

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Eviplera 200 mg/25 mg/245 mg kalvopäällysteiset tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 200 mg emtrisitabiinia, 25 mg rilpiviriinia (hydrokloridina) ja 245 mg tenofoviiridisoproksiilia (fumaraattina).

### Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 277 mg laktoosimonohydraattia ja 4 mikrogrammaa paraoranssialumiinilakkaa (E110).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

Violetin-vaaleanpunainen, kapselinmuotoinen kalvopäällysteinen tabletti kooltaan 19 mm x 8,5 mm, toisella puolella kaiverrettu merkintä ”GSI” ja toisella puolella ei merkintää.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Eviplera on tarkoitettu ihmisen immuunikatoviruksen tyypin 1 (HIV-1) tartunnan saaneille aikuisille, joilla ei ole sellaisia tiedossa olevia mutaatioita, jotka liittyisivät resistenssiin ei-nukleosidi-käänteiskopioijaentsyymien estäjille (NNRTI), tenofovirille tai emtrisitabiinille ja joiden virustaakka on  $\leq 100\,000$  HIV-1 RNA-kopiota/ml (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.1).

Genotyypinen resistenssitestaus ja/tai aiemmat resistenssitiedot on huomioitava Eviplera-hoidon käytössä (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

### 4.2 Annostus ja antotapa

Eviplera-hoidon saa aloittaa HIV-infektion hoitoon perehtynyt lääkäri.

#### Annostus

##### *Aikuiset*

Eviplera-valmisteen suositeltu annos on yksi tabletti kerran päivässä otettuna suun kautta. Eviplera-valmiste **on otettava ruoan kanssa** (ks. kohta 5.2).

Mikäli hoito jollakin Eviplera-valmisteen vaikuttavalla aineella on aiheellista lopettaa tai jos annosmuutos on tarpeen, emtrisitabiinia, rilpiviriinihydrokloridia ja tenofoviiridisoproksiilia on saatavissa erillisinä valmisteina. Tutustu näiden lääkevalmisteiden valmisteyhteenvedoihin.

Jos potilas unohtaa ottaa Eviplera-annoksen ja muistaa sen 12 tunnin kuluessa annoksen normaalista ottamisajankohdasta, hänen tulee ottaa Eviplera-tablettinsa ruoan kanssa mahdollisimman pian, ja seuraava annos normaalin annostusaikataulun mukaisesti. Jos potilas unohtaa ottaa Eviplera-annoksen ja muistaa sen vasta yli 12 tunnin kuluttua, hänen ei tule ottaa unohtunutta annosta, vaan ottaa seuraava annoksensa normaalin annostusaikataulun mukaisesti.

Jos potilas oksentaa 4 tunnin kuluessa Eviplera-valmisteen ottamisesta, hänen tulee ottaa toinen Eviplera-tabletti ruoan kanssa. Jos potilas oksentaa yli 4 tunnin kuluttua Eviplera-valmisteen ottamisesta, hänen ei tarvitse ottaa toista Eviplera-annosta ennen seuraavaa normaalin annostusaikataulun mukaista annosta.

#### *Annoksen muuttaminen*

Jos Eviplera-valmistetta käytetään samanaikaisesti rifabutiinin kanssa, on suositeltavaa ottaa päivittäin ylimääräinen 25 mg:n tabletti rilpiviriinia samanaikaisesti Eviplera-valmisteen kanssa rifabutiinin ja Eviplera-valmisteen samanaikaisen käytön ajan (ks. kohta 4.5).

#### Erityisryhmät

##### *Iäkkäät*

Eviplera-valmistetta ei ole tutkittu yli 65-vuotiailla potilailla. Eviplera-valmistetta on annettava varoen iäkkäille potilaille (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

##### *Heikentynyt munuaisten toiminta*

Eviplera-hoitoa seurasi varhainen vähäinen seerumin keskimääräisen kreatiniinipitoisuuden suureneminen, joka säilyi vakaana ajan myötä ja jota ei pidetä kliinisesti merkittävänä (ks. kohta 4.8).

Niukat tiedot kliinisistä tutkimuksista tukevat Eviplera-annostusta kerran päivässä potilaille, joilla on lievästi heikentynyt munuaisten toiminta (kreatiniinin poistuma (CrCl) 50–80 ml/min). Pitkän aikavälin turvallisuustietoja Eviplera-valmisteen vaikuttavista aineista emtrisitabiinista ja tenofoviiridisoproksiilista ei kuitenkaan ole arvioitu potilailla, joilla on lievästi heikentynyt munuaisten toiminta. Sen vuoksi Eviplera-valmistetta tulee käyttää potilailla, joilla on lievästi heikentynyt munuaisten toiminta, vain, jos mahdollinen hyöty hoidosta on suurempi kuin mahdollinen riski (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Eviplera-valmistetta ei suositella potilaille, joilla on kohtalaisesti tai vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta (CrCl < 50 ml/min). Potilailla, joilla on kohtalaisesti tai vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta, emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin annosväliä on tarpeen muuttaa, eikä muutosta voida tehdä yhdistelmätabletilta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

##### *Heikentynyt maksan toiminta*

Tietoja Eviplera-valmisteen käytöstä potilailla, joilla on lievästi tai kohtalaisesti heikentynyt maksan toiminta (Child–Pugh–Turcotte (CPT) -pisteet A tai B), on niukasti. Eviplera-valmisteen annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievästi tai kohtalaisesti heikentynyt maksan toiminta. Eviplera-valmistetta on käytettävä varoen potilaille, joilla on kohtalaisesti heikentynyt maksan toiminta. Eviplera-valmistetta ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikeasti heikentynyt maksan toiminta (CPT-pisteet C). Siksi Eviplera-valmistetta ei suositella potilaille, joilla on vaikeasti heikentynyt maksan toiminta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Jos Eviplera-valmisteen käyttö lopetetaan potilailla, joilla on samanaikaisesti HIV- ja B-hepatiittivirus (HBV) -infektio, näitä potilaita tulee seurata tarkoin hepatiitin pahenemisen varalta (ks. kohta 4.4).

##### *Pediatriset potilaat*

Eviplera-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdassa 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

##### *Raskaus*

Rilpiviriinialtistuksen (rilpiviriini on yksi Eviplera-valmisteen vaikuttavista aineista) havaittiin pienentyneen raskauden aikana. Siksi virustaakkaa on seurattava tarkasti. Vaihtoehtoisesti voidaan harkita vaihtamista toiseen antiretroviraaliseen hoitoon (ks. kohdat 4.4, 4.6, 5.1 ja 5.2).

## Antotapa

Eviplera-tabletit täytyy ottaa kerran päivässä suun kautta, ruoan kanssa (ks. kohta 5.2). On suositeltavaa, että Eviplera niellään kokonaisena veden kera. Kalvopäällysteistä tablettia ei saa pureskella, murskata tai jakaa, koska se voi vaikuttaa Eviplera-valmisteen imeytymiseen.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Eviplera-valmistetta ei tule antaa samanaikaisesti seuraavien lääkevalmisteiden kanssa, koska tämä saattaa pienentää rilpiviriinin plasmapitoisuuksia merkittävästi (sytokromi P450 [CYP] 3A -entsyymin induktion tai mahalaukun pH:n nousun takia), mikä saattaa johtaa Eviplera-valmisteen hoitovaikutuksen häviämiseen:

- antikonservantit karbamatsepiini, okskarbatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini
- antimykobakteerilääkkeet rifampisiini, rifapentiini
- protonipumpun estäjät, kuten omepratsoli, esomepratsoli, lansopratsoli, pantopratsoli, rabepratsoli
- systeeminen glukokortikoidi deksametasoni (lukuun ottamatta kerta-annoshoitoa)
- mäkikuisma (*Hypericum perforatum*).

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Virologinen epäonnistuminen ja resistenssin kehittyminen

Eviplera-valmistetta ei ole arvioitu potilailla, joilla aiemmin muut antiretroviraaliset hoidot ovat epäonnistuneet virologisesti. Ei ole riittävästi tietoja Eviplera-valmisteen käytön perustelemiseksi potilailla, joilla NNRTI-hoito on aiemmin epäonnistunut. Resistenssitilastus ja/tai aiemmat resistenssitiedot on huomioitava Eviplera-hoidon käytössä (ks. kohta 5.1).

Yhdistetyssä 96 viikkoa kestäneessä faasin III tutkimusten tehoanalyysissä (C209 [ECHO] ja C215 [THRIVE]) emtrisitabiinilla/tenofoviiridisoproksiililla + rilpiviriinilla hoidetuilla potilailla, joiden lähtötason virustaakka oli > 100 000 HIV-1 RNA-kopiota/ml, oli suurempi virologisen epäonnistumisen vaara (17,6 % rilpiviriinilla verrattuna 7,6 %: iin efavirentsilla) verrattuna potilaisiin, joiden lähtötason virustaakka oli ≤ 100 000 HIV-1 RNA-kopiota/ml (5,9 % rilpiviriinilla verrattuna 2,4 %: iin efavirentsilla). Virologisten epäonnistumisten määrä emtrisitabiinilla/tenofoviiridisoproksiililla + rilpiviriinilla hoidetuilla potilailla viikoilla 48 ja 96 oli 9,5 % ja 11,5 % sekä emtrisitabiinilla/tenofoviiridisoproksiililla + efavirentsilla hoidetuilla potilailla vastaavasti 4,2 % ja 5,1 %. Ero uusien virologisten epäonnistumisten määrässä viikkojen 48 ja 96 analyysien välillä rilpiviriini- ja efavirentsihaarojen välillä ei ollut tilastollisesti merkittävä. Potilailla, joiden lähtötason virustaakka oli > 100 000 HIV-1 RNA-kopiota/ml ja joilla hoito epäonnistui virologisesti, osoitettiin suurempi hoitoperäinen resistenssi NNRTI-lääkkeisiin. Lamivudiiniin/emtrisitabiiniin liittyvä resistenssi kehittyi useammin potilaille, joilla rilpiviriinihoito epäonnistui virologisesti, kuin potilaille, joiden efavirentsihoito epäonnistui virologisesti (ks. kohta 5.1).

#### Sydän ja verisuonisto

Hoitoannosta suuremmilla annoksilla (75 mg ja 300 mg kerran päivässä) rilpiviriini on liittynyt elektrokardiogrammin (EKG:n) QTc-välin pitenemiseen (ks. kohdat 4.5 ja 5.1). Suositellulla annoksella 25 mg kerran päivässä rilpiviriiniin ei liity kliinisesti merkittävää vaikutusta QTc-väliin. Eviplera-valmistetta on käytettävä varoen annettaessa sitä samanaikaisesti muiden lääkevalmisteiden kanssa, joihin liittyy tunnettu kääntyvien kärkien riski.

#### Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen anto

Eviplera-valmistetta ei pidä antaa samanaikaisesti muiden emtrisitabiinia, tenofoviiridisoproksiilia, tenofoviirialafenamidia tai muita sytidiinianalogeja, kuten lamivudiinia, sisältävien lääkevalmisteiden

kanssa (ks. kohta 4.5). Eviplera-valmistetta ei pidä antaa samanaikaisesti rilpiviriinihydrokloridin kanssa, ellei käyttö rifabutiinin kanssa aiheuta tarvetta annoksen muuttamiseen (ks. kohdat 4.2 ja 4.5). Eviplera-valmistetta ei pitäisi annostella samanaikaisesti adefoviiridipivoksiilin kanssa (ks. kohta 4.5).

Eviplera-valmisteen ja didanosiinin samanaikainen anto ei ole suositeltavaa (ks. kohta 4.5).

### Heikentynyt munuaisten toiminta

Eviplera-valmistetta ei suositella potilaille, joilla on kohtalaisesti tai vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta (CrCl < 50 ml/min). Potilailla, joilla on kohtalaisesti tai vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta, emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin annosväliä on tarpeen muuttaa, eikä muutosta voida tehdä yhdistelmätabletilta (ks. kohdat 4.2 ja 5.2). Eviplera-valmisteen käyttöä on vältettävä, kun potilas saa samanaikaisesti tai on hiljattain saanut nefrotoksista lääkevalmistetta (ks. kohta 4.5). Jos samanaikaista Eviplera-valmisteen ja nefrotoksisten aineiden käyttöä ei voida välttää, munuaisten toimintaa on seurattava viikoittain (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Akuuttia munuaisten vajaatoimintaa on raportoitu aloitettaessa suuri annos tai useita steroideihin kuulumattomia ei-steroidirakenteisia tulehduskipulääkkeitä (NSAID-lääkkeet) potilailla, jotka saavat tenofoviiridisoproksiilihoitoa ja joilla on heikentyneen munuaisten toiminnan riskitekijä. Jos Eviplera annostellaan samanaikaisesti NSAID-lääkkeiden kanssa, munuaisten toimintaa tulee seurata riittävästi.

Munuaisten vajaatoimintaa, heikentynyttä munuaisten toimintaa, kohonneita kreatiniiniarvoja, hypofosfatemiaa ja proksimaalista tubulopatiaa (mukaan lukien Fanconin oireyhtymä) on raportoitu esiintyneen käytettäessä tenofoviiridisoproksiilia kliinisesti (ks. kohta 4.8).

On suositeltavaa, että kaikkien potilaiden CrCl lasketaan ennen Eviplera-hoidon aloittamista ja että munuaisten toimintaa (CrCl ja seerumin fosfaattiarvot) myös tutkitaan 2–4 viikon ja 3 kuukauden kuluttua hoidosta ja sen jälkeen 3–6 kuukauden välein potilailla, joilla ei ole munuaisiin liittyviä riskitekijöitä. Jos potilaalla on heikentyneen munuaisten toiminnan riski, munuaisten toiminnan tiheämpi seuranta on tarpeen.

Jos Eviplera-valmistetta saavan potilaan seerumin fosfaatti on < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) tai CrCl on laskenut arvoon < 50 ml/min, munuaisten toiminta on tutkittava uudelleen viikon kuluessa, mukaan lukien veren glukoosi-, veren kalium- ja virtsan glukoosipitoisuuksien mittaaminen (ks. kohta 4.8 proksimaalinen tubulopatia). Koska Eviplera on yhdistelmävalmiste ja yksittäisten vaikuttavien aineiden annosväliä ei voida muuttaa, Eviplera-hoito on keskeytettävä potilailla, joiden vahvistettu CrCl on laskenut < 50 ml:aan/min tai joiden seerumin fosfaatti on laskenut < 1,0 mg:aan/dl (0,32 mmol/l). Eviplera-hoidon keskeyttämistä tulee myös harkita, jos munuaisten toiminta edelleen heikkenee, ellei sille ole tunnistettu muuta syytä. Kun hoidon keskeyttäminen Eviplera-valmisteen yhden vaikuttavan aineen osalta on tarpeen tai kun annosta on muutettava, erillisiä emtrisitabiini-, rilpiviriinihydrokloridi- ja tenofoviiridisoproksiilivalmisteita on saatavilla.

### Luustoon liittyvät vaikutukset

Molemmissa faasin III tutkimuksissa (C209 ja C215) kaksoisenergiaisen röntgenabsorptiometrian (DXA) alitutkimus tutki rilpiviriinin vaikutusta koko kehon luutiheyden (BMD) ja luun mineraalisisällön (BMC) muutoksiin verrattuna kontrolliryhmään, yleiseen ryhmään ja taustahoitoryhmään viikolla 48 ja viikolla 96. DXA-alitutkimukset osoittivat, että pieni mutta tilastollisesti merkittävä lasku koko kehon BMD:n ja BMC:n lähtötasosta oli samanlainen rilpiviriini- ja kontrolliryhmässä viikolla 48 ja viikolla 96. Rilpiviriinin osalta eroa koko kehon BMD:n tai BMC:n lähtötason muutoksissa verrattuna kontrolliryhmään ei ollut yleisessä ryhmässä tai potilailla, joiden taustahoitoon sisältyi tenofoviiridisoproksiili.

Tenofoviiridisoproksiilin aiheuttamaan proksimaaliseen tubulopatiaan saattaa liittyä luustomuutoksia, kuten osteomalasiaa, joka voi ilmetä jatkuvana tai pahenevana luukipuna ja harvinaisissa tapauksissa myötävaikuttaa murtumien syntymiseen (ks. kohta 4.8).

Tenofoviirisoprosiili saattaa myös pienentää luuntiheyttä (*bone mineral density*, BMD). Kliinisessä kontrolloidussa tutkimuksessa, joka kesti 144 viikkoa verrattiin tenofoviirisoprosiilia ja stavudiinia lamivudiiniin ja efavirentsiin yhdistettynä potilailla, jotka eivät aiemmin olleet saaneet antiretroviraalisia lääkkeitä. Tulokset osoittivat lonkassa ja selkärangassa pientä BMD:n alenemista kummassakin hoitoryhmässä. Selkärangan BMD:n aleneminen ja muutokset luun biomerkkiaineissa lähtötasoon verrattuna olivat merkittävästi suuremmat tenofoviirisoprosiiliryhmässä viikolla 144. Lonkan BMD:n aleneminen oli myös merkittävästi suurempi tässä ryhmässä 96. viikkoon asti. Murtumariski ei kuitenkaan lisääntynyt eikä kliinisesti merkittäviä luustomuutoksia todettu tässä tutkimuksessa 144 viikon jälkeen.

Muissa tutkimuksissa (prospektiivisissa ja poikkileikkaustutkimuksissa) BMD:n alenemista oli nähtävissä selkeimmin potilailla, jotka saivat tenofoviirisoprosiilia osana tehostettua proteaasestäjää (PI) sisältävää hoitoa. Kaiken kaikkiaan, koska tenofoviirisoprosiilihoitoon liittyy luustomuutoksia ja tenofoviirisoprosiiliin vaikutuksista luiden terveyteen ja murtumarisktiin on vain vähän pitkäaikaistietoja, on harkittava vaihtoehtoisia hoitoja osteoporoosia sairastavilla potilailla, joilla on korkea murtumariski.

Jos epäillään tai havaitaan luustomuutoksia, on konsultoitava asiantuntijaa.

#### Potilaat, joilla on samanaikainen HIV- ja hepatiitti B- tai C-infektio

Vaikeiden ja mahdollisesti kuolemaan johtavien maksaan kohdistuvien haittavaikutusten riski on suurempi antiretroviraalista yhdistelmähoitoa saavilla kroonista hepatiitti B- tai C-infektiota sairastavilla potilailla.

Lääkäreiden tulee perehtyä ajan tasalla oleviin HIV:n hoito-ohjeisiin saadakseen tietoa samanaikaista HBV-infektiota sairastavien potilaiden parhaasta mahdollisesta HIV-infektion hoidosta.

Mikäli potilas saa samanaikaisesti antiviraalista hoitoa B- tai C-hepatiittiin, ks. myös näiden lääkevalmisteiden valmisteyhteenvetot.

Eviplera-valmisteen turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu kroonisen HBV-infektion hoidossa. Emtrisitabiinilla ja tenofoviirilla on osoitettu farmakodynaamisissa tutkimuksissa erikseen ja samanaikaisesti käytettynä olevan tehoa HBV:een (ks. kohta 5.1).

Eviplera-hoidon lopettamiseen potilailla, joilla on samanaikaisesti HIV- ja HBV-infektio, saattaa liittyä hepatiitin vaikeita akuutteja pahenemiskauskoja. Potilaita, joilla on samanaikaisesti HIV- ja HBV-infektio ja jotka lopettavat Eviplera-hoidon, tulee seurata tarkoin sekä kliinisesti että laboratoriokokein vähintään usean kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Tarvittaessa hepatiitti B -hoidon jatkaminen saattaa olla tarpeen. Hoidon lopettamista ei suositella potilailla, joiden maksasairaus on pitkälle edennyt tai joilla on kirroosi, sillä hepatiitin paheneminen hoidon jälkeen voi johtaa maksan vajaatoimintaan.

#### Maksasairaus

Eviplera-valmisteen turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu potilailla, joilla on merkittäviä maksasairauksia. Emtrisitabiinin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu potilailla, joilla on heikentynyt maksan toiminta. Emtrisitabiini ei metaboloitu merkittävästi maksaentsyymien välityksellä, joten maksan vajaatoiminnan vaikutuksen pitäisi olla vähäinen. Rilpiviriinihydrokloridin annosmuutoksia ei tarvita potilailla, joilla on lievästi tai kohtalaisesti heikentynyt maksan toiminta (CPT-luokka A tai B). Rilpiviriinihydrokloridia ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikeasti heikentynyt maksan toiminta (CPT-luokka C). Tenofoviirin farmakokinetiikkaa on tutkittu potilailla, joilla on heikentynyt maksan toiminta eikä annosmuutoksia tarvitse tehdä tällaisilla potilailla.

On epätodennäköistä, että Eviplera-annoksen muutos olisi tarpeellinen lievästi tai kohtalaisesti heikentynyttä maksan toimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohdat 4.2 ja 5.2). Eviplera-valmistetta on

käytettävä varoen potilaille, joilla on kohtalaisesti heikentynyt maksan toiminta (CPT-luokka B), eikä sitä suositella potilaille, joilla on vaikeasti heikentynyt maksan toiminta (CPT-luokka C).

Potilailla, joilla jo entuudestaan on maksan toimintahäiriö, mukaan lukien potilaat, joilla on krooninen aktiivinen hepatiitti, maksan toiminnan poikkeavuuksia esiintyy useammin antiretroviraalisen yhdistelmähoidon (CART) aikana. Siitä syystä heitä tulee seurata tavanomaisen käytännön mukaisesti. Jos tällaisilla potilailla todetaan maksasairauden pahenemista, hoidon keskeyttämistä tai lopettamista on harkittava.

