pärast ühekomponendilise emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili suukaudset manustamist jaotuvad emtritsitabiin ja tenofoviir laialdaselt kogu organismis. *In vitro* oli emtritsitabiini seondumine inimese plasmavalkudega < 4% ja ei sõltunud kontsentratsioonist vahemikus 0,02...200 µg/ml. Rilpiviriini *in vitro* seonduvus inimese plasmavalkudega, peamiselt albumiiniga, on ligikaudu 99,7%. Tenofoviiri *in vitro* seonduvus plasma-

või seerumivalkudega oli vastavalt alla 0,7 ja 7,2% tenofoviiri kontsentratsioonivahemikus 0,01...25 µg/ml.

Biotransformatsioon

Emtritsitabiin metaboliseerub piiratud määral. Emtritsitabiini biotransformatsioon hõlmab tioolrühma oksüdatsiooni, mille käigus moodustuvad 3'-sulfoksiid-diastereomeerid (ligikaudu 9% annusest) ja konjugatsiooni glükuroonhappega, mille käigus moodustub 2'-O-glükuroniid (ligikaudu 4% annusest). *In vitro* katsed näitasid, et rilpiviriinhüdrokloriid teeb primaalselt läbi oksüdatiivse metabolismi, mida vahendab CYP3A süsteem. *In vitro* uuringutes tehti kindlaks, et nii tenofoviirdisproksiil kui ka tenofoviir ei ole CYP450 ensüümide substraadid. Nii emtritsitabiin ja ka tenofoviir ei inhibeerinud *in vitro* ravimite metabolismi, mida vahendab mõni inimese ravimi biotransformatsiooniga seotud CYP450 tähtsamatest isoensüümidest. Emtritsitabiin ei inhibeeri ka glükuroonimise eest vastutavat ensüümi uridiin-5'-difosfoglükuronüültransferaasi.

Eritumine

Emtritsitabiin eritub peamiselt neerude kaudu, kusjuures umbes 86% annusest eritub uriini ja umbes 14% väljaheitega. Kolmteist protsenti emtritsitabiini annusest esines uriinis kolme metaboliidina. Emtritsitabiini süsteemne kliirens oli keskmiselt 307 ml/min. Pärast suukaudset manustamist on emtritsitabiini eliminatsiooni poolväärtusaeg ligikaudu 10 tundi.

Rilpiviriini eliminatsiooni lõplik poolväärtusaeg on ligikaudu 45 tundi. Pärast [¹⁴C]-rilpiviriini ühekordse suukaudse annuse manustamist võib väljaheitest ja uriinist leida vastavalt ligikaudu 85% ja 6,1% radioaktiivsust. Väljaheites leidis muutumatul kujul rilpiviriini keskmiselt 25% manustatud annusest. Uriinis tuvastati muutumatul kujul rilpiviriini ainult väga väikeses koguses (< 1% annusest).

Tenofoviir eritub peamiselt neerude kaudu nii filtratsiooni teel kui ka aktiivse tubulaartransportsüsteemi vahendusel (inimese orgaaniline aniooni transporter 1 [hOAT1]). Pärast veenisest manustamist eritub umbes 70...80% annusest muutumatul kujul uriiniga. Tenofoviiri nähtav kliirens on ligikaudu 307 ml/min. Renaalne kliirens on hinnanguliselt 210 ml/min, mis ületab glomerulaarfiltratsiooni kiirust. See näitab, et tenofoviiri eliminatsioonis on tähtis osa aktiivsel tubulaarsekretsioonil. Pärast suukaudset manustamist on tenofoviiri eliminatsiooni poolväärtusaeg ligikaudu 12...18 tundi.

Farmakokineetika erirühmades

Eakad

HIV-nakkusega patsientide populatsiooni farmakokineetiline analüüs näitas, et rilpiviriini farmakokineetilised omadused ei erinenud hinnatud vanusevahemikus (18 kuni 78 aastat), milles oli ainult kaks patsienti vanuses 65 aastat või vanemad.

Sugu

Emtritsitabiini ja tenofoviiri farmakokineetika on meessoost ja naissoost patsientidel sarnane. Rilpiviriini farmakokineetika kliiniliselt olulisi erinevusi meestel ja naistel ei täheldatud.

Etniline kuuluvus

Etnilisest kuuluvusest tingitud kliiniliselt olulisi erinevusi farmakokineetikas ei ole täheldatud.

Lapsed

Üldiselt on emtritsitabiini farmakokineetika imikutel, lastel ja noorukitel (vanuses 4 kuud kuni 18 aastat) sarnane täiskasvanutele. Rilpiviriini ja tenofoviirdisproksiili farmakokineetika lastel ja noorukitel on uurimisel. Annustamissoovitusi lastele ei ole võimalik anda ebapiisavate andmete tõttu (vt lõik 4.2).

Neerufunktsiooni kahjustus

Kliiniliste uuringute käigus saadud piiratud andmete alusel on kerge neerufunktsiooni kahjustusega (CrCl 50...80 ml/min) patsientide Eviplera soovituslik annus üks kord ööpäevas. Pikaajalise ohutuse andmeid Eviplera emtritsitabiini- ja tenofoviirdisoproksiili komponentide kohta ei ole kerge neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel siiski hinnatud. Seetõttu võib Eviplera't kasutada kerge neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel ainult sel juhul, kui leitakse, et ravi võimalik kasu on suurem sellega kaasnevatest võimalikest ohtudest (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Eviplera't ei soovitata kasutada mõõduka või raske neerufunktsiooni kahjustusega (CrCl < 50 ml/min) patsientidel. Mõõduka või raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel tuleb kohandada emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili manustamisintervalli, mis ei ole kombineeritud tableti puhul võimalik (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Farmakokineetilised näitajad määrati peamiselt eraldi pärast 200 mg emtritsitabiini või 245 mg tenofoviirdisoproksiili ühekordse annuse manustamist HIV-infektsioonita patsiendile, kellel esines erineva raskusastmega neerufunktsiooni kahjustus. Neerufunktsiooni kahjustuse raskusaste defineeriti vastavalt CrCl algväärtusele (CrCl > 80 ml/min: normaalne neerufunktsioon; CrCl = 50...79 ml/min: neerufunktsiooni kerge kahjustus; CrCl = 30...49 ml/min: neerufunktsiooni mõõdukas kahjustus; CrCl = 10...29 ml/min: neerufunktsiooni raske kahjustus).

Emtritsitabiini keskmine (sulgudes hälbekoefitsient) ravimi süsteemne kontsentratsioon veres suurenes väärtuselt 12 (25%) µg•h/ml normaalse neerufunktsiooniga patsientide puhul väärtusteni 20 (6%) µg•h/ml, 25 (23%) µg•h/ml ja 34 (6%) µg•h/ml vastavalt kerge, mõõduka ja raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel.

Tenofoviiri keskmine (sulgudes hälbekoefitsient) ravimi süsteemne kontsentratsioon veres suurenes väärtuselt 2185 (12%) ng•h/ml normaalse neerufunktsiooniga patsientide puhul väärtusteni 3064 (30%) ng•h/ml, 6009 (42%) ng•h/ml ja 15985 (45%) ng•h/ml vastavalt kerge, mõõduka ja raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel.

Hemodialüüsi vajavatel lõpp-staadiumis neeruhaigusega (*end stage renal disease – ESRD*) patsientidel suurenes dialüüsides vahel ravimi süsteemne kontsentratsioon veres emtritsitabiini puhul 72 tunni jooksul väärtuseni 53 (19%) µg•h/ml ja tenofoviiri puhul 48 tunni jooksul väärtuseni 42857 (29%) ng•h/ml.

Tenofoviirdisoproksiili ohutuse, viirusevastase toime ja farmakokineetika hindamiseks manustatuna koos emtritsitabiiniga HIV-i nakatunud neerufunktsiooni kahjustusega patsientidele viidi läbi väike kliiniline uuring. Alarühmas, kuhu kuuluvatel patsientidel oli CrCl 50...60 ml/min ja patsiendid said ravimit üks kord ööpäevas, suurenes 2...4 korda vastuvõtlikkus tenofoviirile ja halvenes neerufunktsioon.

Rilpiviriini farmakokineetikat ei ole uuritud neerupudulikkusega patsientidel. Rilpiviriini väljutamismäär neerude kaudu on ebaoluliselt väike. Raske neerufunktsiooni kahjustusega või ESRD-ga patsientidel võib plasmasisaldus suureneda muutunud ravimiimendumise, jaotumise ja/või metabolismi tõttu, mis kaasub neeru funktsioonihäirega. Et rilpiviriin seondub suurel määral plasmavalkudega, on selle märkimisväärne eemaldamine hemodialüüsiga või peritoneaalse dialüüsiga ebatõenäoline (vt lõik 4.9).

Maksafunktsiooni kahjustus

Eviplera annuse korrigeerimise kohta soovitusi ei ole, kuid ettevaatlik tuleb olla mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientidega. Eviplera't ei ole uuritud raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel (CPT skoor C). Seetõttu ei soovitata Eviplera't kasutada raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Emtritsitabiini farmakokineetikat ei ole uuritud erineva raskusastmega maksapuudulikkusega patsientidel.

Rilpiviriinvesinikkloriid metaboliseeritakse ja elimineeritakse peamiselt maksas. Uuringus, milles võrreldi kerge maksafunktsiooni kahjustusega (CPT skoor A) 8 patsienti 8 sobitatud kontrollisikuga ning mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega (CPT skoor B) 8 patsienti 8 sobitatud kontrollisikuga, oli rilpiviriini mitmekordse annuse ekspositsioon 47% suurem kerge maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ja 5% suurem mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel. Rilpiviriini ei ole uuritud raske maksafunktsiooni kahjustusega (CPT skoor C) patsientidel (vt lõik 4.2). Sellegipoolest ei saa välistada, et farmakoloogiliselt aktiivse sidumata rilpiviriini ekspositsioon suureneb mõõduka maksafunktsiooni kahjustuse korral märkimisväärselt.

Maksafunktsiooni kahjustuse erineva raskusastmega (defineeritud vastavalt CPT klassifikatsioonile) HIV-infektsioonita uuritavatele manustati tenofoviirdisoproksiili ühekordne annus 245 mg. Tenofoviiri farmakokineetika maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel oluliselt ei muutunud, mis viitab sellele, et sellistel patsientidel ei ole vaja annust korrigeerida. Keskmised (sulgudes hälbekoefitsient) tenofoviiri C_{max} -i ja $AUC_{0-\infty}$ väärtused olid tervetel isikutel vastavalt 223 (34,8%) ng/ml ja 2050 (50,8%) ng•h/ml võrreldes vastavate näitajatega 289 (46,0%) ng/ml ja 2310 (43,5%) ng•h/ml mõõduka ning 305 (24,8%) ng/ml ja 2740 (44,0%) ng•h/ml raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel.

Kaasuv B- või C-hepatiidi viirusinfektsioon

Üldiselt oli emtritsitabiini farmakokineetika HBV-infektsiooniga patsientidel sarnane tervete isikute ja HIV-infektsiooniga patsientide omale.

Populatsiooni farmakokineetiline analüüs näitas, et kaasuv B-hepatiidi ja/või C-hepatiidi viirusinfektsioon ei oma rilpiviriini ekspositsioonile kliinilist olulist toimet.