#### Vaikeat ihoreaktiot

Markkinoille tulon jälkeen Eviplera-valmisteiden käytön yhteydessä on raportoitu vaikeita ihoreaktioita, joihin liittyy systeemisiä oireita, mukaan lukien (mutta näihin rajoittumatta) ihottumia, joihin liittyy kuume, rakkuloita, konjunktiviittia, angioedeemaa, kohonneita maksa-arvoja ja/tai eosinofiliaa. Nämä oireet hävisivät Eviplera-valmisteiden käytön lopettamisen jälkeen. Jos havaitaan vakavia iho- ja/tai limakalvon reaktioita, on välittömästi lopetettava Eviplera-valmisteiden käyttö ja aloitettava asianmukainen hoito.

#### Paino ja metaboliset parametrit

Antiretroviraalisen hoidon aikana saattaa ilmetä painon nousua sekä veren lipidi- ja glukoosiarvojen nousua. Tällaiset muutokset saattavat osittain liittyä hoitotasapainoon ja elämäntapaan. Lipidien kohdalla on joissain tapauksissa näyttöä siitä, että syynä on lääkehoito, kun taas vahvaa näyttöä minkään tietyn hoidon vaikutuksesta painon nousuun ei ole. Veren lipidi- ja glukoosiarvojen seurannan osalta viitataan HIV-infektion hoitosuosituksiin. Rasva-aineenvaihdunnan häiriöitä on hoidettava kliinisen käytännön mukaisesti.

#### Mitokondrioiden toimintahäiriö *in utero* –altistuksen jälkeen

Nukleos(t)idianalogit voivat vaikuttaa mitokondrioiden toimintaan eriasteisesti, mikä on havaittavissa selvimmin käytettäessä stavudiinia, didanosinia ja tsidovudiinia. HIV-negatiivisilla pikkulapsilla, jotka ovat altistuneet nukleosidianalogeille *in utero* ja/tai synnytyksen jälkeen, on raportoitu mitokondrioiden toimintahäiriöitä; nämä raportit ovat koskeneet lähinnä tsidovudiinia sisältäviä hoito-ohjelmia. Tärkeimpiä raportoituja haittavaikutuksia ovat hematologiset häiriöt (anemia, neutropenia) ja metaboliset häiriöt (hyperlaktatemia, lipaasiarvon nousu). Nämä haitat ovat olleet usein ohimeneviä. Viiveellä ilmaantuvia neurologisia häiriöitä (lisääntynyt lihasjänteys, kouristukset, poikkeava käytös) on raportoitu harvoin. Toistaiseksi ei tiedetä, ovatko tällaiset neurologiset häiriöt pysyviä vai ohimeneviä. Nämä havainnot on huomioitava kaikkien sellaisten nukleos(t)idianalogeille *in utero* altistuneiden lasten kohdalla, joilla ilmenee vaikeita kliinisiä (erityisesti neurologisia) löydöksiä, joiden syy on tuntematon. Näillä havainnoilla ei ole vaikutusta tämänhetkisiin kansallisiin suosituksiin käyttää antiretroviraalista lääkitystä raskaana oleville naisille äidistä lapsen tapahtuvan HIV-infektion tarttumisen estämiseksi.

#### Immuunireaktivaatio-oireyhtymä

CART aloitus voi vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-infektoituneilla potilailla laukaista tulehdusreaktion. Opportunististen patogeenien aiheuttama latentti infektio voi muuttua oireiseksi aiheuttaen vakavia kliinisiä oireita tai oireiden lisääntymistä. Tällaisia oireita on havaittu erityisesti CART-hoidon ensimmäisinä viikkoina tai kuukausina. Esimerkkejä tulehduksista ovat sytomegaloviruksen aiheuttama retiniitti, yleistynyt ja/tai paikallinen mykobakteeri-infektio ja *Pneumocystis jirovecii*n aiheuttama keuhkokuume. Kaikkia tulehdusoireita tulee seurata ja tarvittaessa aloittaa niiden hoito.

Immuunireaktivaation yhteydessä on raportoitu myös autoimmuunisairauksia (kuten Basedowin tautia ja autoimmuunihepatiittia). Taudin puhkeamiseen kuluvan ajan on raportoitu kuitenkin olevan vaihteleva, ja näitä tapahtumia voi ilmentyä useita kuukausia hoidon aloittamisen jälkeen.

## Osteonekroosi

Osteonekroositapauksia on ilmennyt erityisesti pitkälle edenneen HIV-infektion ja/tai pitkäaikaisen CART-hoidon yhteydessä, vaikkakin syitä tapauksille katsotaan olleen useita (mukaan lukien kortikosteroidihoito, alkoholin käyttö, vaikea immuunisuppressio, suuri painoindeksi). Potilaita tulee neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos heillä esiintyy nivelsärkyä ja -kipua, nivelten jäykkyyttä tai liikkumisvaikeuksia.

## Iäkkäät

Eviplera-valmistetta ei ole tutkittu yli 65-vuotiailla potilailla. Iäkkäillä potilailla munuaisten toiminta on suuremmalla todennäköisyydellä heikentynyt. Siitä syystä tulee noudattaa varovaisuutta hoidettaessa iäkkäitä potilaita Eviplera-valmisteella (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

## Raskaus

Rilpiviriinialtistuksen havaittiin pienentyneen, kun potilaat olivat saaneet raskauden aikana rilpiviriinia 25 mg kerran päivässä. Faasin III tutkimuksissa (C209 ja C215) pienentyneeseen rilpiviriinialtistukseen (joka vastasi raskauden aikana havaittua altistusta) liittyi suurentunut virologisen epäonnistumisen riski. Siksi virustaakkaa on seurattava huolellisesti (ks. kohdat 4.6, 5.1 ja 5.2). Vaihtoehtoisesti voidaan harkita vaihtamista toiseen antiretroviraaliseen hoitoon.

## Apuaineet

Eviplera sisältää laktoosimonohydraattia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Eviplera sisältää väriaineena paraoranssia alumiinilakkaa (E110), joka saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Eviplera sisältää emtrisitabiinia, rilpiviriinihydrokloridia ja tenofoviiridisoproksiilia, joten mitä tahansa näitä vaikuttavia aineita erikseen käytettäessä havaittuja yhteisvaikutuksia voi esiintyä myös Eviplera-valmisteen käytön yhteydessä. Yhteisvaikutuksia näiden vaikuttavien aineiden kanssa on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

Rilpiviriini metaboloituu pääasiassa CYP3A:n vaikutuksesta. Lääkevalmisteet, jotka indusoivat tai inhivoivat CYP3A:ta, voivat siten vaikuttaa rilpiviriinin puhdistumaan (ks. kohta 5.2).

### Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista

Eviplera-valmisteen ja CYP3A:a indusoiden lääkevalmisteiden samanaikaisen käytön on todettu aiheuttavan rilpiviriinin plasmapitoisuuksien pienenemistä, mikä saattaa johtaa Eviplera-valmisteen hoitovaikutuksen häviämiseen (ks. kohta 4.3).

Eviplera-valmisteen samanaikaisen käytön protonipumpun inhibiittoreiden kanssa on todettu aiheuttavan rilpiviriinin plasmapitoisuuksien pienenemistä (johtuen mahan pH: noususta), mikä saattaa johtaa Eviplera-valmisteen hoitovaikutuksen häviämiseen (ks. kohta 4.3).

### Samanaikaista käyttöä ei suositella

Eviplera-valmistetta ei pidä antaa samanaikaisesti emtrisitabiinia, tenofoviiridisoproksiilia tai tenofoviirialafenamidia sisältävien muiden lääkevalmisteiden kanssa. Eviplera-valmistetta ei pidä antaa samanaikaisesti rilpiviriinihydrokloridin kanssa, ellei käyttö rifabutiinin kanssa aiheuta tarvetta annoksen muuttamiseen (ks. kohta 4.2).



Emtrisitabiinin samankaltaisuuden takia Eviplera-valmistetta ei pitäisi antaa samanaikaisesti muiden sytidiinianalogien, kuten lamivudiinin, kanssa (ks. kohta 4.4). Eviplera-valmistetta ei saa antaa samanaikaisesti adefoviiridipivoksiilin kanssa.

#### *Didanosiini*

Eviplera-valmisteen ja didanosiinin samanaikainen anto ei ole suositeltavaa (ks. kohta 4.4 ja taulukko 1).

#### *Munuaisten kautta poistuvat lääkevalmisteet*

Koska emtrisitabiini ja tenofoviiri poistuvat ensisijassa munuaisten kautta, Eviplera-valmisteen antaminen samanaikaisesti sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka vähentävät munuaisten toimintaa tai kilpailevat aktiivisesta tubulaarisesta erityksestä (esim. sidofoviiri), voi lisätä emtrisitabiinin, tenofoviirin ja/tai samanaikaisesti annettujen lääkevalmisteiden pitoisuutta seerumissa.

Eviplera-valmisteen käyttöä on vältettävä, kun potilas saa samanaikaisesti tai on hiljattain saanut nefrotoksista lääkevalmistetta. Joitakin esimerkkejä ovat mm. aminoglykosidit, amfoterisiini B, foskarnaatti, gansikloviiri, pentamidiini, vankomysiini, sidofoviiri ja interleukiini-2 (kutsutaan myös nimellä aldesleukiini).

#### *Muut NNRTI:t*

On suositeltavaa, ettei Eviplera-valmistetta anneta samanaikaisesti muiden NNRTI-valmisteiden kanssa.

#### Samanaikainen käyttö, jossa suositellaan varovaisuutta

##### *Sytokromi P450 -entsyymin estäjät*

Eviplera-valmisteen antamisen samanaikaisesti sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka estävät CYP3A-entsyymin aktiiviteettia, on todettu aiheuttavan suurentuneita rilpiviriinin plasmapitoisuuksia.

##### *QT-väliä pidentävät lääkevalmisteet*

Eviplera-valmistetta on käytettävä varoen, kun sitä annetaan yhdessä sellaisen lääkevalmisteen kanssa, johon liittyy tunnettu kääntyvien kärkien riski. Mahdollisesta rilpiviriinin ja elektrokardiogrammissa QTc-väliä pidentävien lääkevalmisteiden farmakodynaamisesta yhteisvaikutuksesta on saatavissa niukasti tietoa. Terveiden henkilöiden tutkimuksessa rilpiviriinin hoitoannosta suurempien annosten (75 mg kerran päivässä ja 300 mg kerran päivässä) on osoitettu pidentävän EKG:ssä näkyvää QTc-väliä (ks. kohta 5.1).

##### *P-glykoproteiinisubstraatit*

Rilpiviriini inhiboi P-glykoproteiinia (P-gp) *in vitro* (IC<sub>50</sub> on 9,2 µM). Kliinisessä tutkimuksessa rilpiviriini ei vaikuttanut merkittävästi digoksiinin farmakokinetiikkaan. Ei kuitenkaan voida täysin sulkea pois sitä, että rilpiviriini voi lisätä altistusta muille P-gp:n kuljettamille lääkevalmisteille, jotka ovat herkempiä suoliston P-gp:n inhibitiolle (esim. dabigatraanieteksilaatti).

Rilpiviriini on kuljettajaproteiini MATE-2K:n *in vitro* estäjä, jonka IC<sub>50</sub> on < 2,7 nM. Tämän havainnon kliinisiä merkitystä ei tällä hetkellä tunneta.

#### Muita yhteisvaikutuksia

Alla olevassa taulukossa 1 esitetään Eviplera-valmisteen tai sen vaikuttavien aineiden yhteisvaikutukset samanaikaisesti annettujen lääkevalmisteiden kanssa (taulukossa ”↑” = suurenee, ”↓” = pienenee ja ”↔” = ei muutosta).

**Taulukko 1: Eviplera-valmisteen tai sen vaikuttavien aineiden ja muiden lääkevalmisteiden yhteisvaikutukset**

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkevalmistepitoisuuksiin AUC-, C <sub>max</sub> - ja C <sub>min</sub> -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	Eviplera-valmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
<b>INFEKTIOLÄÄKKEET</b>		
<b>Retroviruslääkkeet</b>		
<b>Nukleosidi- tai nukleotidikäänteiskopioijaentsyymin estäjät (NRTI:t/N[t]RTI:t)</b>		
Didanosiiini/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Eviplera-valmisteen ja didanosiiinin samanaikaista antamista ei suositella (ks. kohta 4.4).
Didanosiiini (400 mg kerran päivässä)/rilpiviiriini <sup>1</sup>	<p>Didanosiiini: AUC: ↑ 12% C<sub>min</sub>: ei arvioitu C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Rilpiviiriini: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p>	<p>Suurentunut systeeminen didanosiiinialtistus saattaa lisätä didanosiiiniin liittyviä haittavaikutuksia. Harvinaisina tapauksina on raportoitu joskus kuolemaan johtaneita haimatulehduksia ja maitohappoosidoosia.</p>
Didanosiiini/tenofoviiridisoproksiili	Tenofoviiridisoproksiilin ja didanosiiinin antaminen samanaikaisesti tuottaa didanosiiinin systeemisen altistuksen 40–60 %:n nousun.	<p>Tenofoviiridisoproksiilin ja didanosiiinin antamiseen samanaikaisesti annoksella 400 mg päivässä on liittynyt merkittävä CD4<sup>+</sup>-solumäärän pieneneminen, joka mahdollisesti johtuu fosforyloituneen (eli aktiivisen) didanosiiinin määrää suurentavista solunsisäisistä yhteisvaikutuksista. Samanaikaisesti tenofoviiridisoproksiilihoidon kanssa käytetyn pienemmän 250 mg:n didanosiiiniannostuksen yhteydessä on raportoitu suuria virologisten epäonnistumisten määriä useilla tutkituilla HIV-1-infektion hoidon yhdistelmillä.</p>

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkevalmistepitoisuuksiin AUC-, C <sub>max</sub> - ja C <sub>min</sub> -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	Eviplera-valmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
<b>Proteasiin estäjät (PI) – tehostetut (annettaessa samanaikaisesti pieniannoksista ritonaviiria)</b>		
Atatsanaviiri/ritonaviiri/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Samanaikainen Eviplera-valmisteen käyttö ritonaviirilla tehostettujen PI-estäjien kanssa aiheuttaa rilpiviriinin plasmapitoisuuksien nousua (CYP3A-entsyymien inhibitio).  Annosta ei tarvitse muuttaa.
Atatsanaviiri/ritonaviiri/rilpiviriini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Atatsanaviiri (300 mg kerran päivässä)/ritonaviiri (100 mg kerran päivässä)/tenofoviiridisoproksiili (245 mg kerran päivässä)	Atatsanaviiri: AUC: ↓ 25 % C <sub>max</sub> : ↓ 28 % C <sub>min</sub> : ↓ 26 %  Tenofoviiri: AUC: ↑ 37 % C <sub>max</sub> : ↑ 34 % C <sub>min</sub> : ↑ 29 %	
Darunaviiri/ritonaviiri/ emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Darunaviiri (800 mg kerran päivässä)/ritonaviiri (100 mg kerran päivässä)/rilpiviriini <sup>1</sup>	Darunaviiri: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 11 % C <sub>max</sub> : ↔  Rilpiviriini: AUC: ↑ 130 % C <sub>min</sub> : ↑ 178 % C <sub>max</sub> : ↑ 79 %	
Darunaviiri (300 mg kerran päivässä)/ritonaviiri (100 mg kerran päivässä)/tenofoviiridisoproksiili (245 mg kerran päivässä)	Darunaviiri: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofoviiri: AUC: ↑ 22 % C <sub>min</sub> : ↑ 37 %	
Lopinaviiri/ritonaviiri/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Lopinaviiri (400 mg kaksi kertaa päivässä)/ritonaviiri (100 mg kaksi kertaa päivässä)/rilpiviriini <sup>1</sup> (pehmeä kapseli)	Lopinaviiri: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 11 % C <sub>max</sub> : ↔  Rilpiviriini: AUC: ↑ 52 % C <sub>min</sub> : ↑ 74 % C <sub>max</sub> : ↑ 29 %	
Lopinaviiri (400 mg kaksi kertaa päivässä)/ritonaviiri (100 mg kaksi kertaa päivässä)/tenofoviiridisoproksiili (245 mg kerran päivässä)	Lopinaviiri/ritonaviiri: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofoviiri: AUC: ↑ 32 % C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 51 %	

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkevalmistepitoisuuksiin AUC-, C <sub>max</sub> - ja C <sub>min</sub> -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	Eviplera-valmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
<b>CCR5-antagonistit</b>		
Maraviroki/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Kliinisesti merkityksellisiä lääkkeiden yhteisvaikutuksia ei odoteta.  Annosta ei tarvitse muuttaa.
Maraviroki/rilpiviriini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Maraviroki (300 mg kaksi kertaa päivässä)/tenofoviiridisoproksiili (245 mg kerran päivässä)	AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ Tenofoviiripitoisuuksia ei ole mitattu, vaikutuksia ei odoteta	
<b>Integraasisäikeen siirron estäjät</b>		
Raltegraviiri/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Kliinisesti merkityksellisiä lääkkeiden yhteisvaikutuksia ei odoteta.  Annosta ei tarvitse muuttaa.
Raltegraviiri/rilpiviriini	Raltegraviiri: AUC: ↑ 9 % C <sub>min</sub> : ↑ 27 % C <sub>max</sub> : ↑ 10 %  Rilpiviriini: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔	
Raltegraviiri (400 mg kaksi kertaa päivässä)/Tenofoviiridisoproksiili	Raltegraviiri: AUC: ↑ 49 % C <sub>12h</sub> : ↑ 3 % C <sub>max</sub> : ↑ 64 % (yhteisvaikutusmekanismi tuntematon)  Tenofoviiri: AUC: ↓ 10 % C <sub>12h</sub> : ↓ 13 % C <sub>max</sub> : ↓ 23 %	

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkevalmistepitoisuuksiin AUC-, C <sub>max</sub> - ja C <sub>min</sub> -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	Eviplera-valmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
<b>Muut antiviruseräineet</b>		
Ledipasviiri/sofosbuviiri (90 mg / 400 mg kerran päivässä)/emtrisitabiini/ rilpiviriini/ tenofoviiridisoproksiili (200 mg / 25 mg / 245 mg kerran päivässä)	<p>Ledipasviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Sofosbuviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>4</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtrisitabiini: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Rilpiviriini: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofoviiri: AUC: ↑ 40 % C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 91 %</p>	Annoksen muuttamista ei suositella. Suurentunut tenofoviirialtistus saattaa voimistaa tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Munuaisten toimintaa on seurattava tarkasti (ks. kohta 4.4).
Sofosbuviiri/velpatasviiri (400 mg / 100 mg kerran päivässä)/ emtrisitabiini/rilpiviriini/tenofoviiridisoproksiili (200 mg / 25 mg / 245 mg kerran päivässä)	<p>Sofosbuviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>4</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtrisitabiini: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Rilpiviriini: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofoviiri: AUC: ↑ 40 % C<sub>max</sub>: ↑ 44 % C<sub>min</sub>: ↑ 84 %</p>	Annoksen muuttamista ei suositella. Suurentunut tenofoviirialtistus saattaa voimistaa tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Munuaisten toimintaa on seurattava tarkasti (ks. kohta 4.4).