Üleminek efavirensil põhinevalt ravilt

Uuringus GS-US-264-0111 kogutud efektiivsusandmed (vt lõik 5.1) viitavad sellele, et lühiajaline rilpiviriini madalam ekspositsioon ei mõjuta Eviplera viirusevastast toimet. Efavirensi sisalduse vähenemise tõttu plasmas vähenes induktiivne mõju ja rilpiviriinisaldus hakkas normaliseeruma. Üleminekujärgse aja vältel, kui efavirensi sisaldus plasmas vähenes ja rilpiviriini sisaldus plasmas suurenes, ei olnud ühelgi patsiendil efavirensi- või rilpiviriinisaldus samal ajal alla nende vastavate IC_{90} tasemete. Üleminekul efavirensit sisaldavalt ravilt ei ole annuse kohandamine vajalik.

Rasedus ja sünnitusjärgne periood

Pärast rilpiviriini võtmist 25 mg üks kord ööpäevas retroviirusvastase raviskeemi raames oli rilpiviriini kogukontsentratsioon raseduse ajal väiksem (sarnaselt nii 2. kui 3. trimestril) kui pärast sünnitust. Rilpiviriini seondumata vaba (s.t aktiivse) fraktsiooni kontsentratsiooni vähenemine raseduse ajal võrreldes sünnitusjärgse ajaga oli vähem märgatav kui rilpiviriini kogukontsentratsiooni vähenemine.

Rilpiviriini 25 mg üks kord ööpäevas raseduse 2. trimestril kasutanud naistel olid keskmised individuaalsed kogu rilpiviriini väärtused C_{max} , AUC_{24h} ja C_{min} vastavalt 21%, 29% ja 35% madalamad kui pärast sünnitust; raseduse 3. trimestril olid C_{max} , AUC_{24h} ja C_{min} väärtused vastavalt 20%, 31% ja 42% madalamad kui pärast sünnitust.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Emtritsitabiini farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Rilpiviriinvesinikkloriidi farmakoloogilise ohutuse, ravimi dispositsiooni, genotoksilisuse, kartsinogeensuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Närilistel täheldati maksaensüümi indutseerimisega seostuvat maksatoksilisust. Koertel täheldati kolestaasitaolisi toimeid.

Hiirte ja rottidega läbiviidud kartsinogeensuse uuringutes rilpiviriiniga ilmnas nendele liikidele spetsiifiline tumorigeenne potentsiaal, kuid seda ei peeta inimeste jaoks oluliseks.

Loomkatsed on näidanud, et rilpiviriin läbib vähesel määral platsentabarjääri. Ei ole teada, kas rilpiviriin läbib platsentabarjääri ka rasedatel naistel. Rottidel ja küülikutel ei olnud rilpiviriin teratogeenne.

Tenofoviirdisoproksiili farmakoloogilise ohutuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Korduvtoksilisuse uuringutes, kus manustati raviannustele sarnaseid või suuremaid annuseid rottidele, koertele ja ahvidele, saadi tulemusi, mis võivad olla kliinilisel kasutamisel olulised, sh selgusid muutused neerudes ja luudes ning seerumi fosfaadisisalduse vähenemine. Luutoksilisust diagnoositi osteomalaatsiana (ahvidel) ja LMT vähenemisena (rottidel ja koertel).

Emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili kombinatsiooni uurivates üks kuu või vähem kestvates genotoksilisuse ja korduvtoksilisuse uuringutes ei täheldatud toksikoloogiliste toimete tugevnemist võrreldes uuringutega, milles võrreldi koostisosi eraldi.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Naatriumkroskarmelloos
Laktoosmonohüdraat
Magneesiumstearaat
Mikrokristalliline tselluloos
Polüsorbaat 20
Povidoon
Eelželatiniseeritud maisitärklis

Tableti õhuke polümeerikate

Hüpromelloos
Indigokarmiin
Laktoosmonohüdraat
Polüetüleenglükool
Punane raudoksiid
Päikeseloojangukollane alumiiniumlakk (E110)
Titaandioksiid
Triatsetiin

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult. Hoida pudel tihedalt suletuna.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Kõrgtihedast polüetüleenist (HDPE) pudel, mis on varustatud polüpropüleenist lastekindla korgiga ja sisaldab 30 õhukese polümeerikattega tabletti ning kuivatusainet (silikageel).

Saadaval on järgmised pakendi suurused: välispakendid, mis sisaldavad 1 pudelit, milles on 30 õhukese polümeerikattega tabletti, ja välispakendid, mis sisaldavad 90 (3 pudelit, igas 30) õhukese polümeerikattega tabletti. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Iirimaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 28. november 2011
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 22. juuli 2016

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- Perioodilised ohutusuanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusuannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PUDELI JA PAKENDI TEKST

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Eviplera 200 mg/25 mg/245 mg õhukese polümeerikattega tabletid
emtritsitabiin/rilpiviriin/tenofoviirdisoproksiil

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg emtritsitabiini, 25 mg rilpiviriini (vesinikkloriidina) ja 245 mg tenofoviirdisoproksiili (fumaraadina).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati ja päikeseloojangukollast alumiiniumlakki (E110), lisateabe saamiseks vaadake infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 õhukese polümeerikattega tabletti
90 (3 pudelit, igas 30) õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult. Hoida pudel tihedalt suletuna.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/11/737/001 30 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/11/737/002 90 (3 pudelit, igas 30) õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Eviplera [Ainult välispakendil]

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit. [Ainult välispakendil]

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN
[Ainult välispakendil]

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Eviplera 200 mg/25 mg/245 mg õhukese polümeerikattega tabletid emtritsitabiin/rilpiviriin/tenofoviirdisoproksiil

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Eviplera ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Eviplera võtmist
3. Kuidas Eviplera't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Eviplera't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Eviplera ja milleks seda kasutatakse

Eviplera sisaldab kolme toimeainet, mida kasutatakse inimese immuunpuudulikkuse viirusinfektsiooni (HIV) raviks:

- emtritsitabiin, nukleosiid-pöördraskriptaasi inhibiitor (NRTI);
- rilpiviriin, mittenukleosiid-pöördraskriptaasi inhibiitor (NNRTI);
- tenofoviirdisoproksiil, nukleotiidi pöördraskriptaasi inhibiitor (NtRTI).

Iga nimetatud toimeaine, mida nimetatakse ka retroviirusvastasteks ravimiteks, sekkub viiruse paljunemiseks esmavajaliku ensüümi (valk, mida nimetatakse pöördraskriptaasiks) töösesse.

Eviplera vähendab HIV-i kogust teie organismis. See parandab teie immuunsüsteemi ja vähendab HIV-infektsiooniga seotud haiguste tekke riski.

Eviplera on ette nähtud inimese immuunpuudulikkuse viirusinfektsiooni (HIV) raviks 18-aastastel ja vanematel täiskasvanutel.

2. Mida on vaja teada enne Eviplera võtmist

Eviplera't ei tohi võtta

- **kui olete** toimeainete emtritsitabiini, rilpiviriini, tenofoviirdisoproksiili või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes **allergiline**.

→ Kui see puudutab teid, öelge seda otsekohe oma arstile.

- Kui te võtate hetkel mis tahes järgmist ravimit:
 - **karbamasepiin, okskarbamepiin, fenobarbitaal ja fenütoiin** (epilepsiaraviks ja krampide ennetamiseks kasutatavad ravimid);
 - **rifampitsiin ja rifapentiin** (kasutatakse mõnede bakteriaalsete nakkuste, nt tuberkuloosi raviks);

- **omeprasool, lansoprasool, rabeprasool, pantoprasool ja esomeprasool** (prootonpumba inhibiitorid – ravimid, mida kasutatakse maohaavandite, kõrvetiste ja happe tagasivoolu ennetamiseks ning raviks);
- **deksametasoon** (kortikosteroid, mida kasutatakse põletiku raviks ja immuunsüsteemi maha surumiseks) suukaudsel kasutamisel või süstena (v.a ühekordse annusena);
- **tooted, mis sisaldavad naistepuna** (*Hypericum perforatum*) (ravimtaim, mida kasutatakse depressiooni ja ärevuse korral).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Te peate Eviplera võtmise ajal jääma arsti järelevalve alla.

- See ravim ei ravi HIV-infektsioonist terveks. Eviplera kasutamise ajal võivad ikkagi tekkida infektsioonid või teised HIV-infektsiooniga seotud haigused.
- **Öelge oma arstile, kui teil on olnud neeruhaigust** või kui analüüsid on näidanud, et teil on neerudega probleeme. Eviplera võib kahjustada neerusid. Enne ravi ja ravi ajal võib arst määrata teile vereanalüüsid, et mõõta neerufunktsiooni. Eviplera kasutamine ei ole soovitatav, kui teil on mõõdukas või raske neeruhaigus.

Eviplera't ei võeta tavaliselt koos teiste ravimitega, mis võivad kahjustada neerusid (vt *Muud ravimid ja Eviplera*). Kui see on vältimatu, jälgib teie arst neerufunktsiooni üks kord nädalas.

- Öelge oma arstile, kui teil on osteoporoos, on esinenud luumurde või probleeme luudega.
- **Öelge oma arstile, kui teil on olnud maksahaigus, kaasa arvatud hepatiit.** Maksahaigusega (sh krooniline B- või C-hepatiit) HIV-patsientidel, keda ravitakse retroviirusvastaste ravimitega, on suurem risk raskete ja potentsiaalselt eluohtlike maksaprobleemide tekkeks. Kui teil on B-hepatiit, valib teie arst teile parima raviskeemi. Kaks Eviplera toimeainet (tenofoviirdisoproksiil ja emtritsitabiin) näitavad mõningast aktiivsust B-hepatiidi viiruse vastu. Kui teil on olnud maksahaigus või krooniline aktiivne B-hepatiit, võib arst teha vereanalüüse, et jälgida maksafunktsiooni.

Kui teil on B-hepatiidi infektsioon, võivad maksaprobleemid ägeneda pärast Eviplera võtmise lõpetamist. Oluline on mitte lõpetada Eviplera võtmist arstiga nõu pidamata; vt lõik 3, *Ärge lõpetage Eviplera võtmist*.

- **Öelge kohe oma arstile ja lõpetage Eviplera võtmine, kui teil tekib nahalööve järgmiste sümptomitega: palavik, villid, silmade punetus ja näo, suu või keha turse.** Need võivad süveneda või muutuda potentsiaalselt eluohtlikuks.
- **Öelge oma arstile, kui olete üle 65 aasta vana.** Eviplera't ei ole uuritud üle 65-aastastel patsientidel. Kui olete üle 65 aasta vana ja teile on välja kirjutatud Eviplera't, jälgib arst teid hoolikalt.

Kui te võtate Eviplera't

Kui te hakkate Eviplera't võtma, olge tähelepanelik:

- mis tahes põletiku- või nakkusemärkide;
- luuprobleemide suhtes (väljenduvad püsiva või tugevneva luuvaluna ja mõnikord tekivad luumurrud); need võivad olla tingitud ka neerutuubulite rakkude kahjustusest (vt lõik 4, *Võimalikud kõrvaltoimed*). Rääkige oma arstile, kui teil on luuvalu või luumurrud.

Tenofoviirdisoproksiil (Eviplera üks komponent) võib põhjustada ka luumassi kadu. Kokkuvõttes on tenofoviirdisoproksiili mõju pikaajalisele luutervisele ja luumurdude riskile täiskasvanutel ebaselge.