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkevalmistepitoisuuksiin AUC-, C <sub>max</sub> - ja C <sub>min</sub> -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	Eviplera-valmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
Sofosbuviiri/velpatasviiri/voksilapreviiri (400 mg / 100 mg / 100 mg + 100 mg kerran päivässä) <sup>5</sup> / rilpiviriini/emtrisitabiini (25 mg / 200 mg kerran päivässä) <sup>6</sup>	<p>Yhteisvaikutuksia Eviplera-valmisteen kanssa ei ole tutkittu.</p> <p><i>Odotettavissa:</i></p> <p>Sofosbuviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>4</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Voksilapreviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Rilpiviriini: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Emtrisitabiini: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofoviiri: AUC: ↑ C<sub>max</sub>: ↑ C<sub>min</sub>: ↑</p>	Annoksen muuttamista ei suositella. Suurentunut tenofoviirialtistus saattaa voimistaa tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Munuaisten toimintaa on seurattava tarkasti (ks. kohta 4.4).
Sofosbuviiri/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Annosta ei tarvitse muuttaa.
Sofosbuviiri (400 mg kerran päivässä)/rilpiviriini (25 mg kerran päivässä)	<p>Sofosbuviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 21 %</p> <p>GS-331007<sup>4</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Rilpiviriini: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p>	
Sofosbuviiri/tenofoviiridisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkevalmistepitoisuuksiin AUC-, C <sub>max</sub> - ja C <sub>min</sub> -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	Eviplera-valmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
Ribaviriini/tenofoviiridisoprosiili	Ribaviriini: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ei arvioitu	Annosta ei tarvitse muuttaa.
<b>Herpesviruslääkkeet</b>		
Famsikloviiri/emtrisitabiini	Famsikloviiri: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ei arvioitu  Emtrisitabiini: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ei arvioitu	Annosta ei tarvitse muuttaa.
<b>Sienilääkkeet</b>		
Ketokonatsoli/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Samanaikainen Eviplera-valmisteen käyttö atsoli-sienilääkkeiden kanssa voi aiheuttaa rilpiviriinin plasmapitoisuuksien nousua (CYP3A-entsyymien inhibitio).  Kun rilpiviriiniannos on 25 mg, annosta ei tarvitse muuttaa.
Ketokonatsoli (400 mg kerran päivässä)/rilpiviriini <sup>1</sup>	Ketokonatsoli: AUC: ↓ 24 % C <sub>min</sub> : ↓ 66 % C <sub>max</sub> : ↔	
Flukonatsoli <sup>2</sup> Itrakonatsoli <sup>2</sup> Posakonatsoli <sup>2</sup> Vorikonatsoli <sup>2</sup>	Rilpiviriini: AUC: ↑ 49 % C <sub>min</sub> : ↑ 76 % C <sub>max</sub> : ↑ 30 %	
Ketokonatsoli/tenofoviiridisoprosiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
<b>Antimykobakteerilääkkeet</b>		
Rifabutiini/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Samanaikainen käyttö todennäköisesti aiheuttaa rilpiviriinin plasmapitoisuuksien merkittäviä laskuja (CYP3A-entsyymien induktio). Kun Eviplera-valmistetta käytetään samanaikaisesti rifabutiinin kanssa, on suositeltavaa ottaa päivittäin ylimääräinen 25 mg:n tabletti rilpiviriinia samanaikaisesti Eviplera-valmisteen kanssa rifabutiinin ja Eviplera-valmisteen samanaikaisen käytön ajan.
Rifabutiini (300 mg kerran päivässä)/rilpiviriini <sup>3</sup>	Rifabutiini: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  25-O-desasetyyli-rifabutiini: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔	
Rifabutiini (300 mg kerran päivässä)/rilpiviriini (25 mg kerran päivässä)	Rilpiviriini: AUC: ↓ 42 % C <sub>min</sub> : ↓ 48 % C <sub>max</sub> : ↓ 31 %	
Rifabutiini (300 mg kerran päivässä)/rilpiviriini (50 mg kerran päivässä)	Rilpiviriini: AUC: ↑ 16 %* C <sub>min</sub> : ↔* C <sub>max</sub> : ↑ 43 %* *verrattuna siihen, että pelkkää rilpiviriinia annetaan 25 mg kerran päivässä	
Rifabutiini/tenofoviiridisoprosiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkevalmistepitoisuuksiin AUC-, C <sub>max</sub> - ja C <sub>min</sub> -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	Eviplera-valmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
Rifampisiini/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Eviplera-valmistetta ei saa käyttää samanaikaisesti rifampisiinin kanssa, koska samanaikainen annostelu todennäköisesti aiheuttaa rilpiviriinin plasmapitoisuuksien merkittäviä laskuja (CYP3A-entsyymien induktio). Tämä saattaa johtaa Eviplera-valmisteen hoitovaikutuksen häviämiseen (ks. kohta 4.3).
Rifampisiini (600 mg kerran päivässä)/rilpiviriini <sup>1</sup>	Rifampisiini: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ei arvioitu C <sub>max</sub> : ↔  25-desasetyyli-rifampisiini: AUC: ↓ 9 % C <sub>min</sub> : ei arvioitu C <sub>max</sub> : ↔  Rilpiviriini: AUC: ↓ 80 % C <sub>min</sub> : ↓ 89 % C <sub>max</sub> : ↓ 69 %	
Rifampisiini (600 mg kerran päivässä)/tenofoviiridisoproksiili (245 mg kerran päivässä)	Rifampisiini: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Tenofoviiri: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	
Rifapentiini <sup>2</sup>	Yhteisvaikutuksia Eviplera-valmisteen vaikuttavien aineiden kanssa ei ole tutkittu.	Eviplera-valmistetta ei saa käyttää samanaikaisesti rifapentiinin kanssa, koska samanaikainen annostelu todennäköisesti aiheuttaa rilpiviriinin plasmapitoisuuksien merkittäviä laskuja (CYP3A-entsyymien induktio). Tämä saattaa johtaa Eviplera-valmisteen hoitovaikutuksen häviämiseen (ks. Kohta 4.3).
<b>Makrolidiantibiootit</b>		
Klaritromysiini Erytromysiini	Yhteisvaikutuksia Eviplera-valmisteen vaikuttavien aineiden kanssa ei ole tutkittu.	Eviplera-valmisteen käyttö samanaikaisesti näiden makrolidiantibioottien kanssa voi aiheuttaa rilpiviriinin plasmapitoisuuksien suurenemisen (CYP3A-entsyymien inhibitio).  Mikäli mahdollista, on harkittava vaihtoehtoja, kuten atsitromysiiniä.



Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkevalmistepitoisuuksiin AUC-, C <sub>max</sub> - ja C <sub>min</sub> -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	Eviplera-valmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
<b>ANTIKONVULSANTIT</b>		
Karbamatsepiini Okskarbatsepiini Fenobarbitaali Fenytoiini	Yhteisvaikutuksia Eviplera-valmisteen vaikuttavien aineiden kanssa ei ole tutkittu.	Eviplera-valmistetta ei saa käyttää samanaikaisesti näiden antikonvulsanttien kanssa, koska se voi aiheuttaa merkittävää rilpiviriinin plasmapitoisuuksien pienenemistä (CYP3A-entsyymien induktio). Tämä saattaa johtaa Eviplera-valmisteen hoitovaikutuksen häviämiseen (ks. Kohta 4.3).
<b>GLUKOKORTIKOIDIT</b>		
Deksametasoni (systeminen, paitsi kerta-annoksena)	Yhteisvaikutuksia Eviplera-valmisteen vaikuttavien aineiden kanssa ei ole tutkittu.	Eviplera-valmistetta ei saa käyttää yhdessä systeemisen deksametasonin kanssa (paitsi kerta-annoksena), koska samanaikainen käyttö voi aiheuttaa merkittävää annosriippuvaista rilpiviriinin plasmapitoisuuden pienenemistä (CYP3A-entsyymien induktio). Tämä saattaa johtaa Eviplera-valmisteen hoitovaikutuksen häviämiseen (ks. kohta 4.3).  Vaihtoehtoja on harkittava erityisesti pitkäaikaisessa käytössä.
<b>PROTONIPUMPUN ESTÄJÄT</b>		
Omepratsoli/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Eviplera-valmistetta ei saa käyttää samanaikaisesti protonipumpun estäjien kanssa, koska se todennäköisesti aiheuttaa merkittävää plasmapitoisuuden pienenemistä (vähentynyt imeytyminen, mahalaukun pH:n nousu). Tämä saattaa johtaa Eviplera-valmisteen hoitovaikutuksen häviämiseen (ks. kohta 4.3).
Omepratsoli (20 mg kerran päivässä)/rilpiviriini <sup>1</sup>	Omepratsoli: AUC: ↓ 14 % C <sub>min</sub> : ei arvioitu C <sub>max</sub> : ↓ 14 %	
Lansopratsoli <sup>2</sup> Rabepratsoli <sup>2</sup> Pantopratsoli <sup>2</sup> Esomepratsoli <sup>2</sup>	Rilpiviriini: AUC: ↓ 40 % C <sub>min</sub> : ↓ 33 % C <sub>max</sub> : ↓ 40 %	
Omepratsoli/tenofoviiridisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkevalmistepitoisuuksiin AUC-, C <sub>max</sub> - ja C <sub>min</sub> -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	Eviplera-valmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
<b>H<sub>2</sub>-RESEPTORIN ANTAGONISTIT</b>		
Famotidiini/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Eviplera-valmisteen ja H <sub>2</sub> -reseptorin antagonistien yhdistelmää on käytettävä erittäin varovasti, koska samanaikainen käyttö voi aiheuttaa rilpiviriinin merkittävää plasmapitoisuuden pienenemistä (vähentynyt imeytyminen, mahalaukun pH:n nousu). Vain kerran päivässä annettavia H <sub>2</sub> -reseptorin antagonisteja saa käyttää. Käytössä on noudatettava tiukkaa annosaikataulua, jossa H <sub>2</sub> -reseptorin antagonisti otetaan vähintään 12 tuntia ennen Eviplera-valmisteen ottoa tai vähintään 4 tuntia sen jälkeen.
Famotidiini (40 mg:n kerta-annos otettuna 12 tuntia ennen rilpiviriinia)/rilpiviriini <sup>1</sup>  Simetidiini <sup>2</sup> Nitsatidiini <sup>2</sup> Ranitidiini <sup>2</sup>	Rilpiviriini: AUC: ↓ 9 % C <sub>min</sub> : ei arvioitu C <sub>max</sub> : ↔	
Famotidiini (40 mg:n kerta-annos otettuna 2 tuntia ennen rilpiviriinia)/rilpiviriini <sup>1</sup>	Rilpiviriini: AUC: ↓ 76 % C <sub>min</sub> : ei arvioitu C <sub>max</sub> : ↓ 85 %	
Famotidiini (40 mg:n kerta-annos)/rilpiviriini <sup>1</sup> otettuna 4 tuntia rilpiviriinin ottamisen jälkeen	Rilpiviriini: AUC: ↑ 13 % C <sub>min</sub> : ei arvioitu C <sub>max</sub> : ↑ 21 %	
Famotidiini/tenofoviiridisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
<b>ANTASIDIT</b>		
Antasidit (esim. alumiini- tai magnesiumhydroksidi, kalsiumkarbonaatti)	Yhteisvaikutuksia Eviplera-valmisteen vaikuttavien aineiden kanssa ei ole tutkittu.	Eviplera-valmisteen ja antasidien yhdistelmää on käytettävä varoen, koska samanaikainen käyttö voi aiheuttaa rilpiviriinin merkittävää plasmapitoisuuden pienenemistä (vähentynyt imeytyminen, mahalaukun pH:n nousu). Antasideja on käytettävä vain joko vähintään 2 tuntia ennen Eviplera-valmisteen ottoa tai vähintään 4 tuntia sen jälkeen.

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkevalmistepitoisuuksiin AUC-, C <sub>max</sub> - ja C <sub>min</sub> -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	Eviplera-valmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
<b>HUUMAAVAT KIPULÄÄKKEET</b>		
Metadoni/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Annosta ei tarvitse muuttaa aloitettaessa metadonin käyttö samanaikaisesti Eviplera-valmisteen kanssa. Kliinistä seuranta kuitenkin suositellaan, koska joidenkin potilaiden metadonin ylläpitoa on ehkä muutettava.
Metadoni (60–100 mg kerran päivässä, yksilöllinen annos)/rilpiviriini	R(-) metadoni: AUC: ↓ 16 % C <sub>min</sub> : ↓ 22 % C <sub>max</sub> : ↓ 14 %  Rilpiviriini: AUC: ↔* C <sub>min</sub> : ↔* C <sub>max</sub> : ↔* *perustuu aiempiin kontroleihin	
Metadoni/tenofoviiridisoproksiili	Metadoni: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Tenofoviiri: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔	
<b>KIPULÄÄKKEET</b>		
Parasetamoli/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Annosta ei tarvitse muuttaa.
Parasetamoli (500 mg:n kerta-annos)/rilpiviriini <sup>1</sup>	Parasetamoli: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ei arvioitu C <sub>max</sub> : ↔  Rilpiviriini: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 26 % C <sub>max</sub> : ↔	
Parasetamoli/tenofoviiridisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkevalmistepitoisuuksiin AUC-, C <sub>max</sub> - ja C <sub>min</sub> -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	Eviplera-valmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
<b>SUUN KAUTTA OTETTAVAT EHKÄISYVALMISTEET</b>		
Etinyyliestradioli/Noretindroni/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Annosta ei tarvitse muuttaa.
Etinyyliestradioli (0,035 mg kerran päivässä)/rilpiviriini  Noretindroni (1 mg kerran päivässä)/rilpiviriini	Etinyyliestradioli: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 17 %  Noretindroni: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Rilpiviriini: AUC: ↔* C <sub>min</sub> : ↔* C <sub>max</sub> : ↔* *perustuu aiempiin kontrolleihin	
Etinyyliestradioli/noretindroni tenofoviiridisoproksiili	Etinyyliestradioli: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Tenofoviiri: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	
Norgestimaatti/etinyyliestradioli/tenofoviiridisoproksiili	Norgestimaatti: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ei arvioitu  Etinyyliestradioli: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	Annosta ei tarvitse muuttaa.
<b>RYTMIHÄIRIÖLÄÄKKEET</b>		
Digoksiini/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Annosta ei tarvitse muuttaa.
Digoksiini/rilpiviriini	Digoksiini: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ei arvioitu C <sub>max</sub> : ↔	
Digoksiini/tenofoviiridisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
<b>ANTIKOAGULANTIT</b>		
Dabigatraanietekсилаatti	Yhteisvaikutuksia Eviplera-valmisteen vaikuttavien aineiden kanssa ei ole tutkittu.	Dabigatraanin plasmapitoisuuden kohoamisriskiä ei voida sulkea pois (suoliston P-gp:n inhibitio).  Eviplera-valmisteen ja dabigatraanietekсилаatin yhdistelmää on käytettävä varoen.

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkevalmistepitoisuuksiin AUC-, C <sub>max</sub> - ja C <sub>min</sub> -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	Eviplera-valmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
<b>IMMUNOSUPPRESSIIVINEN LÄÄKE</b>		
Takrolimuusi/ tenofoviiridisoproksiili/emtrisitabiini	Takrolimuusi: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ei arvioitu  Emtrisitabiini: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ei arvioitu  Tenofoviiri: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ei arvioitu	Annosta ei tarvitse muuttaa
<b>DIABETESLÄÄKKEET</b>		
Metformiini/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Annosta ei tarvitse muuttaa.
Metformiini (850 mg:n kerta-annos)/ rilpiviriini	Metformiini: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ei arvioitu C <sub>max</sub> : ↔	
Metformiini/tenofoviiridisoproksiili	Yhteisvaikutustaksia ei ole tutkittu.	
<b>YRTTIVALMISTEET</b>		
Mäkikuisma ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Yhteisvaikutuksia Eviplera-valmisteen vaikuttavien aineiden kanssa ei ole tutkittu.	Eviplera-valmistetta ei saa käyttää samanaikaisesti mäkikuismaa sisältävien valmisteiden kanssa, koska samanaikainen käyttö voi aiheuttaa merkittävää rilpiviriinin plasmapitoisuuden pienenemistä. Tämä saattaa johtaa Eviplera-valmisteen hoitovaikutuksen häviämiseen (ks. kohta 4.3).
<b>HMG CO-A -REDUKTAASIN ESTÄJÄT</b>		
Atorvastatiini/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Annosta ei tarvitse muuttaa.
Atorvastatiini (40 mg kerran päivässä)/rilpiviriini <sup>1</sup>	Atorvastatiini: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 15 % C <sub>max</sub> : ↑ 35 %  Rilpiviriini: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 9 %	
Atorvastatiini/tenofoviiridisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkevalmistepitoisuuksiin AUC-, C <sub>max</sub> - ja C <sub>min</sub> -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	Eviplera-valmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
<b>FOSFODIESTERAASI TYYPPI 5 (PDE-5) -ESTÄJÄT</b>		
Sildenafil/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Annosta ei tarvitse muuttaa.
Sildenafil (50 mg:n kerta-annos)/rilpiviriini <sup>1</sup>	Sildenafil: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ei arvioitu C <sub>max</sub> : ↔  Rilpiviriini: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔	
Vardenafiili <sup>2</sup> Tadalafil <sup>2</sup>		
Sildenafil/tenofoviiridisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	

- 1 Tämä yhteisvaikutustutkimus on suoritettu suositeltua rilpiviriinihydrokloridiannosta korkeammalla annoksella samanaikaisesti annetun lääkevalmisteen enimmäistehon arviointia varten. Annossuositus koskee rilpiviriinin suositeltua annosta 25 mg kerran päivässä.
- 2 Nämä lääkevalmisteet kuuluvat samaan luokkaan, jossa samankaltaisia yhteisvaikutuksia voidaan ennustaa.
- 3 Tämä yhteisvaikutustutkimus on suoritettu suositeltua rilpiviriinihydrokloridiannosta korkeammalla annoksella samanaikaisesti annetun lääkevalmisteen enimmäistehon arviointia varten.
- 4 Sofosbuviriin tärkein verenkierrossa oleva metaboliitti.
- 5 Tutkimus, joka toteutettiin ylimääräisellä 100 mg:n voksilapreviiriannoksella, jotta saavutettaisiin hepatiitti C -virusinfektiota (HCV) sairastavilla potilailla odotettavissa olevat voksilapreviiriähoitotulokset.
- 6 Tutkimus, joka toteutettiin kiinteäannoksisen emtrisitabiinin, rilpiviriinin ja tenofoviirialafenamidin yhdistelmätabletilta.

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

##### Hedelmällisessä iässä olevat naiset / Ehkäisy miehille ja naisille

Eviplera-valmisteen käytön aikana on käytettävä tehokasta ehkäisyä.

##### Raskaus

Eviplera-valmisteen tai sen vaikuttavien aineiden käytöstä raskaana oleville naisille ei ole riittäviä ja hyvin kontrolloituja tutkimuksia. Kohtalaisen laajat tiedot (300–1 000 raskaudesta) rilpiviriinin käytöstä raskaana olevien naisten hoidossa eivät viittaa epämuodostumia aiheuttavaan, fetaaliseen tai neonataaliseen toksisuuteen (ks. kohdat 4.4, 5.1 ja 5.2). Rilpiviriinialtistuksen havaittiin pienentyneen raskauden aikana. Siksi virustaakkaa on seurattava huolellisesti. Laajat tiedot (yli 1 000 raskaudesta) eivät viittaa emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiiliin epämuodostumia aiheuttavaan, fetaaliseen tai neonataaliseen toksisuuteen.

Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3) Eviplera-valmisteen vaikuttavilla aineilla.

Eviplera-valmisteen käyttöä raskauden aikana voi harkita, jos hoito on tarpeen.

##### Imetys

Emtrisitabiini ja tenofoviiridisoproksiili erittyvät ihmisen rintamaitoon. Ei tiedetä, erittyykö rilpiviriini ihmisen rintamaitoon. Rilpiviriini erittyy maitoon rotilla.

Eviplera-valmisteen vaikutuksista vastasyntyneeseen/imeväiseen ei ole riittävästi tietoja.

Imettävään lapseen mahdollisesti kohdistuvien haittavaikutusten vuoksi naisia on kehoitettava olemaan imettämättä, jos he saavat Eviplera-valmistettä.

On suositeltavaa, etteivät HIV-tartunnan saaneet naiset imetä lapsiaan, jotta vältettäisiin HIV:n tarttuminen lapseen.

### Hedelmällisyys

Tietoja Eviplera-valmisteesta ihmisten hedelmällisyyteen ei ole saatavilla. Eläinkokeissa ei ole havaittu emtrisitabiinin, rilpiviriinihydrokloridin tai tenofoviiridisoproksiilin haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Eviplera-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta tai on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilaille tulee kuitenkin kertoa, että väsymystä, huimausta ja uneliaisuutta on raportoitu hoidettaessa potilaita Eviplera-valmisteeseen vaikuttavilla aineilla (ks. kohta 4.8). Tämä on otettava huomioon arvioitaessa potilaan kykyä ajaa tai käyttää koneita.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

##### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Emtrisitabiinin, rilpiviriinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmää on tutkittu erillisten lääkevalmisteiden yhdistelmänä potilailla, jotka eivät ole aiemmin saaneet hoitoa (faasin III tutkimukset C209 ja C215). Yhden tabletin hoitoa (STR; *single-tablet regimen*) eli Eviplera-hoitoa on tutkittu potilailla, joilla oli saavutettu virologinen vaste, ja jotka vaihtoivat siihen ritonaviirilla tehostettua proteaasin estäjää sisältävästä hoidosta (faasin III tutkimus GS-US-264-0106) tai efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilihoidosta (faasin IIb tutkimus GS-US-264-0111). Potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa, pahoinvointi (9 %), huimaus (8 %), epänormaali unet (8 %), päänsärky (6 %), ripuli (5 %) ja unettomuus (5 %) (yhdistetyt tiedot faasin III kliinisistä tutkimuksista C209 ja C215, ks. kohta 5.1) olivat useimmin raportoituja haittavaikutuksia, joiden oletetaan mahdollisesti tai todennäköisesti liittyvän rilpiviriinihydrokloridiin ja emtrisitabiiniin/tenofoviiridisoproksiiliin. Potilailla, joilla oli saavutettu virologinen vaste ja jotka olivat vaihtaneet Eviplera-hoitoon, useimmin raportoituja Eviplera-valmisteeseen mahdollisesti tai todennäköisesti liittyviä haittavaikutuksia olivat väsymys (3 %), ripuli (3 %), pahoinvointi (2 %) ja unettomuus (2 %) (tiedot 48 viikon ajalta faasin III tutkimuksesta GS-US-264-0106). Näissä tutkimuksissa emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin turvallisuusprofiili oli yhdenmukainen aiempien kokemusten kanssa näillä lääkeaineilla, kun kutakin annettiin yhdessä toisten antiretroviraalisten lääkeaineiden kanssa.

Tenofoviiridisoproksiilia saavilla potilailla on harvoin raportoitu heikentyneitä munuaisten toimintaa ja munuaisten vajaatoimintaa sekä melko harvoin proksimaalista tubulopatiaa (mukaan lukien Fanconin oireyhtymä), joka johtaa joskus luustomuutoksiin (myötävaikuttavat harvoin murtumiin). Munuaisten toiminnan seuranta suositellaan Eviplera-valmistetta saavilla potilailla (ks. kohta 4.4).

Eviplera-hoidon lopettamiseen saattaa liittyä hepatiitin vaikeita akuutteja pahenemisjaksoja potilailla, joilla on samanaikaisesti HIV- ja HBV-infektio (ks. kohta 4.4).

##### Haittavaikutustaulukko

Kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen todetut haittavaikutukset, joiden ainakin mahdollisesti oletetaan liittyvän Eviplera-valmisteeseen vaikuttaviin aineisiin on luetteloitu seuraavassa taulukossa 2 elinjärjestelmien ja esiintyvyyden mukaan. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Esiintyvyys on jaettu hyvin yleisiin ( $\geq 1/10$ ), yleisiin ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinaisiin ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) tai harvinaisiin ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ).