→ Kui te märkate mõnda neist sümptomitest, pöörduge kohe oma arsti poole.

Lapsed ja noorukid

Ärge andke seda ravimit lastele ja noorukitele vanuses alla 18 eluaasta.

Muud ravimid ja Eviplera

Palun informeerige oma arsti või apteekrit, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada muid ravimeid. Nende hulka kuuluvad ka ilma retseptita ostetud ravimid ja taimsed ravimid.

Rääkige oma arstile, kui te võtate ükskõik millist järgmistest ravimitest.

- Mis tahes muu ravim, mis sisaldab:
 - emtritsitabiini,
 - rilpiviriini,
 - tenofoviirdisoproksiili,
 - tenofoviiralafenamiidi;
 - mis tahes muud viirustevastast ravimit, mis sisaldab lamivudiini või adefoviirdipivoksiili.

Eviplera võib tekitada koostoimeid teiste ravimitega. See võib mõjutada Eviplera või teiste ravimite sisaldust teie veres. See võib peatada teie ravimite asjakohase toimimise või muuta mis tahes kõrvaltoimeid tugevamaks. Mõnedel juhtudel võib arstil tekkida vajadus kohandada teie ravimi annust või kontrollida ravimi sisaldust veres.

- Ravimid, mis võivad kahjustada teie neerusid, muuhulgas näiteks:
 - aminoglükosiidid (nt streptomütsiin, neomütsiin ja gentamütsiin), vankomütsiin (bakteriaalsete nakkuste raviks);
 - foskarnet, gantsikloviir, tsidofoviir (viirusinfektsioonide raviks);
 - amfoteritsiin B, pentamidiin (seennakkuste raviks);
 - interleukiin-2, nimetatakse ka aldesleukiiniks (vähiraviks);
 - mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (MSPVRid, luu- või lihasvalu leevendamiseks).
- **Didanosiini sisaldavad ravimid (HIV-infektsiooni raviks).** Kasutades Eviplera't koos teiste viirusevastaste ravimitega, mis sisaldavad didanosiini, võib didanosiini sisaldus veres suurened ja CD4+ rakkude arv väheneda. Tenofoviirdisoproksiili ja didanosiini sisaldavate ravimite koosmanustamisel täheldati harva kõhunäärmepõletikku ja laktatsidoosi (piimhappe liiasus veres), mis mõnedel juhtudel põhjustas surma. Teie arst kaalub hoolikalt, kas teid ravida teiste ravimitega, mida kasutatakse HIV-infektsiooni raviks (vt *HIV-infektsiooni raviks kasutatavad muud ravimid*).
- **HIV-infektsiooni raviks kasutatavad muud ravimid.** NNRTI-d. Eviplera sisaldab NNRTI-d (rilpiviriini) ja seetõttu ei tohi Eviplera't manustada koos teiste seda tüüpi ravimitega. Arst kaalub vajadusel teist tüüpi ravimi kasutamist.
- **Rifabutiin,** bakteriaalsete nakkuste raviks kasutatav ravim. See ravim võib vähendada rilpiviriini (Eviplera koostisaine) sisaldust teie veres. Teie arstil võib tekkida vajadus anda teile lisaks annus rilpiviriini HIV-infektsiooni raviks (vt lõik 3, *Kuidas Eviplera't võtta*).

- **Bakteriaalsete infektsioonide, sh tuberkuloos,** raviks kasutatavad antibiootikumid, mis sisaldavad:
 - Klaritromütsiini;
 - erütromütsiini.
 Need ravimid võivad suurendada rilpiviriini (Eviplera koostisosa) sisaldust teie veres. Arstil võib tekkida vajadus muuta antibiootikumi annust või määrata teile teist tüüpi antibiootikum.
 - **Maohaavandite, kõrvetiste ja happe tagasivoolu korral kasutatavad ravimid,** nt:
 - Antatsiidid (alumiinium-/magneesiumhüdroksiid või kaltsiumkarbonaat);
 - H₂-antagonistid (famotidiin, tsimetidiin, nizatidiin või ranitidiin).
 Need ravimid võivad vähendada rilpiviriini (Eviplera koostisosa) sisaldust teie veres. Kui te võtate üht neist ravimitest, määrab arst teile maohaavandite, kõrvetiste ja happe tagasivoolu korral teise ravimi või soovitab, kuidas ja millal te peate seda ravimit võtma.
 - **Kui te võtate antatsiidi** (nt magneesiumi või kaaliumi sisaldavaid ravimeid), võtke seda vähemalt 2 tundi enne või vähemalt 4 tundi pärast Eviplera manustamist (vt lõik 3, *Kuidas Eviplera't võtta*).
 - **Kui te võtate H₂-antagonisti** (mida kasutatakse ka reflukshaiguse raviks), võtke seda vähemalt 12 tundi enne või vähemalt 4 tundi pärast Eviplera manustamist. Kui te võtate Eviplera't, tohite te H₂-antagoniste võtta ainult üks kord ööpäevas. H₂-antagoniste ei tohi võtta kaks korda ööpäevas. Arutage oma arstiga alternatiivse ravi võimalust (vt lõik 3, *Kuidas Eviplera't võtta*).
 - **Metadoon,** opiaadisõltuvuse raviks kasutatav ravim, sest arstil võib tekkida vajadus muuta teie metadooniannust.
 - **Dabigatraaneteksilaat,** südameseisundite raviks kasutatav ravim, sest arstil võib tekkida vajadus jälgida selle ravimi sisaldust teie veres.
- **Rääkige oma arstile, kui te võtate ükskõik millist neist ravimitest.** Ärge lõpetage ravi ilma arstiga nõu pidamata.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

- **Kasutage** Eviplera võtmise ajal **tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid.**
- **Kui te rasestute või kavatsete rasestuda, teavitage sellest kohe oma arsti.** Rasedad peavad Eviplera kasutamist arutama oma arstiga. Arst arutab teiega Eviplera võtmise võimalikku kasu ja ohte nii teile kui teie lapsele.
- **Kui te olete raseduse ajal kasutanud Eviplera't,** võib arst teie lapse arengu jälgimiseks nõuda regulaarselt vereanalüüside ja teiste diagnostiliste analüüside tegemist. Lastel, kelle emad kasutasid raseduse ajal nukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitoreid, kaalus kaitse HIV-i eest üles kõrvaltoimete riski.

Ärge toitke last rinnaga Eviplera-ravi ajal. See on nõutav, kuna selles ravimis sisalduvad toimeained erituvad rinnapiima.

HIV-positiivsetel naistel ei soovitata last rinnaga toita, sest HIV-nakkus võib lapsele rinnapiimaga edasi kanduda.

Kui te imetate või kavatsete imetada, **pidage otsekohe nõu** oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ärge juhtige autot ega kasutage masinaid, kui te tunnete ennast pärast ravimi võtmist väsinuna, unisena või teil esineb peeringlus.

Eviplera sisaldab laktoosi, päikeseloojangukollast alumiiniumlakki (E110) ja naatriumi

- Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.
- **Öelge oma arstile, kui teil esineb allergia päikeseloojangukollase alumiiniumlaki (E110) suhtes.** Eviplera sisaldab päikeseloojangukollast alumiiniumlakki, mida nimetatakse ka E110-ks, mis võib põhjustada allergilisi reaktsioone.
- Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) ühes tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Eviplera't võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Tavaline annus on üks tablett suukaudselt iga päev koos toiduga. See on oluline selleks, et saavutada toimeaine õige sisaldus teie organismis. Ainult toitejook ei asenda toitu.

Neelake tablett veega tervelt alla.

Ärge tabletti närige, purustage ega poolitage – see võib mõjutada seda, kuidas ravimit teie organismi vabastatakse.

Kui arst otsustab lõpetada Eviplera ühe koostisosa manustamise või muuta Eviplera annust, võib ta teile määrata emtritsitabiini, rilpiviriini ja/või tenofoviirdisoproksiili eraldi või koos teiste HIV-infektsiooni raviks kasutatavate ravimitega.

Kui te võtate antatsiidi, nt magneesiumi või kaaliumi sisaldavaid ravimeid, võtke seda vähemalt 2 tundi enne või vähemalt 4 tundi pärast Eviplera manustamist.

Kui te võtate H₂-antagonisti, nt famotidiini, tsimetidiini, nizatidiini või ranitidiini, võtke seda vähemalt 12 tundi enne või vähemalt 4 tundi pärast Eviplera manustamist. Kui te võtate Eviplera't, tohite te H₂-antagoniste võtta ainult üks kord ööpäevas. H₂-antagoniste ei tohi võtta kaks korda ööpäevas. Arutage oma arstiga alternatiivse ravi võimalust.

Kui te võtate rifabutiini. Teie arstil võib tekkida vajadus anda teile lisaks annus rilpiviriini. Võtke rilpiviriini tablett samaaegselt koos Eviplera'ga. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui te võtate Eviplera't rohkem, kui ette nähtud

Kui te võtate Eviplera't kogemata rohkem kui on soovitatud annus, võib suurened ravimiga kaasned võivate kõrvaltoimete tekkerisk (vt lõik 4, *Võimalikud kõrvaltoimed*).

Pidage kohe nõu oma arstiga või pöörduge kõige lähemal asuvasse kiirabiosakonda nõustamiseks. Võtke pudel tablettidega endaga kaasa, siis on teil kergemini võimalik selgitada, mida te võtsite.

Kui te unustate Eviplera't võtta

On tähtis, et te ei jäta ühtegi Eviplera annust võtmata.

Kui teil jääb annus vahele:

- **Kui te märkate seda kuni 12 tunni jooksul** Eviplera tavapärase võtmise ajast, peate võtma ühe tableti niipea kui võimalik. Võtke tablett alati koos toiduga. Seejärel võtke järgmine annus tavalisel ajal.
- **Kui te märkate seda pärast 12 või enama tunni möödumist** Eviplera tavapärase võtmise ajast, ärge võtke vahelejäädud annust. Oodake ja võtke järgmine annus tavalisel ajal koos toiduga.

Kui oksendate vähem kui nelja tunni jooksul pärast Eviplera võtmist, võtke teine tablett koos toiduga. **Kui oksendate rohkem kui nelja tunni möödumisel Eviplera võtmisest**, ärge võtke teist tabletti enne järgmise plaanilise tableti võtmist.

Ärge lõpetage Eviplera võtmist

Ärge lõpetage Eviplera võtmist ilma oma arstiga nõu pidamiseta. Eviplera võtmise lõpetamine võib tõsiselt kahjustada teie ravivastust tulevasele ravile. Kui Eviplera võtmine on mis tahes põhjusel lõpetatud, pidage nõu oma arstiga enne, kui taas alustate Eviplera tablettide võtmist. Arst võib kaaluda teile Eviplera komponentide eraldi andmist, kui teil esineb probleeme või kui teie annust on vaja kohandada.

Kui teie Eviplera varud hakkavad lõppema, muretsege lisa arsti või apteekri käest. See on väga oluline, sest viiruse levik võib kiireneeda isegi siis, kui ravimi võtmine peatub lühikeseks ajaks. Viiruse edasine ravimine võib muutuda raskemaks.