**Taulukko 2: Taulukkoyhteenvedo Eviplera-valmisteen haittavaikutuksista perustuen kliinisistä tutkimuksista saatuihin ja markkinoilletulon jälkeisiin kokemuksiin Eviplera-valmisteesta ja sen yksittäisistä vaikuttavista aineista**

<b>Esiintyvyys</b>	<b>Haittavaikutus</b>
<i>Veri ja imukudos</i>	
Yleiset:	neutropenia <sup>1</sup> , vähentynyt valkosolumäärä <sup>2</sup> , vähentynyt hemoglobiini <sup>2</sup> , vähentynyt verihiutalemäärä <sup>2</sup>
Melko harvinaiset:	anemia <sup>1, 4</sup>
<i>Immuunijärjestelmä</i>	
Yleiset:	allerginen reaktio <sup>1</sup>
Melko harvinaiset:	immuunireaktiivaatio-oireyhtymä
<i>Aineenvaihdunta ja ravitseminen</i>	
Hyvin yleiset:	kohonneet kokonaiskolesteroliarvot (paasto) <sup>2</sup> , kohonneet LDL-kolesteroliarvot (paasto) <sup>2</sup> , hypofosfatemia <sup>3, 5</sup>
Yleiset:	hypertriglyseridemia <sup>1, 2</sup> , hyperglykemia <sup>1</sup> , vähentynyt ruokahalu <sup>2</sup>
Melko harvinaiset:	hypokalemia <sup>3, 5</sup>
Harvinaiset:	maitohappoasidoosi <sup>3</sup>
<i>Psyykkiset häiriöt</i>	
Hyvin yleiset:	unettomuus <sup>1, 2</sup>
Yleiset:	masennus <sup>2</sup> , alakuloisuus <sup>2</sup> , unihäiriöt <sup>2</sup> , epänormaalit unet <sup>1, 2</sup>
<i>Hermosto</i>	
Hyvin yleiset:	päänsärky <sup>1, 2, 3</sup> , huimaus <sup>1, 2, 3</sup>
Yleiset:	uneliaisuus <sup>2</sup>
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	
Hyvin yleiset:	kohonneet haiman amylaasiarvot <sup>2</sup> , oksentelu <sup>1, 2, 3</sup> , ripuli <sup>1, 3</sup> , pahoinvointi <sup>1, 2, 3</sup>
Yleiset:	kohonneet amylaasiarvot, mukaan lukien haiman amylaasi <sup>1</sup> , kohonneet seerumin lipaasiarvot <sup>1, 2</sup> , vatsakipu <sup>1, 2, 3</sup> , vatsavaivat <sup>2</sup> , vatsan turvotus <sup>3</sup> , dyspepsia <sup>1</sup> , ilmavaivat <sup>3</sup> , suun kuivuminen <sup>2</sup>
Melko harvinaiset:	haimatulehdus <sup>3</sup>
<i>Maksa ja sappi</i>	
Hyvin yleiset:	kohonneet transaminaasiarvot (ASAT ja/tai ALAT) <sup>1, 2, 3</sup>
Yleiset:	kohonneet bilirubiiniarvot <sup>1, 2</sup>
Harvinaiset:	hepatiitti <sup>3</sup> , maksasteatoosi <sup>3</sup>
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>	
Hyvin yleiset:	ihottuma <sup>1, 2, 3</sup>
Yleiset:	vesikulobulloosinen ihottuma <sup>1</sup> , pustuloosinen ihottuma <sup>1</sup> , urtikaria <sup>1</sup> , ihon värimuutokset (hyperpigmentaatio) <sup>1, 4</sup> makulopapulaarinen ihottuma <sup>1</sup> , kutina <sup>1</sup>
Melko harvinaiset:	angioedeema <sup>1, 3, 6</sup> , vaikeat ihoreaktiot, joihin liittyy systeemisiä oireita <sup>7</sup>
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	
Hyvin yleiset:	kohonnut kreatiinikinaasiarvo <sup>1</sup>
Melko harvinaiset:	rabdomyolyysi <sup>3, 5</sup> , lihasheikkous <sup>3, 5</sup>
Harvinaiset:	osteomalasia (ilmenee luukipuna ja myötävaikuttaa harvoin murtumiin) <sup>3, 5, 8</sup> , myopatia <sup>3, 5</sup>
<i>Munuaiset ja virtsatie</i>	
Melko harvinaiset:	proksimaalinen tubulopatia, mukaan lukien Fanconin oireyhtymä <sup>3</sup> , kohonnut kreatiniiniarvo <sup>3</sup> , proteinuria <sup>3</sup>
Harvinaiset:	munuaisten vajaatoiminta (akuutti ja krooninen) <sup>3</sup> , akuutti tubulusnekroosi <sup>3</sup> , nefriitti (mukaan lukien akuutti interstitiaalinen nefriitti) <sup>3, 8</sup> , nefrogeeninen diabetes insipidus <sup>3</sup>
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	
Hyvin yleiset:	astenia <sup>1, 3</sup>



Esiintyvyys	Haittavaikutus
Yleiset:	kipu <sup>1</sup> , väsymys <sup>2</sup>

- 1 Emtrisitabiinin tunnistettu haittavaikutus.
- 2 Rilpiviriinihydrokloridin tunnistettu haittavaikutus.
- 3 Tenofoviiridisoproksiiliin tunnistettu haittavaikutus.
- 4 Anemia oli yleinen ja ihon värimuutokset (hyperpigmentaatio) hyvin yleinen, kun emtrisitabiinia annettiin pediatriksille potilaille (ks. kohta 4.8 *Pediatriiset potilaat*).
- 5 Tämä haittavaikutus saattaa esiintyä proksimaalisen tubulopatian seurauksena. Sen ei katsota olevan syy-yhteydessä tenofoviiridisoproksiiliin tämän sairauden puuttuessa.
- 6 Tämä oli tenofoviiridiproksiiliin harvinainen haittavaikutus. Se tunnistettiin myös emtrisitabiinin haittavaikutukseksi markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa, mutta sitä ei havaittu aikuisilla tai pediatriksilla potilailla emtrisitabiinilla tehdyissä satunnaistetuissa kontrolloiduissa kliinisissä HIV-tutkimuksissa. Yleisyysluokka on melko harvinainen, mikä pääteltiin tilastollisesta laskelmasta, joka perustui emtrisitabiinille altistuneiden potilaiden kokonaismäärään näissä kliinisissä tutkimuksissa (n = 1 563).
- 7 Tämä haittavaikutus tunnistettiin Eviplera-valmisteeseen (kiinteäannoksen yhdistelmän) markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa, mutta sitä ei havaittu satunnaistetuissa kliinisissä tutkimuksissa Evipleran osalta. Yleisyysluokka pääteltiin tilastollisesta laskelmasta, joka perustui Eviplera-valmisteele tai kaikille sen vaikuttaville aineille satunnaistetuissa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa altistuneiden potilaiden kokonaismäärään (n = 1 261). Ks. kohta 4.8 *Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus*.
- 8 Tämä haittavaikutus tunnistettiin tenofoviiridiproksiiliin markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa, mutta sitä ei havaittu satunnaistetuissa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa tai laajennetun saatavuuden ohjelmassa tenofoviiridisoproksiiliin osalta. Yleisyysluokka pääteltiin tilastollisesta laskelmasta, joka perustui tenofoviiridisoproksiilille satunnaistetuissa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa ja laajennetun saatavuuden ohjelmassa altistuneiden potilaiden kokonaismäärään (n = 7 319).

### Laboratorioarvojen poikkeavuudet

#### *Lipidit*

Potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa, tehdyissä yhdistetyissä faasin III tutkimuksissa C209 ja C215 rilpiviriinihaarassa 96. viikon kohdalla todettu keskimääräinen muutos lähtötasoon verrattuna oli kokonaiskolesterolille (paasto) 5 mg/dl, HDL-kolesterolille (paasto) 4 mg/dl, LDL-kolesterolille (paasto) 1 mg/dl ja triglyseridille (paasto) -7 mg/dl. Virologisen vasteen saavuttaneilla ja ritonaviirilla tehostettua proteaasin estäjää sisältävästä hoidosta Eviplera-hoitoon vaihtaneilla potilailla tehdyssä faasin III tutkimuksessa GS-US-264-0106, 48. viikon kohdalla todettu keskimääräinen muutos lähtötasoon verrattuna oli kokonaiskolesterolille (paasto) -24 mg/dl, HDL-kolesterolille (paasto) -2 mg/dl, LDL-kolesterolille (paasto) -16 mg/dl ja triglyseridille (paasto) -64 mg/dl.

### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

#### *Heikentynyt munuaisten toiminta*

Koska Eviplera voi aiheuttaa munuaisvaurioita, munuaisten toiminnan seuranta suositellaan (ks. kohdat 4.4 ja 4.8 *Turvallisuusprofiilin yhteenveto*). Proksimaalinen tubulopatia korjautui tai lieveni yleensä tenofoviiridisoproksiiliin lopettamisen jälkeen. Joillakin potilailla CrCl:n aleneminen ei kuitenkaan korjautunut kokonaan tenofoviiridisoproksiiliin lopettamisesta huolimatta. Potilailla, joilla on heikentynyt munuaisten toiminnan riski (kuten potilaat, joilla on lähtötasolla munuaisten riskitekijöitä, edennyt HIV-infektio tai potilaat, jotka saavat samanaikaisesti nefrotoksisia lääkevalmisteita), on suurempi puutteellisesti korjautuvan munuaisten toiminnan riski tenofoviiridisoproksiiliin lopettamisesta huolimatta (ks. kohta 4.4).

#### *Maitohappoasidoosi*

Maitohappoasidoositapauksia on raportoitu, kun tenofoviiridisoproksiilia on käytetty yksinään tai yhdessä muiden retroviruslääkkeiden kanssa. Potilailla, joilla on altistavia tekijöitä, kuten dekompensoitunut maksasairaus, tai potilailla, jotka saavat samanaikaisesti lääkkeitä, joiden tiedetään aiheuttavan maitohappoasidoosia, on suurentunut vaikea-asteisen, jopa kuolemaan johtavan, maitohappoasidoosin riski tenofoviiridisoproksiilihoidon aikana.

#### *Metaboliset parametrit*

Paino sekä veren lipidi- ja glukoosiarvot saattavat nousta antiretroviraalisen hoidon aikana (ks. kohta 4.4).

### *Immuunireaktivaatio-oireyhtymä*

Vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-infektoituneilla potilailla voi CART-hoidon aloitus laukaista piilevän opportunisti-infektion. Autoimmuunisairauksia (kuten Basedowin tautia ja autoimmuunihepatiittia) on myös raportoitu. Taudin puhkeamiseen kuluva ajan on raportoitu kuitenkin olevan vaihteleva, ja näitä tapahtumia voi ilmaantua useita kuukausia hoidon aloittamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

### *Osteonekroosi*

Osteonekroositapauksia on esiintynyt erityisesti potilailla, joilla on yleisesti tunnettuja riskitekijöitä, edennyt HIV-infektio tai pitkäaikainen CART-hoito. Tapausten esiintymistiheys on tuntematon (ks. kohta 4.4).

### *Vaikeat ihoreaktiot*

Markkinoilletulon jälkeen Eviplera-valmisteen käytön yhteydessä on raportoitu vaikeita ihoreaktioita, joihin liittyy systeemisiä oireita, mukaan lukien ihottumia, joihin liittyy kuume, rakkuloita, konjunktiviittia, angioedeemaa, kohonneita maksa-arvoja ja/tai eosinofiliaa (ks. kohta 4.4).

### Pediatriset potilaat

Saatavissa olevat turvallisuustiedot ovat riittämättömät alle 18-vuotiaiden lasten osalta. Eviplera-valmistetta ei suositella näille potilaille (ks. kohta 4.2).

Kun emtrisitabiinia (yhtä Eviplera-valmisteen vaikuttavista aineista) annettiin pediatrisille potilaille, havaittiin aikuisilla ilmoitettujen haittavaikutusten lisäksi useammin seuraavia haittavaikutuksia: anemia oli yleistä (9,5 %) ja ihon värimuutokset (hyperpigmentaatio) olivat hyvin yleisiä (31,8 %) pediatrisilla potilailla (ks. kohta 4.8, *Taulukkoyhteenveto Eviplera-valmisteen haittavaikutuksista*).

### Muut erityisryhmät

#### *Iäkkäät*

Eviplera-valmistetta ei ole tutkittu yli 65-vuotiailla potilailla. Iäkkäillä potilailla munuaisten toiminta on suuremmalla todennäköisyydellä heikentynyt. Siitä syystä tulee noudattaa varovaisuutta hoidettaessa iäkkäitä potilaita Eviplera-valmisteella (ks. kohta 4.4).

#### *Potilaat, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta*

Koska tenofoviirisoprosiili saattaa aiheuttaa munuaistoksisuutta, munuaisten toiminnan tarkkaa seuraamista suositellaan kaikilla Eviplera-valmisteella hoidettavilla potilailla, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.2).

#### *Potilaat, joilla on samanaikaisesti HIV/HBV- tai HCV-infektio*

Emtrisitabiinin, rilpiviriinihydrokloridin ja tenofoviirisoprosiilin haittavaikutusprofiili potilailla, joilla oli samanaikaisesti HIV/HBV- tai HIV/HCV-infektio, oli samankaltainen kuin HIV-potilailla ilman ko-infektiota. Tässä potilasryhmässä kuitenkin odotetusti esiintyi kohonneita ASAT- ja ALAT-arvoja useammin kuin HIV-potilailla yleensä.

#### *Hepatiitin paheneminen hoidon lopettamisen jälkeen*

Potilailla, joilla on samanaikaisesti HIV- ja HBV-infektio, on todettu kliinistä ja laboratoriokokeisiin perustuvaa näyttöä hepatiitista hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## 4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksissa voidaan havaita suurentunut Eviplera-valmisteeseen ja sen yksittäisiin vaikuttaviin aineisiin liittyvien haittavaikutusten riski.

Yliannostustapauksessa potilaita on seurattava myrkytysoireiden suhteen (ks. kohta 4.8) ja tarvittaessa heille on aloitettava tavanomainen tukihoido, mukaan lukien potilaan kliinisen tilan tarkkailu sekä elintoimintojen ja EKG:n (QT-väli) seuranta.

Eviplera-valmisteen yliannostukselle ei ole erityistä vastalääkettä. Korkeintaan 30 % emtrisitabiiniannoksesta ja noin 10 % tenofoviiriannoksesta on poistettavissa hemodialyysillä. Emtrisitabiinin tai tenofoviirin poistumisesta peritoneaaldialyysillä ei ole tietoa. Koska rilpiviriini sitoutuu voimakkaasti proteiineihin, dialyysi ei todennäköisesti auta poistamaan vaikuttavaa ainetta merkittävästi. Jatkohoito valitaan kliinisen tarpeen tai mahdollisen kansallisen myrkytystietokeskuksen suositusten mukaan.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset viruslääkkeet; HIV-infektion hoitoon tarkoitetut viruslääkkeiden yhdistelmävalmisteet. ATC-koodi: J05AR08.

#### Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Emtrisitabiini on sytidiinin nukleosidianalogi. Tenofoviiridisoproksiili muuntuu *in vivo* tenofoviiriksi, joka on adenosinimonofosfaatin nukleosidimonofosfaatti(nukleotidi)-analogi. Sekä emtrisitabiini että tenofoviiri tehoavat spesifisesti HIV-1:een, HIV-2:een ja HBV:hen.

Rilpiviriini on HIV-1:n diaryylipirimidinen NNRTI-estäjä. Rilpiviriinin toiminta välittyy HIV-1:n käänteiskopioijaentsyymien (RT) ei-kilpailevan eston kautta.

Solun entsyymit fosforyloivat emtrisitabiinin emtrisitabiinitrifosfaatiksi ja tenofoviirin tenofoviiridifosfaatiksi. *In vitro* -tutkimuksissa sekä emtrisitabiinin että tenofoviirin on todettu fosforyloituvan täysin niiden ollessa samanaikaisesti soluissa. Emtrisitabiinitrifosfaatti ja tenofoviiridifosfaatti estävät kilpailevasti HIV-1:n RT-entsyymien, jonka seurauksena DNA-ketju päättyy.

Sekä emtrisitabiinitrifosfaatti että tenofoviiridifosfaatti ovat nisäkkäiden DNA-polymeraasien heikkoja estäjiä eikä mitokondriotoksisuutta ole todettu *in vitro* eikä *in vivo*. Rilpiviriini ei estä ihmisolujen DNA-polymeraaseja  $\alpha$ ,  $\beta$  eikä mitokondrioiden DNA-polymeraasia  $\gamma$ .

#### Antiviraalinen aktiivisuus *in vitro*

Emtrisitabiinin, rilpiviriinin ja tenofoviirin kolmoisyhdistelmä osoitti synergististä antiviraalista aktiivisuutta soluviljelyssä.

Emtrisitabiinin antiviraalinen aktiivisuus HIV-1:n laboratorio- ja kliinisiin isolaatteihin arvioitiin lymfoblastoidisolulinjoissa, MAGI-CCR5-solulinjassa ja ääreisveren mononukleaarisisissa soluissa. Emtrisitabiinin 50 % tehoavan pitoisuuden ( $EC_{50}$ ) arvot vaihtelivat välillä 0,0013–0,64  $\mu$ M.

Emtrisitabiinilla todettiin olevan antiviraalista aktiivisuutta soluviljelyssä HIV-1:n alatyyppeihin A, B, C, D, E, F ja G ( $EC_{50}$ -arvot vaihtelivat välillä 0,007–0,075  $\mu$ M), ja sillä ilmeni kantakohtaista aktiivisuutta HIV-2:een ( $EC_{50}$ -arvot vaihtelivat välillä 0,007–1,5  $\mu$ M).

Vaikutuksia, jotka vaihtelivat additiivisista synergistisiin, todettiin emtrisitabiinilla ja NRTI-estäjillä (abakaviiri, didanosini, lamivudiini, stavudiini, tenofoviiri ja tsidovudiini), NNRTI-estäjillä (delavirdiini, efavirentsi, nevirapiini ja rilpiviriini) ja PI-lääkkeillä (amprenaviiri, nelfinaviiri, ritonaviiri, sakinaviiri) suoritetuissa yhdistelmä tutkimuksissa.

Rilpiviriini osoitti aktiivisuutta villin tyypin HIV-1:n laboratorioskantoihin akuutisti infektoiduneessa T-solulinjassa HIV-1/IIIB:n keskimääräisen EC<sub>50</sub>-arvon ollessa 0,73 nM (0,27 ng/ml). Vaikka rilpiviriini osoitti vähäistä *in vitro* -aktiivisuutta HIV-2: lle EC<sub>50</sub>-arvojen vaihdella välillä 2 510–10 830 nM (920–3 970 ng/ml), HIV-2-infektion hoitoa rilpiviriinihydrokloridilla ei suositella kliinisten tietojen puuttuessa.

Rilpiviriini osoitti antiviraalista aktiivisuutta myös HVI-1:n M-ryhmän (alatyypit A, B, C, D, F, G, H) monille primaari isolaateille EC<sub>50</sub>-arvojen vaihdella välillä 0,07–1,01 nM (0,03–0,37 ng/ml) ja ryhmän O primaari isolaateille EC<sub>50</sub>-arvojen vaihdella välillä 2,88–8,45 nM (1,06–3,10 ng/ml).

Tenofoviirin antiviraalinen aktiivisuus HIV-1:n laboratorio- ja kliinisiin isolaatteihin arvioitiin lymfoblastoidisolulinjoissa, primaareissa monosyytti-/makrofagisoluuissa ja ääreisveren lymfosyyteissä. Tenofoviirin EC<sub>50</sub>-arvot vaihtelivat välillä 0,04–8,5 µM.

Tenofoviiri osoitti antiviraalista aktiivisuutta soluviljelyssä HIV-1:n alatyyppeihin A, B, C, D, E, F, G ja O (EC<sub>50</sub>-arvot vaihtelivat välillä 0,5–2,2 µM) ja kantakohtaista aktiivisuutta HIV-2: een (EC<sub>50</sub>-arvot vaihtelivat välillä 1,6–5,5 µM).

Vaikutuksia, jotka vaihtelivat additiivisista synergistisiin, todettiin tenofoviirilla ja NRTI-lääkkeillä (abakaviiri, didanosini, emtrisitabiini, lamivudiini, stavudiini ja tsidovudiini), NNRTI-lääkkeillä (delavirdiini, efavirentsi, nevirapiini ja rilpiviriini) ja PI-lääkkeillä (amprenaviiri, indinaviiri, nelfinaviiri, ritonaviiri, sakinaviiri) suoritetuissa yhdistelmä tutkimuksissa.

### Resistenssi

Huomioiden kaikki käytävissä olevat *in vitro* -tiedot ja tiedot potilaista, jotka eivät aiemmin olleet saaneet hoitoa, seuraavat resistenssiin liittyvät mutaatiot HIV-1:n RT-entsyymissä saattavat lähtötasolla esiintyessään vaikuttaa Eviplera-valmisteen aktiivisuuteen: K65R, K70E, K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138Q, E138R, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, M184I, M184V, Y188L, H221Y, F227C, M230I, M230L sekä L100I:n ja K103N:n yhdistelmä.

Muiden kuin edellä mainittujen NNRTI-mutaatioiden negatiivista vaikutusta ei voida sulkea pois, sillä tätä ei ole tutkittu *in vivo* riittävän suurella määrällä potilaita (esim. mutaatiot K103N tai L100I yksittäisinä mutaatioina).