Kui teil on HIV-infektsioon ja B-hepatiit, on eriti oluline mitte lõpetada Eviplera-ravi ilma arstiga esmalt nõu pidamata. Mõnedel patsientidel on pärast emtritsitabiini või tenofoviirdisoproksiili (Eviplera kaks toimeainet kolmest) võtmise lõpetamist ilmnunud halvad vereanalüüsinäitajad või sümptomid, mis osutavad nende hepatiidi ägenemisele. Eviplera võtmise lõpetamisel võib arst soovitada teile B-hepatiidi ravi jätkamist. Teie maksa kontrollimiseks võite vajada vereanalüüsi nelja kuu jooksul pärast ravi lõpetamist. Mõnedel kaugemalearenenud maksahaiguse või tsirroosiga patsientidel pole ravi lõpetamine soovitatav, kuna see võib põhjustada hepatiidi ägenemist, mis võib olla eluohtlik.

→ **Teatage oma arstile kohe** uutest või ebatavalistest sümptomitest, mida märkate pärast ravi lõpetamist, eriti juhul, kui tegemist on sümptomitega, mida te tavaliselt seostate B-hepatiidi infektsiooniga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Võimalikud kõrvaltoimed, millest teavitage kohe oma arsti.

- **Laktatsidoos** (piimhappe liiasus veres) on mõnede HIV-ravimite harv, kuid potentsiaalselt eluohtlik kõrvaltoime. Laktatsidoos esineb sagedamini naistel, eriti ülekaalulistel, ja maksahaigusega inimestel. Laktatsidoosile võivad viidata järgmised märgid:
 - sügav kiire hingamine;
 - väsimus või unisus;
 - iiveldus, oksendamine;
 - kõhuvalu.

→ **Kui te arvate, et teil võib olla laktatsidoos, pöörduge kohe oma arsti poole.**

Mis tahes põletiku- või nakkusemärgid. Mõnedel kaugemalearenenud HIV-infektsiooniga (AIDS) ja oportunistlike infektsioonide (nõrga immuunsüsteemiga inimestel esinevad infektsioonid) anamneesiga patsientidel võivad eelmistest nakkustest pärinevad põletikumärgid ja sümptomid

ilmneda lühikest aega pärast HIV-vastase ravi alustamist. Arvatakse, et need sümptomid tulenevad organismi immuunvastuse paranemisest, mis võimaldab organismil võidelda infektsioonidega, mis võisid eksisteerida nähtavate sümptomite ilmnemiseta.

Lisaks oportunistlikele infektsioonidele võivad esineda ka autoimmuunhäired (seisund, mis tekib, kui immuunsüsteem ründab organismi tervet kude), kui olete alustanud HIV infektsiooni vastase ravimi kasutamist. Autoimmuunhäired võivad avalduda mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist. Kui te märkate endal mis tahes infektsiooni sümptomeid või muid sümptomeid nagu lihasnõrkus, kätest ja jalgadest algav ning kehatüve poole liikuv nõrkus, südamepekslemine, värisemine või hüperaktiivsus, siis teavitage sellest otsekohe arsti, et saada vajalikku ravi.

→ **Kui te märkate endal mis tahes põletiku- või nakkusesümptomeid, pöörduge kohe oma arsti poole.**

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed

(võivad tekkida rohkem kui ühel 10st inimesest):

- kõhulahtisus, oksendamine, iiveldus;
- magamishäired (*insomnia*);
- peavalu, pearinglus;
- lööve;
- nõrkustunne.

Analüüsid võivad näidata ka:

- vere fosfaadisalduse vähenemist;
- vere kreatiinkinaasi sisalduse suurenemist, mis võib põhjustada lihasvalu ja -nõrkust;
- vere kolesterooli- ja/või pankrease amülaasisalduse suurenemist;
- vere maksaensüümide sisalduse suurenemist.

→ **Kui mis tahes kõrvaltoime muutub tõsiseks, rääkige sellest oma arstile.**

Sageli esinevad kõrvaltoimed

(võivad tekkida kuni ühel 10st inimesest):

- söögiisu vähenemine;
- depressioon ja rusutud meeleolu;
- väsimus, unine olek (*somnolentsus*);
- unisus;
- valu, kõhuvalu või ebamugavustunne kõhus, puhitus, suukuivus;
- ebaharilikud unenäod, unehäired;
- seedehäired, mis avalduvad söömisele järgneva ebamugavustundena, soolegaasid (*flatulents*);
- lööbed (sealhulgas punased täpid või laigud, mõnikord koos villide ja nahatursega), mis võivad olla allergilised reaktsioonid, sügelus, nahavärvuse muutused, sealhulgas naha laiguline tumenemine;
- teised allergilised reaktsioonid, nagu hingeldus, tursed või peapööritus;
- luumassi kadu.

Analüüsid võivad näidata ka:

- vähenenud vere valgeliblede arvu (vere valgeliblede arvu vähenemine võib muuta teid infektsioonidele vastuvõtlikumaks);
- trombotsüütide (vere hüübimisega seotud vererakud) väikest arvu;
- hemoglobiini taseme langus veres (punaliblede madal arv);
- suurenenud rasvhapete (*triglütseriidid*), bilirubiini ja suhkru sisaldust veres;
- kõhunäärmeprobleeme.

→ **Kui mis tahes kõrvaltoime muutub tõsiseks, rääkige sellest oma arstile.**

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed

(võivad tekkida kuni ühel 100st inimesest):

- aneemia (vähenenud vere punaliblede arv);

- valu kõhus, mis on põhjustatud kõhunäärmepõletikust;
- lihaste lagunemine, lihasvalu või –nõrkus;
- näo, huulte, keele või kõri paistetus;
- põletiku- või nakkusemärgid või -sümptomid;
- rasked nahareaktsioonid, sh lööve, millega kaasnevad palavik, turse ja maksaprobleemid;
- neerutuubulite rakkude kahjustus.

Analüüsid võivad näidata ka:

- vere kaaliumisisalduse vähenemist;
- kreatiniinisalduse suurenemist veres;
- muutusi uriinis;

→ **Kui mis tahes kõrvaltoime muutub tõsiseks, rääkige sellest oma arstile.**

Harva esinevad kõrvaltoimed

(võivad tekkida kuni ühel 1000st inimesest):

- laktatsidoos (vt Võimalikud kõrvaltoimed, millest teavitage kohe oma arsti).
- seljavalu, mida põhjustavad probleemid neerudega, kaasa arvatud neerufunktsiooni kahjustus; teie arst võib teile määrata vereanalüüsi, et näha, kas neerud töötavad korralikult;
- rasvmaks;
- kollane nahk või silmad, sügelus või valu kõhus, mis on põhjustatud maksapõletikust;
- neerupõletik, rohke urineerimine ja janutunne;
- luude pehmenemine (kaasneb luuvalu ning mõnikord tekivad luumurrud).

Neerutuubulite rakkude kahjustuse tagajärjel võivad esineda lihaste lagunemine, luude pehmenemine (millega kaasneb luuvalu ning mõnikord tekivad luumurrud), lihasvalu, lihasnõrkus ja vere kaaliumi- või fosfaadisisalduse vähenemine.

→ **Kui mis tahes kõrvaltoime muutub tõsiseks, rääkige sellest oma arstile.**

Teised kõrvaltoimed, mis võivad HIV ravi ajal ilmneda

Järgmiste kõrvaltoimete sagedus on teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

- **Luuprobleemid.** Mõnedel kombineeritud retroviiruste vastast ravimit, nt Eviplera't saavatel patsientidel võib välja kujuneda luuhaigus nimega osteonekroos (luukoe surm, mille põhjuseks on luu verevarustuse puudulikkus). Paljude muude tegurite hulgas võivad haiguse arenemise riskifaktoriteks olla seda tüüpi ravimi pikaajaline võtmine, kortikosteroidide kasutamine, alkoholi tarvitamine, väga nõrk immuunsüsteem ja ülekaal. Osteonekroosi tunnused on:
 - liigesejäikus;
 - tuikamine ja valu (eriti puusa-, põlve- ja õlapiirkonnas);
 - liikumiseraskus.

→ **Kui te märkate ükskõik millist neist sümptomitest, pöörduge oma arsti poole.**

HIV ravi ajal võib tõusta kaal ning vereliipiidide ja glükoosi tase. See on osaliselt seotud tervise taastumise ja elustiiliga ja vereliipiidide korral mõnikord ka HIV-ravimitega. Arst kontrollib neid muutusi.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Eviplera't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pudelil ja pakendil pärast „Kõlblik kuni:“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult. Hoida pudel tihedalt suletuna.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Eviplera sisaldab

- **Toimeained on emtritsitabiin, rilpiviriin ja tenofoviirdisoproksiil.** Eviplera õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg emtritsitabiini, 25 mg rilpiviriini (vesinikkloriidina) ja 245 mg tenofoviirdisoproksiili (fumaraadina).
- Teised koostisosad on:
Tableti sisu:
mikrokristalliline tselluloos, laktoosmonohüdraat, povidoon, eelželatiniseeritud maisitärklis, polüsorbaat 20, naatriumkroskarmelloos ja magneesiumstearaat.

Õhuke polümeerikate:

hüpromelloos, indigokarmiin alumiiniumlakk, laktoosmonohüdraat, polüetüleenglükool, punane raudoksiid, päikeseloojangukollane alumiiniumlakk (E110), titaandioksiid ja triatsetiin.

Kuidas Eviplera välja näeb ja pakendi sisu

Eviplera on purpurjasroosa mandlikujuline õhukese polümeerikattega tablett, mille ühele küljele on märgitud „GSI“ ja teine külg on sile. Eviplera on saadaval 30 tabletti sisaldavates pudelites ja kolmest pudelist koosnevates pakendites, millest igas on 30 tabletti. Igas pudelis on kuivatusaine (silikageel) pakike, mis tuleb tablettide kaitseks pudelisse jätta. Kuivatusaine (silikageel) on eraldi kotikeses või karbis, mida ei tohi alla neelata.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Iirimaa

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

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

Infoleht on viimati uuendatud .

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

IV LISA

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED JA MÜÜGILOA (MÜÜGILUBADE) TINGIMUSTE MUUTMISE ALUSED

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet emtritsitabiini/rilpiviriini/tenofoviirdisoproksiili perioodiliste ohutusaruannete kohta, on ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslikud järeldused järgmised.

Pidades silmas kliinilistest uuringutest, kirjandusest ja spontaansetest teatistest saadaval olevaid andmeid luu mineraalse tihenduse vähenemise kohta ja võttes arvesse tõenäolist toimemehhanismi, peab ravimiohutuse riskihindamise komitee emtritsitabiini/ rilpiviriini/tenofoviirdisoproksiili põhjuslikku seost luu mineraalse tiheduse vähenemisega vähemalt piisavalt võimalikuks.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee leidis ka, et praegust hoiatust/ettevaatusabinõu toimete kohta luudele tuleb veelgi tugevdada. Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas, et emtritsitabiini/ rilpiviriini/tenofoviirdisoproksiili sisaldavate ravimpreparaatide ravimiteabes tuleb teha sellekohased muudatused.

Olles läbi vaadanud ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusi, nõustub inimravimite komitee ravimiohutuse riskihindamise komitee üldiste järelduste ja soovitusi alustega.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Emtritsitabiini/rilpiviriini/tenofoviirdisoproksiili kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite komitee arvamisel, et emtritsitabiini/rilpiviriini/tenofoviirdisoproksiili sisaldava(te) ravimi(te) kasulikkuse ja riski tasakaal ei muutu, kui ravimiteabes tehakse väljapakutud muudatused.

Inimravimite komitee soovib muuta müügiloa (müügilubade) tingimusi.