Kuten muiden antiretroviraalisten lääkevalmisteiden kohdalla, resistenssitestaus ja/tai aiemmat resistenssitiedot on huomioitava Eviplera-hoidon käytössä (ks. kohta 4.4).

### *Soluviljelyssä*

Resistenssiä emtrisitabiinille tai tenofoviirille on todettu *in vitro* ja joillakin HIV-1 tartunnan saaneilla potilailla seurauksena emtrisitabiinin aiheuttamasta M184V- tai M184I-substituutiosta RT-entsyymissä tai tenofoviirin aiheuttamasta K65R-substituutiosta RT-entsyymissä. Lisäksi K70E-substituutio HIV-1:n RT-entsyymissä valikoituu tenofoviirilla ja se aiheuttaa matala-asteisen alentuneen herkkyuden abakaviirille, emtrisitabiinille, tenofoviirille ja lamivudiinille. Mitään muita reittejä emtrisitabiinin tai tenofoviirin resistenssin kehittymiselle ei ole tunnistettu. Emtrisitabiinille resistentit virukset, joissa oli M184V/I-mutaatio, olivat ristiresistenttejä lamivudiinille, mutta ne säilyttivät herkkyytensä didanosiinille, stavudiinille, tenofoviirille, tsalsitabiinille ja tsidovudiinille. K65R mutaatio voidaan valikoida myös abakaviirilla tai didanosiinilla ja se aiheuttaa alentuneen herkkyuden näille lääkaineille sekä lamivudiinille, emtrisitabiinille ja tenofoviirille.

Tenofoviiridisoprosiilia tulee välttää potilailla, joilla on HIV-1, johon liittyy K65R-mutaatio. HIV-1:n K65R-, M184V- ja K65R+M184V-mutaatiot säilyttävät täysin herkkyytensä rilpiviriinille.

Rilpiviriinille resistentit kannat valittiin soluviljelyssä alkaen eri alkuperää olevista villin tyypin HIV-1: stä ja alatyypeistä sekä NNRTI-estäjille resistentistä HIV-1: stä. Useimmin todetut resistenssiin liittyvät mutaatiot olivat L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C ja M230I.

*HIV-1-tartunnan saaneilla potilailla, jotka eivät aiemmin olleet saaneet hoitoa*

Resistenssianalyyseissä käytettiin laajempaa virologisen epäonnistumisen määritelmää kuin ensisijaisessa tehoanalyyseissä. Rilpiviriinilla ja emtrisitabiinilla/tenofoviiridisoproksiililla hoidetuilla potilailla tehdyssä kumulatiivisessa viikon 96 yhdistetyssä resistenssianalyyseissä havaittiin rilpiviriinihaaran potilailla suurempi virologisen epäonnistumisen riski tutkimusten 48 ensimmäisen viikon aikana (11,5 % rilpiviriinihaarassa ja 4,2 % efavirentsihaarassa), kun taas viikkojen 48–96 analyyseissä virologisten epäonnistumisten määrä oli alhainen ja molemmissa tutkimushaaroissa samanlainen (rilpiviriinihaarassa 15 potilasta tai 2,7 % ja efavirentsihaarassa 14 potilasta tai 2,6 %). Näistä virologisista epäonnistumisista 5/15 (rilpiviriini) ja 5/14 (efavirentsi) oli potilailla, joiden lähtötason virustaakka oli  $\leq 100\ 000$  kopiota/ml.

Viikon 96 yhdistetyssä resistenssianalyyseissä potilaista, jotka saivat emtrisitabiinia/tenofoviiridisoproksiilia ja rilpiviriinihydrokloridia faasin III kliinisissä tutkimuksissa C209 ja C215, virologinen epäonnistuminen todettiin 78 potilaalla, joista 71: stä on saatavana genotyypistä resistenssiä koskevat tiedot. Tässä analyyseissä näissä potilaissa useimmiten kehittyneet NNRTI-resistenssiin liittyvät mutaatiot olivat V90I, K101E, E138K/Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y ja F227C. Kaikkein yleisimmät mutaatiot olivat samat viikkojen 48 ja 96 analyyseissä. Mutaatioiden V90I ja V189I ilmeneminen lähtötasolla ei kuitenkaan tutkimuksissa vaikuttanut vasteeseen. E138K-substituutio esiintyi useimmin rilpiviriinihoidon aikana, yleisesti yhdistyneenä M184I-substituutioon. 52 %:lla niistä rilpiviriinihaaran potilaista, joilla ilmeni virologinen epäonnistuminen, kehittyi samanaikaisesti NNRTI- ja NRTI-mutaatiot. Kolmella tai useammalla potilaalla kehittyneet mutaatiot, jotka liittyivät resistenssiin NRTI-estäjille hoitajakson aikana, olivat K65R, K70E, M184V/I ja K219E.

96 viikon aikana niillä rilpiviriinihaaran potilailla, joiden lähtötason virustaakka oli  $\leq 100\ 000$  kopiota/ml, ilmeni harvemmin resistenssiin liittyviä substituutioita ja/tai fenotyypistä resistenssiä rilpiviriinille (7/288) kuin potilailla, joiden lähtötason virustaakka oli  $> 100\ 000$  kopiota/ml (30/262). Resistenssin rilpiviriinille kehittäneistä potilaista 4/7 potilaalla, joiden lähtötason virustaakka oli  $\leq 100\ 000$  kopiota/ml, ja 28/30 potilaalla, joiden lähtötason virustaakka oli  $> 100\ 000$  kopiota/ml, oli ristiresistenssi muille NNRTI-estäjille.

*HIV-1-tartunnan saaneilla potilailla, joilla oli saavutettu virologinen vaste*

*Tutkimus GS-US-264-0106*

469 Eviplera-valmisteella hoidetusta potilaasta [317 potilasta, jotka vaihtoivat Eviplera-hoitoon lähtötasolla (Eviplera-haara) ja 152 potilasta, jotka vaihtoivat viikolla 24 (viivästyneen vaihdon haara; *Delayed Switch arm*)] kaikkiaan 7 potilaalta tutkittiin resistenssin kehittyminen ja kaikkien genotyypiset ja fenotyypiset tiedot olivat käytettävissä. 24 viikon aikana kahdelle lähtötasolla Eviplera-hoitoon vaihtaneelle potilaalle (2 potilaalle 317: sta, 0,6 %) ja yhdelle potilaalle, joka jatkoi ritonaviriinilla tehostettuun proteaasin estäjään perustuvaa hoitoaan [lähtötason hoidossa pysytelleiden (SBR; *Stayed on Baseline Regimen*) haara] (1 potilaalle 159: sta, 0,6 %) kehittyi genotyypinen ja/tai fenotyypinen resistenssi tutkimuslääkkeille. Viikon 24 jälkeen vielä kahden muun Eviplera-haaran potilaan HIV-1: lle kehittyi resistenssi viikolle 48 mennessä (yhteensä 4 potilaalle 469: stä, 0,9 %). Kolmella muulla Eviplera-hoitoa saaneella potilaalla ei kehittynyt resistenssiä.

Yleisimmät Eviplera-valmisteella hoidetuilla potilailla kehittyneet resistenssimutaatiot olivat M184V/I ja E138K RT-entsyymissä. Kaikki potilaat pysyivät herkkinä tenofoviirille. Niistä Eviplera-valmisteella hoidetuista 24 potilaasta, joiden HIV-1:ssä oli lähtötasolla entuudestaan NNRTI-lääkkeisiin liittyvä K103N-substituutio, 17 potilaalla 18:sta Eviplera-haarassa ja 5 potilaalla 6:sta SBR-haarassa virologinen vaste säilyi sen jälkeen, kun he olivat vaihtaneet Eviplera-hoitoon 48 hoitoviikon ja vastaavasti 24 hoitoviikon ajaksi. Yhdellä potilaalla, jolla oli entuudestaan K103N lähtötasolla, ilmeni viikolle 48 mennessä virologinen epäonnistuminen, johon liittyi lisäresistenssin kehittyminen.

### *Tutkimus GS-US-264-0111*

Efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviirisoprosiilihoidosta Eviplera-hoitoon vaihtaneiden potilaiden joukossa ei kehittynyt resistenssiä 48 viikon aikana niillä 2 potilaalla, joilla havaittiin virologinen epäonnistuminen (0 potilasta 49:stä).

### Ristiresistenssi

Rilpiviriinille resistenttien HIV-1-varianttien ja emtrisitabiinin tai tenofoviirin välillä tai emtrisitabiinille tai tenofoviirille resistenttien varianttien ja rilpiviriinin välillä ei ole todettu merkittävää ristiresistenssiä.

### *Soluviljelyssä*

#### *Emtrisitabiini*

Emtrisitabiinille resistentit virukset, joissa oli M184V/I-substituutio, olivat ristiresistenttejä lamivudiinille, mutta säilyttivät herkkyytensä didanosiinille, stavudiinille, tenofoviirille ja tsidovudiinille.

Virukset, joiden ilmentämät substituutiot aiheuttivat alentuneen herkkyyden stavudiinille ja tsidovudiinille (tymidiinianalogiin liittyville mutaatioille (*Thymidine-analogue Associated Mutations, TAMs*), esim. M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, K219Q/E) tai didanosiinille (L74V), säilyttivät herkkyytensä emtrisitabiinille. HIV-1, joka sisälsi K103N-substituution tai muita substituutioita liittyen resistenssiin rilpiviriinille ja muille NNRTI-estäjille, oli herkkä emtrisitabiinille.

#### *Rilpiviriinihydrokloridi*

67: ssä rekombinantin laboratorioskannan sarjassa, jossa oli yksi resistenssiin liittyvä mutaatio käänteiskopioijaentsyymien paikoissa liittyen NNRTI-estäjiin, mukaan lukien yleisimmät K103N ja Y181C, rilpiviriinilla todettiin antiviraalista aktiivisuutta näistä 64 kantaa kohtaan (96 %). Yksittäiset resistenssiin liittyvät mutaatiot, joihin liittyi herkkyyden menetys rilpiviriinille, olivat: K101P ja Y181V/I. K103N-substituutio yksin ei heikentänyt herkkyyttä rilpiviriinille, mutta K103N- ja L100I-substituutioiden yhdistelmä aiheutti 7-kertaisesti heikentyneen herkkyyden rilpiviriinille. Toisessa tutkimuksessa Y188L-substituution seurauksena oli kliinisten isolaattien osalta 9-kertaisesti ja kohdennettujen mutaatioiden osalta 6-kertaisesti heikentynyt herkkyys rilpiviriinille.

#### *Tenofoviirisoprosiili*

K65R- ja myös K70E-substituution seurauksena on heikentynyt herkkyys abakaviirille, didanosiinille, lamivudiinille, emtrisitabiinille ja tenofoviirille, mutta herkkyyden säilyminen tsidovudiinille.

Potilaiden, joiden HIV-1 ilmensi vähintään kolme TAM-mutaatiota, joissa oli joko M41L- tai L210W-RT-substituutio, vaste tenofoviirisoprosiilille oli heikentynyt.

Virologinen vaste tenofoviirisoprosiilille ei heikentynyt potilailla, joilla oli abakaviiri-/emtrisitabiini-/lamivudiiniresistenssiin liittyvää M184V-substituutiota ilmentävä HIV-1.

HIV-1: t, johon kuului K103N:ään, Y181C:hen tai rilpiviriiniin liittyviä substituutioita ja resistenssi NNRTI-estäjille, olivat herkkiä tenofoviirille.

#### *Potilaat, jotka eivät aiemmin olleet saaneet hoitoa*

Resistenssitulokset, mukaan lukien ristiresistenssi muille NNRTI-estäjille, niiden potilaiden osalta, jotka saivat faasin III tutkimuksissa (tutkimusten C209 ja C215 yhdistetyt tiedot) rilpiviriinihydrokloridia ja emtrisitabiinia/tenofoviirisoprosiilia ja joilla ilmeni virologinen epäonnistuminen, on esitetty taulukossa 3 alla.

**Taulukko 3: Fenotyyppisen resistenssin ja ristiresistenssin tulokset tutkimuksista C209 ja C215 (yhdistetyt tiedot) potilailla, jotka saivat rilpiviriinihydrokloridia ja emtrisitabiinia/tenofoviiridisoproksiilia viikolla 96 (perustuen resistenssianalyysiin)**

	Potilailla, joilla on fenotyyppiset tiedot (n = 66)	Potilailla, joiden lähtötason virustaakka ≤ 100 000 kopiota/ml (n = 22)	Potilailla, joiden lähtötason virustaakka > 100 000 kopiota/ml (n = 44)
Resistenssi rilpiviriinille <sup>1</sup>	31/66	4/22	27/44
Ristiresistenssi <sup>2</sup>			
etraviriinille	28/31	3/4	25/27
efavirentsille	27/31	3/4	24/27
nevirapiinille	13/31	1/4	12/27
Resistenssi emtrisitabiinille/lamivudiinille (M184I/V)	40/66	9/22	31/44
Resistenssi tenofoviirille (K65R)	2/66	0/22	2/44

1 Fenotyyppinen resistenssi rilpiviriinille (> 3,7 kertaa korkeampi muutos kontrolliryhmään verrattuna).

2 Fenotyyppinen resistenssi (Antivirogram).

#### *HIV-1-tartunnan saaneilla potilailla, joilla oli saavutettu virologinen vaste*

Tutkimuksessa GS-US-264-0106 neljällä potilaalla niistä 469 potilaasta, jotka vaihtoivat ritonaviriilla tehostettuun proteaasin estäjään perustuvasta hoidosta Eviplera-hoitoon, oli HIV-1, johon liittyi alentunut herkkyys ainakin yhdelle Eviplera-valmisteen vaikuttavalle aineelle 48 viikon aikana.

*De novo* -resistenssi emtrisitabiinille/lamivudiinille havaittiin 4 tapauksessa, ja myös rilpiviriinille 2 tapauksessa, johon liittyi siitä aiheutuva ristiresistenssi efavirentsille (2/2), nevirapiinille (2/2) ja etraviriinille (1/2).

#### Vaikutukset elektrokardiogrammiin

Suosittelun rilpiviriinihydrokloridiannoksen 25 mg kerran päivässä vaikutusta QTcF-väliin arvioitiin satunnaistetussa, lumelääke- ja aktiivisesti (moksifloksasiini 400 mg kerran päivässä) kontrolloidussa vaihtovuoroisessa tutkimuksessa 60 terveellä aikuisella tutkimuksen käsittäessä 13 mittausta 24 tunnin kuluessa vakaassa tilassa. Suositeltuun rilpiviriinihydrokloridiannokseen 25 mg kerran päivässä ei liity kliinisesti merkittävää vaikutusta QTc-aikaan.

Kun rilpiviriinihydrokloridin supratherapeuttisia annoksia 75 mg kerran päivässä ja 300 mg kerran päivässä tutkittiin terveillä aikuisilla, suurimmat keskimääräiseen aikaan sovitettujen (95 % yläluottamusrajaan sidottu) QTcF-välin muutokset lumelääkkeeseen verrattuna lähtötasokorjauksen jälkeen olivat 10,7 (15,3) ja 23,3 (28,4) ms. Kun rilpiviriinihydrokloridia annettiin vakaassa tilassa 75 mg kerran päivässä ja 300 mg kerran päivässä, C<sub>max</sub>-arvon mediaani oli noin 2,6 ja 6,7 kertaa korkeampi kuin vakaan tason C<sub>max</sub>-arvon mediaani suositellun rilpiviriinihydrokloridiannoksen 25 mg kerran päivässä jälkeen.

#### Kliininen kokemus

##### *HIV-1-tartunnan saaneet potilaat, jotka eivät aiemmin olleet saaneet hoitoa*

Eviplera-valmisteen teho perustuu kahden satunnaistetun, kaksoissokkoutetun, kontrolloidun tutkimuksen C209 ja C215 tietojen analyysiin 96 viikon ajalta. Tutkimukseen osallistui HIV-1-tartunnan saaneita potilaita (n = 1 368), jotka eivät aiemmin olleet saaneet antiretroviraalisia lääkkeitä ja joilla plasman HIV-1 RNA ≥ 5 000 kopiota/ml ja joilta seulottiin herkkyys N(t)RTI -estäjille sekä erityisten NNRTI-resistenssiin liittyvien mutaatioiden puuttuminen. Tutkimusasetelmat olivat identtiset taustahoitoa lukuun ottamatta. Potilaat satunnaistettiin 1:1-suhteessa saamaan joko rilpiviriinihydrokloridia 25 mg (n = 686) kerran päivässä tai efavirentsiä 600 mg (n = 682) kerran päivässä taustahoidon lisäksi. Tutkimuksen C209 (n = 690) taustahoito oli emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili. Tutkimuksessa C215 (n = 678) taustahoito koostui kahdesta tutkijan valitsemasta N(t)RTI-estäjästä: emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili (60 %, n = 406) tai lamivudiini/tsidovudiini (30 %, n = 204) tai abakaviiri plus lamivudiini (10 %, n = 68).

Tutkimusten C209 ja C215 yhdistetyssä analyysissä demografiset ja lähtötason tiedot emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili-taustahoitoa saaneista potilaista tasapainotettiin rilpiviriini- ja efavirentsihaaraan. Valitut demografiset ja lähtötason sairaustiedot esitetään taulukossa 4. Mediaani plasman HIV-1 RNA oli 5,0 log<sub>10</sub> kopiota/ml rilpiviriinihaaraan satunnaistetussa ryhmässä ja 5,0 log<sub>10</sub> kopiota/ml efavirentsihaaraan satunnaistetussa ryhmässä ja mediaani CD4+-arvo oli 247 x 10<sup>6</sup> solua/l rilpiviriinihaaraan satunnaistetussa ryhmässä ja 261 x 10<sup>6</sup> solua/l efavirentsihaaraan satunnaistetussa ryhmässä.

**Taulukko 4: Tutkimusten C209 ja C215 viikon 96 demografiset tiedot ja lähtötason ominaisuudet HIV-1-infektoituneista aikuispotilaista, jotka eivät olleet saaneet antiretroviraalista hoitoa aiemmin (yhdistetyt tiedot potilaista, jotka saivat rilpiviriinihydrokloridia tai efavirentsiä yhdessä emtrisitabiinin/ tenofoviiridisoproksiilin kanssa)**

	<b>Rilpiviriini + emtrisitabiini/tenofoviiri- disoproksiili n = 550</b>	<b>Efavirentsi + emtrisitabiini/tenofoviiri- disoproksiili n = 546</b>
<b>Demografiset ominaisuudet</b>		
Mediaani-ikä (vaihteluväli), vuotta	36,0 (18–78)	36,0 (19–69)
Sukupuoli		
Mies	78 %	79 %
Nainen	22 %	21 %
Syntyperä		
Valkoinen	64 %	61 %
Musta/afrikkalais- amerikkalainen	25 %	23 %
Aasialainen	10 %	13 %
Muu	1 %	1 %
Ei saa kysyä paikallisten määräysten vuoksi	1 %	1 %
<b>Lähtötason sairauden ominaisuudet</b>		
Mediaani lähtötason plasma HIV-1 RNA (vaihteluväli) log <sub>10</sub> kopiota/ml	5,0 (2–7)	5,0 (3–7)
Mediaani lähtötason CD4+ -solumäärä (vaihteluväli), × 10 <sup>6</sup> solua/l	247 (1–888)	261 (1–857)
Niiden potilaiden prosenttimäärä, joilla on HBV/HCV-infektio	7,7 %	8,1 %

Aliryhmäanalyysi virologisesta vasteesta (< 50 HIV-1 RNA -kopiota/ml) 48. ja 96. viikolla ja virologinen epäonnistuminen lähtötason virustaakan mukaan (yhdistetyt tiedot kahdesta faasin III kliinisestä tutkimuksesta, C209 ja C215, potilailla, jotka saivat taustahoitona emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilia) on esitetty taulukossa 5. Viikon 96 vastemäärä (vahvistettu havaitsematon virustaakka < 50 HIV-1 RNA -kopiota/ml) rilpiviriini- ja efavirentsihaaroissa olivat verrattavissa. Virologisten epäonnistumisten määrä oli viikolla 96 rilpiviriinihaarassa suurempi kuin efavirentsihaarassa, mutta on huomattava, että suurin osa virologisista epäonnistumisista tapahtui hoidon ensimmäisten 48 viikon aikana. Viikolla 96 haittavaikutuksiin perustuvia hoidon lopettamisia oli efavirentsihaarassa enemmän kuin rilpiviriinihaarassa.



**Taulukko 5: Tutkimusten C209 ja C215 satunnaistetun hoidon virologiset tulokset viikolta 48 (ensisijainen) ja viikolta 96 (yhdistetyt tiedot potilaista, jotka saivat rilpiviriinihydrokloridia tai efavirentsiä yhdessä emtrisitabiinin/tenofoviirisoproksiilin kanssa)**

	<b>Rilpiviriini + emtrisitabiini/tenofoviirisoproksiili n = 550</b>	<b>Efavirentsi + emtrisitabiini/tenofoviirisoproksiili n = 546</b>	<b>Rilpiviriini + emtrisitabiini/tenofoviirisoproksiili n = 550</b>	<b>Efavirentsi + emtrisitabiini/tenofoviirisoproksiili n = 546</b>
	<b>Viikko 48</b>		<b>Viikko 96</b>	
<b>Yleinen vaste (HIV-1 RNA &lt; 50 kopiota/ml (TLOVR<sup>a</sup>))<sup>b</sup></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)
<b>Lähtötason virustaakan mukaan (kopiota/ml)</b>				
≤ 100 000	<b>89,6 % (258/288) (86,1; 93,1)</b>	<b>84,8 % (217/256) (80,4; 89,2)</b>	<b>83,7 % (241/288)</b>	<b>80,8 % (206/255)</b>
> 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)
<b>Lähtötason CD4+-solumäärän mukaan (x 10<sup>6</sup> solua/l)</b>				
< 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)
<b>Ei vastetta</b>				
Virologinen epäonnistuminen (kaikki potilaat)	9,5 % (52/550)	4,2 % (23/546)	11,5 % (63/550) <sup>c</sup>	5,1 % (28/546) <sup>d</sup>
<b>Lähtötason virustaakan mukaan (kopiota/ml)</b>				
≤ 100 000	<b>4,2 % (12/288)</b>	<b>2,3 % (6/256)</b>	<b>5,9 % (17/288)</b>	<b>2,4 % (6/255)</b>
> 100 000	15,3 % (40/262)	5,9 % (17/290)	17,6 % (46/262)	7,6 % (22/291)
Kuolema	0	0,2 % (1/546)	0	0,7 % (4/546)
Keskeytetty haittavaikutuksen takia	2,2 % (12/550)	7,1 % (39/546)	3,6 % (20/550)	8,1 % (44/546)
Keskeytetty muun kuin haittavaikutuksen takia <sup>e</sup>	4,9 % (27/550)	6,0 % (33/546)	8 % (44/550)	8,8 % (48/546)

n = potilaiden kokonaismäärä hoitoryhmässä.

a ITT TLOVR = Satunnaistamisaika suhteessa virologisen vasteen häviämiseen.

b Vastemäärän ero on 1 % (95 %:n luottamusväli -3–6 %) käyttäen normaalia approksimointia.

c Viikon 48 (ensisijainen analyysi) ja viikon 96 välillä ilmeni 17 uutta virologista epäonnistumista (6 potilasta, joiden lähtötason virustaakka oli ≤ 100.000 kopiota/ml ja 11 potilasta, joiden lähtötason virustaakka oli > 100.000 kopiota/ml). Viikon 48 ensisijaisessa analyysissä tapahtui myös uudelleenluokituksia, joista yleisin oli uudelleenluokitus virologisesta epäonnistumisesta hoidon lopettamiseen muun syyn kuin haittavaikutuksen vuoksi.

d Viikon 48 (ensisijainen analyysi) ja viikon 96 välillä ilmeni 10 uutta virologista epäonnistumista (3 potilasta, joiden lähtötason virustaakka oli ≤ 100.000 kopiota/ml ja 7 potilasta, joiden lähtötason virustaakka oli > 100.000 kopiota/ml). Viikon 48 ensisijaisessa analyysissä tapahtui myös uudelleenluokituksia, joista yleisin oli uudelleenluokitus virologisesta epäonnistumisesta hoidon lopettamiseen muun syyn kuin haittavaikutuksen vuoksi.

e Esim. seurannan katkeaminen, ohjeiden noudattamattomuus, suostumuksen peruutus.

Emtrisitabiinin/tenofoviiridisoproksiilin + rilpiviriinihydrokloridin on osoitettu olevan yhtä hyvä HIV-1 RNA:n<50 kopion/ml saavuttamisessa kuin emtrisitabiinin/tenofoviiridisoproksiilin + efavirentsin.

Viikolla 96 CD4+-solumäärien muutosten keskiarvot lähtötasosta olivat +226 x 10<sup>6</sup> solua/l rilpiviriinihoitoryhmässä ja +222 x 10<sup>6</sup> solua/l efavirentsihoitoryhmässä potilailla, jotka saivat taustahoitona emtrisitabiinia/tenofoviiridisoproksiilia.

Viikolla 96 ei ollut yhtään uutta ristiresistenssikuviota verrattuna viikkoon 48. Resistenssitulokset potilaille, joilla oli tutkimussuunnitelmassa määritetty virologinen epäonnistuminen ja fenotyypinen resistenssi viikolla 96, on esitetty taulukossa 6:

**Taulukko 6: Fenotyypiset resistenssitulokset tutkimuksista C209 ja C215 (yhdistetyt tiedot potilaista, jotka saivat rilpiviriinihydrokloridia tai efavirentsiä yhdessä emtrisitabiinin/tenofoviiridisoproksiilin kanssa) viikolla 96 (perustuen resistenssianalyysiin)**

	<b>Rilpiviriini + emtrisitabiini/tenofoviiri- disoproksiili n = 550</b>	<b>Efavirentsi + emtrisitabiini/tenofoviiri- disoproksiili n = 546</b>
Resistenssi emtrisitabiinille/lamivudiinille	7,3 % (40/550)	0,9 % (5/546)
Resistenssi rilpiviriinille	5,6 % (31/550)	0
Resistenssi efavirentsille	5,1 % (28/550)	2,2 % (12/546)

Potilailla, joilla Eviplera-hoito epäonnistui ja joilla kehittyi resistenssi Eviplera-valmisteelle, havaittiin yleisesti ristiresistenssi muille hyväksytyille NNRTI-lääkkeille (etraviriini, efavirentsi, nevirapiini).

*HIV-1-tartunnan saaneet potilaat, joilla oli saavutettu virologinen vaste  
Tutkimus GS-US-264-0106*

Eviplera STR -hoitoon vaihtamisen tehoa ja turvallisuutta hoidosta, jossa käytettiin ritonaviirilla tehostettua proteaasin estäjää yhdessä kahden NRTI-lääkkeen kanssa, arvioitiin satunnaistetussa avoimessa tutkimuksessa HIV-1-tartunnan saaneilla aikuispotilailla, joilla oli saavutettu virologinen vaste. Edellytyksenä oli, että potilailla oli meneillään ensimmäinen tai toinen antiretroviraalinen hoito, heillä ei ollut aiempia virologisia epäonnistumisia, heillä ei ollut tähänhetkistä eikä aiemmin todettua resistenssiä millekään Eviplera-valmisteen kolmesta vaikuttavasta aineesta ja heillä oli pysynyt vakaa vaste (HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml) ainakin 6 kuukauden ajan ennen seulontaa. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 2:1 joko vaihtamaan Eviplera-hoitoon lähtötasolla (Eviplera-haara, n = 317) tai jatkamaan lähtötasolla käyttämäänsä antiretroviraalista hoitoa 24 viikon ajan (SBR-haara, n = 159) ennen kuin he vaihtoivat Eviplera-hoitoon toisen 24 viikon jakson ajaksi (viivästyneen vaihdon haara, n = 152). Potilaiden keski-ikä oli 42 vuotta (vaihteluväli 19–73), 88 % oli miehiä, 77 % oli valkoisia, 17 % oli mustia ja 17 % oli latinalaisamerikkalaista syntyperää. Lähtötason CD4-solumäärän keskiarvo oli 584 x 10<sup>6</sup> solua/l (vaihteluväli 42–1 484). Satunnaistaminen oli stratifioitu lähtötason hoidossa käytetyn tenofoviiridisoproksiilin ja/tai lopinaviirin/ritonaviirin mukaan.

Hoidon tulokset 24 viikon aikana esitetään taulukossa 7.

**Taulukko 7: Tutkimuksen GS-US-264-0106 satunnaistetun hoidon tulokset viikolla 24<sup>a</sup>**

	<b>Eviplera-haara n = 317</b>	<b>Lähtötason hoidossa pysytelleiden (SBR) haara n = 159</b>
<b>Virologinen onnistuminen 24 viikon hoidon jälkeen<sup>b</sup></b> HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml	94 % (297/317)	90 % (143/159)
<b>Virologinen epäonnistuminen<sup>c</sup></b>	1 % (3/317)	5 % (8/159)
<b>Ei virologisia tietoja viikon 24 ikkunassa</b>		
Lopetti tutkimuslääkkeen käytön haittavaikutuksen tai kuoleman vuoksi <sup>d</sup>	2 % (6/317)	0 %
Lopetti tutkimuslääkkeen käytön muista syistä ja viimeinen käytettävissä ollut HIV-1 RNA -arvo oli < 50 kopiota/ml <sup>e</sup>	3 % (11/317)	3 % (5/159)
Tietoja puuttui ikkunan ajalta mutta käytti tutkimuslääkettä	0 %	2 % (3/159)
CD4+-määrän mediaani nousu lähtötasosta (x 10 <sup>6</sup> solua/l)	+10	+22

a Viikon 24 ikkuna sisältää päivien 127 ja 210 välisen ajan (ko. päivät mukaan luettuna).

b Snapshot-analyysi.

c Sisältää potilaat, joilla oli HIV-1 RNA  $\geq$  50 kopiota/ml viikon 24 ikkunassa; potilaat, jotka keskeyttivät hoidon varhain tehon puutteen tai heikkenemisen vuoksi; potilaat, jotka keskeyttivät tutkimukseen osallistumisen muista syistä kuin haittavaikutuksen tai kuoleman takia ja joiden virusarvo lopettamishetkellä oli  $\geq$  50 kopiota/ml.

d Sisältää potilaat, jotka keskeyttivät tutkimukseen osallistumisen haittavaikutuksen tai kuoleman vuoksi milloin tahansa alkaen päivästä 1 viikon 24 ikkunan loppuun asti, jos tästä ei aiheutunut virologisia tietoja hoidosta tietyn ikkunan aikana.

e Sisältää potilaat, jotka keskeyttivät tutkimukseen osallistumisen muiden syiden kuin haittavaikutuksen, kuoleman tai tehon puutteen tai heikkenemisen vuoksi, esim. suostumuksen peruutus, seurannan katkeaminen jne.

Vaihtaminen Eviplera-hoitoon oli yhtä hyvä virustaakan HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml säilyttämisessä verrattuna potilaisiin, jotka pysyivät ryhmässä, jossa käytettiin ritonaviirilla tehostettua proteaasin estäjää yhdessä kahden NRTI-lääkkeen kanssa [hoitojen välinen ero (95 % CI): + 3,8 % (-1,6 %; 9,1 %)].

SBR-haaran potilaista, jotka jatkoivat lähtötason hoitoaan 24 viikon ajan ja sitten vaihtoivat Eviplera-hoitoon, 92 %:lla (140/152) HIV-1 RNA oli < 50 kopiota/ml 24 viikon Eviplera-hoidon jälkeen, mikä oli yhdenmukainen Eviplera-hoitoon lähtötasossa vaihtaneiden potilaiden viikon 24 tulosten kanssa.

Evipleraan lähtövaiheessa vaihtamaan satunnaistetuista potilaista (Eviplera-ryhmä), 89 %:lla (283/317) oli viikolla 48 HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml, 3 %: a (8/317) pidettiin virologisina epäonnistumisina (HIV RNA  $\geq$  50 kopiota/ml) ja 8 %: sta (26/317) ei ollut saatavilla olevia tietoja viikon 48 ikkunassa. 26 potilaasta, joista ei ollut saatavilla tietoja viikon 48 ikkunassa, 7 potilasta keskeytti hoidon haittavaikutuksen tai kuoleman vuoksi, 16 potilasta keskeytti muiden syiden vuoksi ja 3 potilaan tiedot puuttuivat, mutta he jatkoivat tutkimuslääkkeen käyttöä. CD4-solumäärän muutoksen mediaani viikolla 48 oli +17 x 10<sup>6</sup> solua/l hoidon aikana tehdyssä analyysissä.

Eviplera-haarassa oli 7/317 potilasta (2 %) ja viivästyneen vaihdon haarassa 6/152 potilasta (4 %), jotka keskeyttivät hoidon pysyvästi hoidon aikana ilmenneen haittavaikutuksen (TEAE; *treatment-emergent adverse event*) takia. SBR-haaran potilaista yksikään ei keskeyttänyt tutkimusta hoidon aikana ilmenneiden haittavaikutusten takia.

#### *Tutkimus GS-US-264-0111*

Efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili-STR-hoidosta Eviplera-STR-hoitoon vaihtamisen tehoa, turvallisuutta ja farmakokinetiikkaa arvioitiin avoimessa tutkimuksessa HIV-1-tartunnan saaneilla aikuispotilailla, joilla oli saavutettu virologinen vaste. Edellytys oli, että potilaat olivat saaneet aiemmin vain efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili-hoitoa ensimmäisenä antiretroviraalisena hoitona ainakin kolmen kuukauden ajan, ja he halusivat vaihtaa hoitoa efavirensi-intoleranssin takia. Potilailla oli täytynyt säilyä vakaa vaste ainakin 8 viikon ajan ennen tutkimukseen sisäänottoa, heillä ei saanut olla tämänhetkistä tai aiempaa resistenssiä millekään Eviplera-valmisteeseen.

kolmesta vaikuttavasta aineesta ja heillä piti olla HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml seulonnassa. Potilaat vaihtoivat efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilihoidosta Eviplera-hoitoon ilman lääkkeitöntä jaksoa. Niistä 49 potilaasta, jotka saivat vähintään yhden Eviplera-annoksen, 100 %:lla säilyi vaste (HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml) viikolla 12 ja viikolla 24. Viikolla 48 vaste oli säilynyt 94 %:lla potilaista (46/49) ja 4 prosentin (2/49) katsottiin olevan virologisia epäonnistumisia (HIV-1 RNA ≥ 50 kopiota/ml). Yhdeltä potilaalta (2 %) ei ollut tietoja saatavilla viikon 48 ikkunassa; tutkimuslääkkeen käyttö keskeytettiin tutkimuksen sääntöjen rikkomisen vuoksi (ts. jokin muu syy kuin haittavaikutus tai kuolema) ja viimeinen saatavilla ollut HIV-1 RNA-arvo oli < 50 kopiota/ml.

### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Eviplera-valmisteen käytöstä HIV-1:n hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

### Raskaus

Rilpiviriinia (jota käytti Eviplera-valmisteen muodossa 16 potilasta 19:stä ja toisena taustahoitona 3 potilasta 19:stä) arvioitiin tutkimuksessa TMC114HIV3015 raskaana olevilla naisilla 2. ja 3. raskauskolmanneksen aikana ja synnytyksen jälkeen. Farmakokineettiset tiedot osoittavat, että kun rilpiviriinia käytettiin osana antiretroviraalista hoitoa, kokonaisrilpiviriinialtistus (AUC) oli raskauden aikana noin 30 % pienempi kuin synnytyksen jälkeen (6–12 viikkoa). Virologinen vaste säilyi yleensä koko tutkimuksen ajan: 12 potilaasta, jotka osallistuivat tutkimukseen sen päättymiseen asti, kymmenellä potilaalla oli saavutettu vaste tutkimuksen lopussa ja kahdella potilaalla virustaakan havaittiin suurentuneen vasta synnytyksen jälkeen. Ainakin toisessa näistä tapauksista syyksi epäiltiin heikkoa sitoutumista hoitoon. Yksikään 10 lapsesta ei saanut tartuntaa äidiltään tapauksissa, joissa äiti oli osallistunut tutkimukseen sen päättymiseen asti ja äidin HIV-status tunnettiin. Rilpiviriinia siedettiin hyvin raskauden aikana ja synnytyksen jälkeen. Uusia turvallisuutta koskevia löydöksiä ei tehty, kun vertailukohtana oli rilpiviriinin tunnettu turvallisuusprofiili HIV-1-infektiota sairastavien aikuispotilaiden hoidossa (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.2).

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Imeytyminen

Bioekvivalenssi yhden Eviplera-valmisteen kalvopäällysteisen tabletin sekä yhden emtrisitabiini 200 mg kovan kapselin, yhden rilpiviriini (hydrokloridina) 25 mg kalvopäällysteisen tabletin ja yhden tenofoviiridisoproksiili 245 mg kalvopäällysteisen tabletin välillä on varmistettu kerta-annoksen jälkeen ravituilla terveillä henkilöillä. Kun Eviplera-valmiste annostellaan ruoan kanssa suun kautta, emtrisitabiini imeytyy nopeasti ja laajalti plasman huippupitoisuuden ilmetessä 2,5 tunnin kuluessa annoksen jälkeen. Tenofoviirin enimmäispitoisuus plasmassa todetaan 2 tunnin kuluessa ja rilpiviriinin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan yleensä 4–5 tunnin kuluessa. Kun tenofoviiridisoproksiilia on annettu suun kautta HIV-tartunnan saaneille potilaille, tenofoviiridisoproksiili imeytyy nopeasti ja muuntuu tenofoviiriksi. Emtrisitabiinin absoluuttisen biologisen hyötyosuuden 200 mg:n kovista kapseleista arvioitiin olevan 93 %. Paastonneilla potilailla tenofoviirin biologinen hyötyosuus suun kautta otettuna tenofoviiridisoproksiilitableteista oli noin 25 %. Rilpiviriinin absoluuttista biologista hyötyosuutta ei tunneta. Eviplera-valmisteen antaminen terveille aikuisille henkilöille joko kevyen aterian (390 kcal) tai normaalin aterian (540 kcal) yhteydessä johti rilpiviriinin ja tenofoviirin lisääntyneisiin altistuksiin verrattuna sen antamiseen paastotilassa. Rilpiviriinin osalta  $C_{max}$  ja AUC lisääntyivät 34 % ja vastaavasti 9 % (kevyt ateria) ja 26 % ja 16 % (normaali ateria). Tenofoviirin osalta  $C_{max}$  ja AUC lisääntyivät 12 % ja vastaavasti 28 % (kevyt ateria) ja 32 % ja 38 % (normaali ateria). Emtrisitabiinin altistuksiin ruoka ei vaikuttanut. Eviplera-valmiste on annettava ruoan kanssa optimaalisen imeytymisen takaamiseksi (ks. kohta 4.2).

## Jakautuminen

Suonensisäisen annostelun jälkeen yksittäisten komponenttien emtrisitabiini ja tenofoviiri jakautumistilavuudet olivat noin 1 400 ml/kg ja 800 ml/kg vastaavasti. Kun yksittäisiä komponentteja emtrisitabiinia ja tenofoviiridisoproksiilia annetaan suun kautta, emtrisitabiini ja tenofoviiri jakautuvat laajalti kehoon. *In vitro* emtrisitabiinin sitoutuminen ihmisen plasmaproteiineihin oli < 4 % ja pitoisuudesta riippumaton vaihteluvälillä 0,02–200 µg/ml. *In vitro* rilpiviriinin sitoutuminen ihmisen plasmaproteiiniin on noin 99,7 %, ensisijassa albumiiniin. *In vitro* tenofoviirin sitoutuminen plasmaproteiiniin oli alle 0,7 % ja seerumiproteiiniin alle 7,2 % tenofoviirin pitoisuusrajojen ollessa 0,01–25 µg/ml.

## Biotransformaatio

Emtrisitabiinin metaboloituminen on vähäistä. Emtrisitabiinin biotransformaatio käsittää tioliosion hapettumisen, josta muodostuu 3'-sulfoksididiastereomeerejä (noin 9 % annoksesta) ja konjugaation glukuronidihapon kanssa, josta muodostuu 2'-O-glukuronidia (noin 4 % annoksesta). *In vitro* -kokeet viittaavat siihen, että rilpiviriinihydrokloridi pääasiassa metaboloituu oksidatiivisesti CYP3A-järjestelmän välittämänä. *In vitro* -tutkimuksissa on osoitettu, etteivät tenofoviiridisoproksiili ja tenofoviiri ole CYP450-entsyymien substraatteja. Emtrisitabiini ja tenofoviiri eivät myöskään estäneet *in vitro* -lääkemetaboliaa, jossa välittäjänä oli jokin lääkkeiden biotransformaatioon osallistuva ihmisen tärkeä CYP450-isoentsyymi. Emtrisitabiini ei myöskään estänyt glukuronidaatiosta vastaavaa entsyymiä uridiini-5'-difosfoglukuronyylitransferaasia.

## Eliminaatio

Emtrisitabiini erittyy pääasiassa munuaisten kautta ja annoksen täydellisen poistumisen jälkeen lääkeainetta todetaan virtsassa (noin 86 %) ja ulosteissa (noin 14 %). Kolmetoista prosenttia emtrisitabiiniannoksesta erittyi virtsaan kolmena metaboliittina. Emtrisitabiinin systeeminen puhdistuma oli keskimäärin 307 ml/min. Suun kautta tapahtuvan annostelun jälkeen emtrisitabiinin poistumisen puoliintumisaika on noin 10 tuntia.

Rilpiviriinin terminaalinen eliminaation puoliintumisaika on noin 45 tuntia. Suun kautta otetun yksittäisen [<sup>14</sup>C]-rilpiviriiniannoksen jälkeen keskimäärin 85 % ja 6,1 % radioaktiivisuudesta voitiin kerätä ulosteessa ja virtsassa. Ulosteessa muuttumatonta rilpiviriinia oli keskimäärin 25 % annetusta annoksesta. Virtsassa havaittiin ainoastaan vähäisiä määriä muuttumatonta rilpiviriinia (< 1 % annoksesta).

Tenofoviiri erittyy pääasiassa munuaisten kautta sekä suodattamalla että aktiivisen tubulaarisen kuljetusmekanismin (ihmisen orgaanisten anionien kuljettajaproteiini 1 [hOAT1]) kautta. Noin 70–80 % annoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan suonensisäisen annostelun jälkeen. Tenofoviirin laskennallinen puhdistuma oli keskimäärin noin 307 ml/min. Munuaispuhdistuma on noin 210 ml/min, mikä ylittää glomerulussuodosnopeuden. Tämän mukaan aktiivinen tubulaarinen erityy on tärkeä osa tenofoviirin erittymistä. Suun kautta annostellun tenofoviirin poistumisen puoliintumisaika on noin 12–18 tuntia.

## Farmakokinetiikka erityisryhmissä

### *Iäkkäät*

HIV-tartunnan saaneilla potilailla suoritettu populaation farmakokineettinen analyysi osoitti, että rilpiviriinin farmakokinetiikka ei poikkea arvioidulla ikävälillä (18–78 vuotta), joka käsittää vain kaksi vähintään 65-vuotiasta potilasta.

### *Sukupuoli*

Emtrisitabiinin ja tenofoviirin farmakokinetiikka on samankaltaista mies- ja naispuolisilla potilailla. Rilpiviriinilla ei ole todettu kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä eroavuuksia miesten ja naisten välillä.

## *Syntyperä*

Syntyperästä johtuvia kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä eroavuuksia ei ole todettu.

## *Pediatriset potilaat*

Yleisesti ottaen emtrisitabiinin farmakokinetiikka on samankaltaista pikkulapsilla, lapsilla ja nuorilla (iältään 4 kuukautta-18 vuotta) sekä aikuisilla. Rilpiviriinin ja tenofoviiridisoproksiilin farmakokinetiikkaa tutkitaan lapsilla ja nuorilla. Pediatrisille potilaille ei voida antaa annostussuosituksia tietojen ollessa riittämättömät (ks. kohta 4.2).

## *Heikentynyt munuaisten toiminta*

Niukat tiedot kliinisistä tutkimuksista tukevat Eviplera-annostusta kerran päivässä potilaille, joilla on lievästi heikentynyt munuaisten toiminta (CrCl 50–80 ml/min). Pitkän aikavälin turvallisuustietoja Eviplera-valmisteen vaikuttavista aineista emtrisitabiinista ja tenofoviiridisoproksiilista ei kuitenkaan ole arvioitu lievästi heikentyneen munuaisten toiminnan osalta. Sen vuoksi Eviplera-valmistetta tulee käyttää potilailla, joilla on lievästi heikentynyt munuaisten toiminta, vain, jos mahdollista hyötyä hoidosta pidetään suurempana kuin mahdollista riskiä (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Eviplera-valmistetta ei suositella potilaille, joilla on kohtalaisesti tai vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta (CrCl < 50 ml/min). Potilaat, joilla on kohtalaisesti tai vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta, tarvitsevat emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin annosvälin muutoksen, jota ei voida saavuttaa yhdistelmätabletilta (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Farmakokineettiset arvot määritettiin pääasiallisesti sen jälkeen kun emtrisitabiinia 200 mg tai tenofoviiridisoproksiilia 245 mg oli annosteltu kerta-annoksina potilaille, joilla ei ollut HIV-infektiota, mutta joilla oli eriasteista munuaisten toiminnan heikentymistä. Munuaisten toiminnan heikentymisen vaikeusaste määritettiin lähtötilanteen CrCl:n mukaan (munuaisten toiminta normaali, kun CrCl > 80 ml/min; lievästi heikentynyt, kun CrCl = 50–79 ml/min; kohtalaisesti heikentynyt, kun CrCl = 30–49 ml/min ja vaikeasti heikentynyt, kun CrCl = 10–29 ml/min).

Emtrisitabiinin lääkealtistuksen keskiarvo (variaatiokerroin %) oli 12 (25 %) µg•h/ml potilailla, joiden munuaistoiminta oli normaali, nousten tasoihin 20 (6 %) µg•h/ml, 25 (23 %) µg•h/ml ja 34 (6 %) µg•h/ml potilailla, joilla munuaisten toiminta oli vastaavasti lievästi, kohtalaisesti ja vaikeasti heikentynyt.

Tenofoviirin lääkealtistuksen keskiarvo (variaatiokerroin %) oli 2 185 (12 %) ng•h/ml potilailla, joiden munuaistoiminta oli normaali, nousten tasoihin 3 064 (30 %) ng•h/ml, 6 009 (42 %) ng•h/ml ja 15 985 (45 %) ng•h/ml potilailla, joilla munuaisten toiminta oli vastaavasti lievästi, kohtalaisesti ja vaikeasti heikentynyt.

Potilailla, joilla on hemodialyysiä vaativa loppuvaiheen munuaissairaus (ESRD) dialyysien välisenä aikana lääkeainealtistukset nousivat huomattavasti 72 tunnin sisällä, 53 µg•h/ml:aan (19%) emtrisitabiinilla ja 48 tunnin sisällä 42,857 ng•h/ml:aan (29%) tenofoviirilla.

Pieni kliininen tutkimus suoritettiin emtrisitabiiniin yhdistetyn tenofoviiridisoproksiilin turvallisuuden, antiviraalisen aktiivisuuden ja farmakokinetiikan arvioimiseksi HIV-infektion saaneilla potilailla, joilla munuaisten toiminta on heikentynyt. Potilaiden alaryhmällä, joiden lähtötason CrCl oli 50–60 ml/min ja jotka saivat päivittäisen kerta-annoksen, tenofoviirialtistus oli 2–4 kertaa suurempi ja munuaisten toiminta heikentyi.

Rilpiviriinin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu potilailla, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta. Rilpiviriinin poistuminen munuaisten kautta on vähäistä. Vaikeasti heikentyneestä munuaisten toiminnasta tai loppuvaiheen munuaissairaudesta kärsivillä potilailla plasman pitoisuudet saattavat olla kohonneita munuaisten heikentyneestä toiminnasta aiheutuvien lääkkeen imeytymis-, jakautumis- ja/tai metaboliamuutosten vuoksi. Koska rilpiviriini sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin, on epätodennäköistä, että sitä voidaan merkittävästi poistaa hemodialyysillä tai peritonealidialyysillä (ks. kohta 4.9).

### *Heikentynyt maksan toiminta*

Eviplera-valmisteen annosta ei tarvitse muuttaa, mutta varovaisuutta suositellaan sellaisten potilaiden kohdalla, joilla on kohtalaisesti heikentynyt maksan toiminta. Eviplera-valmistetta ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikeasti heikentynyt maksan toiminta (CPT-pisteet C). Siten Eviplera-valmistetta ei suositella potilaille, joilla on vaikeasti heikentynyt maksan toiminta (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Emtrisitabiinin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu potilailla, joilla on eriasteista maksan vajaatoimintaa.

Rilpiviriinihydrokloridi metaboloituu ja poistuu pääasiassa maksan kautta. Tutkimuksessa, jossa verrattiin 8 lievästi heikentyneestä maksan toiminnasta (CPT-pisteet A) kärsivää potilasta 8 vakioituun kontrolliin sekä 8 kohtalaisesti heikentyneestä maksan toiminnasta (CPT-pisteet B) kärsivää potilasta 8 vakioituun kontrolliin, rilpiviriinin toistuvien annosten altistus oli 47 % korkeampi lievästi heikentyneestä maksan toiminnasta kärsivillä potilailla ja 5 % korkeampi kohtalaisesti heikentyneestä maksan toiminnasta kärsivillä potilailla. Rilpiviriinia ei ole tutkittu vaikeasti heikentyneestä maksan toiminnasta (CPT-pisteet C) kärsivillä potilailla (ks. kohta 4.2). Farmakologisesti aktiivisen, sitoutumattoman rilpiviriinin altistuksen merkittävää lisääntymistä kohtalaisesti heikentyneessä maksan toiminnassa ei kuitenkaan voida sulkea pois.

Tenofoviiridisoproksiilia 245 mg oli annosteltu kerta-annoksena henkilöille, joilla ei ollut HIV-infektiota mutta CPT-asteikon mukaan eriasteista maksan toiminnan heikentymistä. Tenofoviirin farmakokinetiikka ei muuttunut olennaisesti maksan toiminnan heikentymistä sairastavilla henkilöillä, mikä viittaa siihen, että näillä henkilöillä annosta ei tarvitse muuttaa. Tenofoviirin  $C_{max}$  ja  $AUC_{0-\infty}$ -keskiarvot (variaatiokerroin %) olivat vastaavasti 223 (34,8 %) ng/ml ja 2.050 (50,8 %) ng•h/ml normaaleilla henkilöillä ja 289 (46,0 %) ng/ml ja 2.310 (43,5 %) ng•h/ml henkilöillä, joilla oli kohtalainen maksan toiminnan heikentyminen ja 305 (24,8 %) ng/ml ja 2.740 (44,0 %) ng•h/ml henkilöillä, joilla oli vaikea maksan toiminnan heikentyminen.

### *Samanaikainen hepatiitti B- ja/tai hepatiitti C -infektio*

Yleisesti ottaen emtrisitabiinin farmakokinetiikka oli HBV-infektion saaneilla potilailla samankaltainen kuin terveillä ja HIV-infektion saaneilla potilailla.

Tutkimusryhmä farmakokineettisessä analyysissä osoitettiin, että samanaikaisella hepatiitti B- ja/tai hepatiitti C -infektiolla ei ole kliinisesti olennaista vaikutusta altistumiseen rilpiviriinille.

### *Vaihtaminen efavirentsipohjaisesta hoidosta*

Tutkimuksen GS-US-264-0111 tehoa koskevista tiedoista (ks. kohta 5.1) käy ilmi, että vähäisempi altistus rilpiviriinille ei vaikuta Eviplera-valmisteen antiviraaliseen tehoon, jos jakso on lyhyt. Efavirentsin plasmapitoisuuksien laskun myötä indusoiva vaikutus heikkeni ja rilpiviriinipitoisuudet alkoivat normalisoitua. Ajanjaksolla, jolloin efavirentsin plasmapitoisuuksien laskiessa ja rilpiviriinin plasmapitoisuuksien noustessa vaihdon jälkeen yhdenkään potilaan efavirentsi- ja rilpiviriinitaso ei ollut vastaavien  $IC_{90}$ -arvojen alapuolella samanaikaisesti. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen efavirentsiä sisältävästä hoidosta vaihtamisen jälkeen.

### *Raskaus ja synnytyksen jälkeinen aika*

Kun rilpiviriinia otettiin 25 mg kerran päivässä osana antiretroviraalista hoitoa, kokonaisrilpiviriinialtistus oli pienempi raskauden aikana (samansuuruinen 2. ja 3. raskauskolmanneksella) kuin synnytyksen jälkeen. Altistus sitoutumattomalle, vapaalle (eli aktiiviselle) rilpiviriinifraktiolle oli pienempi raskauden aikana kuin synnytyksen jälkeen, mutta tämä ero ei ollut yhtä huomattava kuin kokonaisrilpiviriinialtistuksen kohdalla.

Naisilla, jotka saivat rilpiviriinia 25 mg kerran päivässä 2. raskauskolmanneksen aikana, kokonaisrilpiviriinin keskimääräiset potilaskohtaiset  $C_{max}$ -arvot olivat 21 %,  $AUC_{24h}$ -arvot 29 % ja  $C_{min}$ -arvot 35 % pienempiä kuin synnytyksen jälkeen. Kolmannen raskauskolmanneksen aikana  $C_{max}$ -arvot olivat 20 %,  $AUC_{24h}$ -arvot 31 % ja  $C_{min}$ -arvot 42 % pienempiä kuin synnytyksen jälkeen.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset emtrisitabiinista eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Farmakologista turvallisuutta, lääkealttiutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien tutkimusten tulokset rilpiviriinihydrokloridista eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Jyrsijöillä havaittiin maksaentsyymien induktioon liittyvää maksan toksisuutta. Koirilla havaittiin kolestaasia muistuttavia vaikutuksia.

Rilpiviriinin karsinogeenisuustutkimukset hiirillä ja rotilla osoittivat kasvaimia synnyttävän potentiaalin, joka oli näille lajeille ominainen, mutta sillä ei katsota olevan merkitystä ihmisille.

Eläinkokeissa on havaittu vähäistä rilpiviriinin kulkeutumista istukkaan. Ei tiedetä, kulkeutuuko rilpiviriini istukkaan raskaana olevilla naisilla. Rilpiviriini ei ollut teratogeeninen rotilla ja kaniineilla.

Farmakologista turvallisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset tenofoviiridisoproksiilista eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskeneissa tutkimuksissa rotat, koirat ja apinat saivat hoitoannoksia suurempia tai niitä vastaavia määriä lääkeainetta. Tutkimuksissa todettiin muun muassa munuais- ja luumuutoksia sekä seerumin fosfaattipitoisuuden laskua, joilla voi olla kliinistä merkitystä. Luutoksisuutena on todettu osteomalasiaa (apinat) ja luutiheyden laskua (rotat ja koirat).

Emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmällä tehdyissä, enintään kuukauden kestäneissä geenitoksisuutta ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskeneissa tutkimuksissa ei todettu toksikologisten vaikutusten pahenemista verrattuna aineosilla erikseen tehtyihin tutkimuksiin.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

#### Tabletin ydin

Kroskarmelloosinatrium  
Laktoosimonohydraatti  
Magnesiumstearaatti  
Mikrokiteinen selluloosa  
Polysorbaatti 20  
Povidoni  
Esigelatinoitu maissitärkkelys

#### Kalvopäällyste

Hypromelloosi  
Indigokarmiini alumiinilakka  
Laktoosimonohydraatti  
Polyetyleeniglykoli  
Punainen rautaoksidi  
Paraoranssi alumiinilakka (E110)  
Titaanidioksidi  
Triasetiini



## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kestoaika**

3 vuotta.

## **6.4 Säilytys**

Säilytä alkuperäispakkauksessa, herkkä kosteudelle. Pidä purkki tiiviisti suljettuna.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Polypropeenista valmistetulla turvasulkimella varustettu suuritiheyksisestä polyeteenistä (HDPE) valmistettu purkki, jossa on 30 kalvopäällysteistä tablettia ja silikageelikuivausainetta.

Seuraavat pakkauskoot ovat saatavilla: ulkopakkaukset, joissa on 1 purkki, jossa on 30 kalvopäällysteistä tablettia, ja ulkopakkaukset, joissa on 90 kalvopäällysteistä tablettia (3 purkkia, joissa on 30 tablettia). Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlanti

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

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

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28. marraskuuta 2011  
Myyntiluvan uudistamisen päivämäärä: 22. heinäkuuta 2016

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan modulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**PURKIN JA PAKKAUKSEN ETIKETIN TEKSTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Eviplera 200 mg/25 mg/245 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Emtrisitabiini/rilpiviriini/tenofoviiridisoproksiili

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 200 mg emtrisitabiinia, 25 mg rilpiviriinia (hydrokloridina) ja 245 mg tenofoviiridisoproksiilia (fumaraattina).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosimonohydraattia ja paraoranssi alumiinilakkaa (E110), ks. pakkausselosteesta lisätietoja.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

30 kalvopäällysteistä tablettia  
90 (3 purkkia, joissa on 30 tablettia) kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alkuperäispakkauksessa, herkkä kosteudelle. Pidä purkki tiiviisti suljettuna.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlanti

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/11/737/001 30 kalvopäällysteistä tablettia.  
EU/1/11/737/002 90 (3 purkkia, joissa on 30 tablettia) kalvopäällysteistä tablettia.

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Eviplera [vain ulkopakkauksessa]

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.[Vain ulkopakkauksessa]

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC {numero}  
SN {numero}  
NN {numero}  
[vain ulkopakkauksessa]

## **B. PAKKAUSSELOSTE**



## Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

### Eviplera 200 mg/25 mg/245 mg kalvopäällysteiset tabletit emtrisitabiini/rilpiviriini/tenofoviiridisoproksiili

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Eviplera on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Eviplera-valmistetta
3. Miten Eviplera-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Eviplera-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Eviplera on ja mihin sitä käytetään**

**Eviplera sisältää kolmea vaikuttavaa ainesosaa**, joita käytetään ihmisen immuunikatovirusinfektion (HIV) hoidossa:

- emtrisitabiini, nukleosidikäänteiskopijoiijaentsyymien estäjä (NRTI)
- rilpiviriini, ei-nukleosidikäänteiskopijoiijaentsyymien estäjä (NNRTI)
- tenofoviiridisoproksiili, nukleotidikäänteiskopijoiijaentsyymien estäjä (NtRTI).

Kaikki nämä vaikuttavat ainesosat, joita kutsutaan myös antiretroviraalisiksi lääkkeiksi, toimivat häiritsemällä entsyymiä (proteiinia nimeltä ”käänteiskopioija”), jota virus tarvitsee monistumiseen.

Eviplera vähentää HIV:n määrää elimistössä. Tämä parantaa immuunijärjestelmää ja pienentää HIV-infektioon liittyvien sairauksien kehittymisen riskiä.

**Eviplera on lääke ihmisen immuunikatovirusinfektion (HIV) hoitoon vähintään 18 vuoden ikäisille aikuisille.**

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Eviplera-valmistetta**

**Älä ota Eviplera-valmistetta**

- **jos olet allerginen** emtrisitabiinille, rilpiviriinille, tenofoviiridisoproksiilille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

**→ Jos tämä koskee sinua, kerro välittömästi asiasta lääkärille.**

- **jos otat parhaillaan jotakin seuraavista lääkkeistä**
  - **karbamatsapiini, okskarbatsapiini, fenobarbitaali ja fenytoiini** (lääkkeitä, joilla hoidetaan epilepsiaa ja estetään kohtauksia)

- **rifampisiini ja rifapentiini** (käytetään joidenkin bakteeri-infektioiden hoidossa, kuten tuberkuloosin)
- **omepratsoli, lansopratsoli, rabepratsoli, pantopratsoli ja esomepratsoli** (protonipumpun estäjiä, joilla estetään ja hoidetaan mahahaavoja, närästystä ja happorefluksitautia)
- **deksametasoni** (kortikosteroidi, jolla hoidetaan tulehdusta ja vaimennetaan immuunijärjestelmä) kun se otetaan suun kautta tai pistoksena (paitsi kerta-annoshoitona)
- **mäkikuismaa** (*Hypericum perforatum*) **sisältävät lääkkeet** (yrttilääke, jota käytetään masennukseen ja ahdistukseen).

## Varoitukset ja varotoimet

Sinun täytyy olla lääkärinhoidossa, kun otat Eviplera-valmistetta.

- Tämä lääke ei paranna HIV-infektiota. Kun otat Eviplera-valmistetta, sinulle voi silti kehittyä infektiota tai muita HIV-infektioon liittyviä sairauksia.
- **Kerro lääkärille, jos sinulla on ollut munuaissairaus** tai kokeet ovat osoittaneet munuaisten toimintahäiriöitä. Eviplera saattaa vaikuttaa munuasiin. Ennen hoidon aloittamista ja hoidon aikana lääkäri saattaa määrätä verikokeita mittaamaan munuaisten toimintaa. Eviplera-valmistetta ei suositella, jos sinulla on kohtalainen tai vaikea munuaissairaus.

Eviplera-valmistetta ei yleensä oteta muiden lääkkeiden kanssa, jotka saattavat vaurioittaa munuaisia (ks. *Muut lääkkeet ja Eviplera*). Ellei tätä voida välttää, lääkäri tulee seuraamaan munuaisten toimintaa kerran viikossa.

- **Kerro lääkärille, jos sinulla on ollut maksasairaus, mukaan lukien hepatiitti.** HIV-potilailla, joilla on maksasairaus (mukaan lukien krooninen B- tai C-hepatiitti) ja joita hoidetaan antiretroviraalisilla lääkkeillä, on suurempi riski saada vaikeita ja mahdollisesti hengenvaarallisia maksakomplikaatioita. Jos sinulla on B-hepatiitti, lääkäri arvioi huolellisesti, mikä on sinulle paras hoito-ohjelma. Kaksi Eviplera-valmisteen vaikuttavista aineista (tenofoviiridisoproksiili ja emtrisitabiini) vaikuttavat jonkin verran hepatiitti B -virusta vastaan. Jos sinulla on ollut maksasairaus tai sinulla on krooninen hepatiitti B -infektio, lääkäri voi määrätä verikokeita maksan toiminnan seuraamiseksi.

Jos sinulla on hepatiitti B -infektio, maksavaivat saattavat pahentua, kun lopetat Eviplera-valmisteen ottamisen. On tärkeää, ettet lopeta Eviplera-valmisteen ottamista keskustelematta siitä lääkärin kanssa: ks. kohta 3, *Älä lopeta Eviplera-valmisteen ottamista*.

- **Kerro lääkärille välittömästi ja lopeta Eviplera-valmisteen käyttö, jos sinulle kehittyy ihottuma, johon liittyy seuraavia oireita: kuumetta, rakkuloita, silmien punoitusta ja kasvojen, suun tai kehon turvotusta.** Tilanne saattaa muuttua vaikeaksi tai mahdollisesti henkeä uhkaavaksi.
- **Keskustele lääkärin kanssa, jos olet yli 65-vuotias.** Yli 65-vuotiaita potilaita ei ole tutkittu tarpeeksi. Jos olet yli 65-vuotias ja sinulle on määrätty Eviplera-valmistetta, lääkäri seuraa tilaasi tarkasti.

## Kun otat Eviplera-valmistetta

Kun aloitat Eviplera-valmisteen ottamisen, kiinnitä huomiota merkkeihin ja oireisiin:

- kaikki tulehduksen tai infektion merkit
- luustoon liittyviä häiriöitä (ilmenevät jatkuvana tai pahenevana luukipuna ja johtavat toisinaan murtumiin) voi esiintyä myös munuaisten tubulussolujen vaurioitumisen seurauksena (ks. kohta 4, *Mahdolliset haittavaikutukset*). Kerro lääkärille, jos sinulla on luukipua tai murtumia.

Tenofoviiridisoproksiili (Eviplera-valmisteen ainesosa) saattaa myös aiheuttaa luukatoa. Kaiken kaikkiaan tenofoviiridisoproksiilin vaikutuksia luiden pitkäaikaiseen terveyteen ja tulevaan murtumariskiin aikuisilla ei tunneta hyvin. Kerro lääkärille, jos tiedät, että sinulla on osteoporoosi. Osteoporoosipotilailla on suurentunut murtumariski.

→ Jos huomaat näitä oireita, kerro heti lääkärille.

## Lapset ja nuoret

Älä anna tätä lääkettä lapsille ja nuorille, jotka ovat alle 18-vuotiaita.

## Muut lääkevalmisteet ja Eviplera

**Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.** Tämä koskee myös lääkkeitä ja rohdosvalmisteita, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Kerro lääkärille, jos otat jotakin seuraavista:

- **Kaikki muut lääkkeet, joissa on:**
  - emtrisitabiinia
  - rilpiviriinia
  - tenofoviiridisoproksiilia
  - tenofoviirialafenamidia
  - muita antiviraalisia lääkkeitä, jotka sisältävät lamivudiinia tai adefoviiridipivoksiilia.

Eviplera-valmisteella voi olla yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden kanssa. Tämän vuoksi Eviplera-valmisteiden tai muiden lääkkeiden pitoisuus veressä voi muuttua. Tämä voi estää lääkkeitä toimimasta kunnolla tai se saattaa pahentaa haittavaikutuksia. Joissakin tapauksissa lääkärin täytyy muuttaa annosta tai tarkistaa veren pitoisuudet.

- **Lääkkeet, jotka voivat vahingoittaa munuaisia, kuten:**
  - aminoglykosidit (kuten streptomysiini, neomysiini ja gentamysiini), vankomysiini (bakteeri-infektioihin)
  - foskarneetti, gansikloviiri, sidofoviiri (virusinfektioihin)
  - amfoterisiini B, pentamidiini (sieni-infektioihin)
  - interleukiini-2, jota kutsutaan myös nimellä aldesleukiini (syöpälääke)
  - ei-steroidirakenteiset tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet, jotka lievittävät luusto- tai lihaskipua).
- **Didanosiinia sisältävät (HIV-infektioon käytettävät) lääkkeet:** Eviplera-valmisteiden otto muiden didanosiinia sisältävien viruslääkkeiden kanssa voi nostaa didanosiinipitoisuuksia veressä ja pienentää CD4+-solumäärää. Kun potilaat ovat ottaneet tenofoviiridisoproksiilia ja didanosiinia samanaikaisesti, on raportoitu joskus kuolemaan johtaneita haimatulehduksia ja maitohappoasidoosia (maitohappopitoisuuden liiallinen nousu veressä). Lääkäri tulee harkitsemaan tarkoin, hoitaako sinua muilla HIV-infektion hoidossa käytetyillä lääkkeillä (ks. *Muut HIV-infektion hoidossa käytetyt lääkkeet*).
- **Muut HIV-infektion hoidossa käytetyt lääkkeet:** Ei-nukleosidikäänteiskopioijaentsyymien estäjät (NNRTI:t). Eviplera sisältää NNRTI-valmistetta (rilpiviriinia) ja siten Eviplera-valmistetta ei saa yhdistää muiden tämäntyyppisten lääkkeiden kanssa. Lääkäri keskustelee tarvittaessa eri lääkkeistä kanssasi.
- **Rifabutiini,** lääke jota käytetään joidenkin bakteeri-infektioiden hoidossa. Tämä lääke voi pienentää rilpiviriinin (Eviplera-valmisteiden ainesosan) pitoisuutta veressä. Lääkärin täytyy

mahdollisesti antaa sinulle ylimääräinen annos rilpiviriinia HIV-infektion hoitoon (ks. kohta 3 *Miten Eviplera-valmistetta otetaan*).

- **Bakteeri-infektioiden**, kuten tuberkuloosin, **hoidossa käytettävät antibiootit**, jotka sisältävät:
  - klaritromysiinia
  - erytromysiinia.Nämä lääkkeet voivat lisätä rilpiviriinin (Eviplera-valmisteen ainesosan) pitoisuutta veressä. Lääkäri voi muuttaa antibiootin annosta tai antaa sinulle eri antibioottia.
- **Vatsahaava-, närästys- tai happorefluksilääkkeet**, kuten
  - antasidit (alumiini-/magnesiumhydroksidi tai kalsiumkarbonaatti)
  - H<sub>2</sub>-antagonistit (famotidiini, simetidiini, nitsatidiini tai ranitidiini)Nämä lääkkeet voivat pienentää rilpiviriinin (Eviplera-valmisteen ainesosan) pitoisuutta veressä. Jos otat jotain näistä lääkkeistä, lääkäri antaa sinulle eri lääkettä vatsahaavaan, närästykseen tai happorefluksiin tai suosittelee, miten ja milloin sinun pitää ottaa kyseistä lääkettä.
- **Jos otat antasidia** (esimerkiksi magnesiumia tai kaliumia sisältäviä lääkkeitä), ota se vähintään 2 tuntia ennen Eviplera-valmisteen ottamista tai vähintään 4 tuntia Eviplera-valmisteen ottamisen jälkeen (ks. kohta 3 *Miten Eviplera-valmistetta otetaan*).
- **Jos otat H<sub>2</sub>-antagonistia** (joita käytetään myös vatsahappojen tai happorefluksin hoitoon), ota se vähintään 12 tuntia ennen Eviplera-valmisteen ottamista tai vähintään 4 tuntia Eviplera-valmisteen ottamisen jälkeen. H<sub>2</sub>-antagonisteja voidaan ottaa vain kerran päivässä, jos otat Eviplera-valmistetta. H<sub>2</sub>-antagonisteja ei pidä ottaa kaksi kertaa päivässä. Kysy lääkäriltä vaihtoehtoisista hoitoaikatauluista (ks. kohta 3 *Miten Eviplera-valmistetta otetaan*).
- **Metadoni**, lääke, jolla hoidetaan opiaattiriippuvuutta, koska lääkärin täytyy ehkä muuttaa metadoniannosta.
- **Dabigatranieteksilaahti**, lääke, jolla hoidetaan sydänsairauksia, sillä lääkärin saattaa olla tarpeen seurata tämän lääkkeen määrää veressäsi.

→ **Kerro lääkärille, jos otat jotain näistä lääkkeistä.** Älä lopeta lääkitystä ottamatta yhteyttä lääkäriin.

## Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

- **Sinun on käytettävä tehokasta raskaudenehkäisykeinoa** Eviplera-hoidon aikana.
- **Kerro lääkärille välittömästi, jos tulet raskaaksi tai jos yrität tulla raskaaksi.** Raskaana olevien naisten on keskusteltava lääkärin kanssa Eviplera-valmisteen käytöstä. Lääkäri keskustelee kanssasi Eviplera-hoidon hyödyistä ja riskeistä sinulle ja lapsellesi.
- **Jos olet ottanut Eviplera-valmistetta** raskauden aikana, lääkäri saattaa määrätä verikokeita sekä muita diagnostisia kokeita otettavaksi säännöllisesti lapsesi kehityksen seuraamiseksi. Lasten, joiden äidit ovat ottaneet nukleosidikäänteiskopioijaentsyymien estäjiä raskauden aikana, saama hyöty lääkityksestä HIV:n tarttumisen estämiseksi on suurempi kuin lääkityksen haittavaikutukset.

**Älä imetä Eviplera-hoidon aikana.** Tämän lääkkeen vaikuttavat aineet erittyvät äidinmaitoon.

Imettämistä ei suositella HIV-positiivisille naisille, koska HIV-infektio saattaa tarttua lapseen äidinmaidon välityksellä.

Jos imetät tai harkitsset imettämistä, **keskustele asiasta lääkärin kanssa mahdollisimman pian.**

## Ajaminen ja koneiden käyttö

Älä aja tai käytä koneita, jos tunnet itsesi väsyneeksi tai uneliaaksi tai jos sinua huimaa lääkkeen ottamisen jälkeen.

## Eviplera sisältää laktoosia, paraoranssia alumiinilakkaa (E110) ja natriumia

- Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.
- **Kerro lääkärille, jos olet allerginen paraoranssialumiinilakalle (E110).** Eviplera sisältää paraoranssialumiinilakkaa, jota kutsutaan myös nimellä ”E110”, ja joka voi aiheuttaa allergisia reaktioita.
- Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

### 3. Miten Eviplera-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

**Tavanomainen annos on yksi tabletti kerran päivässä suun kautta otettuna. Tabletti täytyy ottaa ruoan kanssa.** Tämä on tärkeää, jotta saat elimistösi oikeat pitoisuudet vaikuttavia ainesosia. Ravintojuoma ei yksinään korvaa ruokaa.

Niele tabletti kokonaisena veden kera.

**Älä pureskele, murskaa tai jaa tablettia,** koska se voi vaikuttaa tapaan, jolla lääke vapautuu elimistösi.

Jos lääkäri päättää lopettaa jonkin Eviplera-valmisteen aineosan annostelun tai muuttaa Eviplera-valmisteen annoksen, hän saattaa määrätä sinulle emtrisitabiinia, rilpiviriinia ja/tai tenofoviiridisoproksiilia erikseen tai muiden HIV-infektioon käytettävien lääkkeiden kanssa.

**Jos otat antasidia,** esimerkiksi magnesiumia tai kaliumia sisältävää lääkettä, ota se vähintään 2 tuntia ennen Eviplera-valmisteen ottamista tai vähintään 4 tuntia Eviplera-valmisteen ottamisen jälkeen.

**Jos otat H<sub>2</sub>-antagonistia,** kuten famotidiiniä, simetidiiniä, nitsatidiiniä tai ranitidiiniä, ota se vähintään 12 tuntia ennen Eviplera-valmisteen ottamista tai vähintään 4 tuntia Eviplera-valmisteen ottamisen jälkeen. H<sub>2</sub>-antagonisteja saa ottaa vain kerran päivässä, jos otat Eviplera-valmistettä. H<sub>2</sub>-antagonisteja ei saa ottaa kahta kertaa päivässä. Kysy lääkäriltä vaihtoehtoista hoitoaikataulua.

**Jos otat rifabutiinia.** Lääkäriin täytyy mahdollisesti antaa sinulle ylimääräinen annos rilpiviriinia. Ota rilpiviriinitabletti samaan aikaan Eviplera-valmisteen kanssa. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

### Jos otat enemmän Eviplera-valmistettä kuin sinun pitäisi

Jos otat vahingossa Eviplera-valmistettä enemmän kuin sinulle määrätyn annoksen, riskisi saada tämän lääkkeen mahdollisia haittavaikutuksia on suurempi (ks. kohta 4 *Mahdolliset haittavaikutukset*).

Ota yhteys lääkäriin tai lähimpään ensiapuasemaan välittömästi. Pidä lääkepurkki mukana, jotta sinun on helpompi kuvailla mitä olet ottanut.

## **Jos unohdat ottaa Eviplera-valmistetta**

On tärkeää, ettet unohda yhtäkään Eviplera-annosta.

Jos unohdat annoksen:

- **Jos muistat sen alle 12 tunnin kuluessa** Eviplera-annoksen normaalista ottamisajankohdasta, ota tabletti niin pian kuin mahdollista. Ota tabletti aina ruoan kanssa. Ota sitten seuraava annos tavalliseen aikaan.
- **Jos muistat sen 12 tunnin jälkeen tai pidemmän ajan kuluttua** siitä, kun sinun piti ottaa Eviplera-annos, älä ota unohdettua annosta. Odota ja ota seuraava annos ruoan kanssa tavalliseen aikaan.

**Jos oksennat alle 4 tunnin kuluessa Eviplera-valmisteen ottamisen jälkeen**, ota toinen tabletti ruoan kanssa. **Jos oksennat yli 4 tunnin kuluttua Eviplera-valmisteen ottamisesta**, sinun ei tarvitse ottaa toista tablettia ennen seuraavaa tavalliseen aikaan otettavaa tablettia.

## **Älä lopeta Eviplera-valmisteen ottamista**

**Älä lopeta Eviplera-valmisteen ottamista puhumatta siitä lääkärin kanssa.** Eviplera-hoidon lopettaminen saattaa vakavasti vaikuttaa tulevaan hoitovasteeseen. Jos Eviplera-hoito lopetetaan jostain syystä, keskustele lääkärin kanssa ennen Eviplera-hoidon aloittamista uudelleen. Lääkäri voi harkita Eviplera-valmisteen ainesosien antamista sinulle erikseen, jos sinulla on vaivoja tai annosta täytyy muuttaa.

**Kun Eviplera-tablettisi alkavat olla lopussa**, hanki lisää lääkäriltä tai apteekista. Tämä on erittäin tärkeää, koska virusmäärä saattaa alkaa kasvaa, jos lääkkeen ottaminen lopetetaan edes lyhyeksi aikaa. Virus voi sitten muuttua vaikeammin hoidettavaksi.

**Jos sinulla on HIV-infektio ja hepatiitti B -infektio**, on erityisen tärkeää, ettet lopeta Eviplera-hoitoa keskustelematta asiasta lääkärin kanssa. Joillakin potilailla verikokeet tai oireet ovat viitanneet hepatiitin pahentumiseen emtrisitabiini- tai tenofoviiridisoproksiilihoidon (kaksi Eviplera-valmisteen kolmesta vaikuttavasta aineesta) lopettamisen jälkeen. Jos lopetat Eviplera-hoidon, lääkäri voi suositella hepatiitti B -hoidon jatkamista. Sinulta joudutaan mahdollisesti ottamaan verikokeita 4 kuukauden ajan hoidon lopettamisen jälkeen maksan toiminnan tarkistamista varten. Hoidon lopettamista ei suositella joillakin potilailla, joiden maksasairaus on pitkälle edennyt tai joilla on kirroosi, sillä se voi johtaa hepatiitin pahenemiseen, mikä voi olla henkeä uhkaavaa.

→ **Kerro lääkärille välittömästi** uusista tai epätavallisista oireista, joita toteat hoidon päättymisen jälkeen, etenkin oireista, jotka normaalisti yhdistäisit hepatiitti B -infektioon.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

### **Mahdolliset haittavaikutukset: kerro lääkärille välittömästi**

- **Maitohappoasidoosi** (liikaa maitohappoa veressä) on joidenkin HIV-lääkkeiden harvinainen mutta mahdollisesti henkeä uhkaava haittavaikutus. Maitohappoasidoosia esiintyy useammin naisilla, erityisesti ylipainoisilla, sekä maksasairautta sairastavilla henkilöillä. Seuraavat voivat olla merkkejä maitohappoasidoosista:
  - syvä, nopea hengitys
  - väsymys tai uneliaisuus
  - pahoinvointi tai oksentelu
  - vatsakivut.

→ Jos epäilet, että sinulla on maitohappoasidoosi, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin.

**Kaikki merkit tulehduksesta tai infektiosta.** Joillakin potilailla, joilla on edennyt HIV-infektio (AIDS) ja joilla on ollut aiemmin opportunisti-infektioita (infektioita, joita ilmenee ihmisillä, joilla on heikko immuunijärjestelmä), aiempien infektioiden aiheuttamasta tulehduksesta voi ilmetä merkkejä ja oireita pian HIV-hoidon aloittamisen jälkeen. Näiden oireiden epäillään johtuvan elimistön immuunivasteen paranemisesta, mikä auttaa elimistöä taistelemaan sellaisia infektioita vastaan, joita on saattanut olla olemassa ilman näkyviä oireita.

Opportunististen infektioiden lisäksi HIV-lääkityksen aloittamisen jälkeen voi ilmaantua myös autoimmuunisairauksia (tila, joka ilmaantuu, kun immuunijärjestelmä hyökkää kehon tervettä kudosta vastaan). Autoimmuunisairauksia voi ilmaantua useiden kuukausien kuluttua lääkkeen käytön aloittamisen jälkeen. Jos huomaat mitä tahansa infektion merkkejä tai muita oireita kuten lihasheikkoutta, heikkoutta, joka alkaa käsistä ja jaloista ja siirtyy kohti vartaloa, sydämentykytystä, vapinaa tai yliaktiivisuutta, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin saadaksesi asianmukaista hoitoa.

→ Jos havaitset tulehduksen tai infektion oireita, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin.

### **Hyvin yleiset haittavaikutukset**

*(voi esiintyä useammalla kuin 1:llä 10 potilaasta)*

- ripuli, oksentelu, pahoinvointi
- univaikeudet (*unettomuus*)
- huimaus, päänsärky
- ihottuma
- heikkouden tunne.

*Kokeet voivat myös osoittaa:*

- veren fosfaattipitoisuuden alenemista
- kreatiinikinaasipitoisuuden nousua veressä, mikä voi aiheuttaa lihaskipuja ja -heikkoutta
- kolesterolipitoisuuden ja/tai haiman amylaasipitoisuuden nousua veressä
- veren maksaentsyymipitoisuuden nousua.

→ Jos jokin haittavaikutuksista muuttuu vakavaksi, ota yhteyttä lääkäriin.

### **Yleiset haittavaikutukset**

*(voi esiintyä enintään 1:llä 10 potilaasta)*

- ruokahaluttomuus
- masennus ja alakuloisuus
- väsymys
- uneliaisuus
- kipu, vatsakipu tai vatsavaivat, turvotus, suun kuivuminen
- epänormaalit unet, unihäiriöt
- ruoansulatusongelmat, jotka ilmenevät epämiellyttävänä olona aterioiden jälkeen, ilmavaivat
- ihottumat (mukaan lukien punaiset pilkut tai läiskät, joihin joskus liittyy rakkuloita ja ihon turvotusta), jotka saattavat olla allergisia reaktioita, kutina, ihon värimuutokset kuten läikikäs ihon tummuminen
- muut allergiset reaktiot, kuten hengityksen vinkuna, turvotus ja pyöräytyminen.

*Kokeet voivat myös osoittaa:*

- alhaisia veren valkosolumääriä (alhainen veren valkosolumäärä voi lisätä infektiokerkkyyttä)
- matalan verihütalemäärän (verisolutyypin, joka auttaa veren hyytymisessä)
- veren hemoglobiinimäärän pienenemisen (veren punasolujen pienen määrän)
- veren kohonneita rasvahappo- (*triglyseridit*), bilirubiini- tai sokeriarvoja
- haiman toimintahäiriöitä.

→ Jos jokin haittavaikutuksista muuttuu vakavaksi, ota yhteyttä lääkäriin.

### **Melko harvinaiset haittavaikutukset**

*(voi esiintyä enintään 1:llä 100 potilaasta)*

- anemia (alhainen veren punasolumäärä)
- haimatulehduksen aiheuttama vatsakipu
- lihaksen hajoaminen, lihaskipu tai -heikkous
- kasvojen, huulien, kielen tai kurkun turpoaminen
- tulehduksen tai infektion merkit tai oireet
- vaikeat ihoreaktiot, kuten ihottuma, johon liittyy kuumetta, turvotusta tai maksavaivoja
- munuaisten tubulussolujen vaurioituminen.

*Kokeet voivat myös osoittaa:*

- veren kaliumpitoisuuden alenemista
- kohonnutta veren kreatiniiniarvoa
- virtsamutoksia.

→ Jos jokin haittavaikutuksista muuttuu vakavaksi, ota yhteyttä lääkäriin.

### **Harvinaiset haittavaikutukset**

*(voi esiintyä enintään 1:llä 1 000: sta)*

- maitohappoasidoosi (ks. *Mahdolliset haittavaikutukset: kerro lääkärille välittömästi*)
- selkikipu johtuen munuaisongelmista, myös munuaisten vajaatoiminnasta. Lääkäri saattaa tarkistaa verikokeiden avulla, toimivatko munuaiset kunnolla.
- rasvamaksa
- maksatulehduksen aiheuttama ihon tai silmien keltaisuus, kutina tai vatsakipu
- munuaistulehdus, runsasvirtsaus ja janon tunne
- luiden pehmeneminen (yhdessä luukivun kanssa ja johtaen toisinaan murtumiin).

Munuaisten tubulussolujen vaurioitumisen takia voi esiintyä lihaksen hajoamista, luiden pehmenemistä (yhdessä luukivun kanssa ja johtaen toisinaan murtumiin), lihaskipua, lihasheikkoutta ja veren kalium- tai fosfaattipitoisuuden alenemista.

→ Jos jokin haittavaikutuksista muuttuu vakavaksi, ota yhteyttä lääkäriin.

### **Muut vaikutukset, joita voi ilmetä HIV-hoidon aikana**

Seuraavien haittavaikutusten esiintyvyys on tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

- **Luuvaivat.** Joillekin potilaille, jotka ottavat antiretroviraalisia yhdistelmälääkkeitä, kuten Eviplera-valmistetta, voi kehittyä luustosairaus nimeltä *osteonekroosi* (luukudoksen kuolema, joka aiheutuu luun verensaannin heikkenemisestä). Tämän tyyppisen lääkkeen pitkäaikainen ottaminen, kortikosteroidien käyttäminen, alkoholin juominen, heikentynyt immuunijärjestelmä ja ylipaino ovat joitakin riskitekijöitä tämän sairauden kehittymiselle. Osteonekroosin merkkejä ovat:
  - niveljäykkyys
  - säryt ja kivut (erityisesti lonkassa, polvessa ja olkapäässä)
  - liikkumisvaikeudet.

→ Jos huomaat jonkin näistä oireista, ota yhteyttä lääkäriin.



HIV-hoidon aikana paino, veren rasva-arvot ja glukoosiarvot voivat suurentua. Tämä liittyy osittain terveydentilan kohenemiseen ja elämäntapoihin sekä rasva-arvojen kohdalla joskus myös itse HIV-lääkkeisiin. Lääkäri selvittää tutkimuksilla näitä muutoksia.

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

**Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa.** Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Eviplera-valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä purkissa ja pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän {EXP} jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alkuperäispakkauksessa, herkkä kosteudelle. Pidä purkki tiiviisti suljettuna.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä Eviplera sisältää**

- **Vaikuttavat aineet ovat emtrisitabiini, rilpiviriini ja tenofoviiridisoproksiili.** Jokainen kalvopäällysteinen Eviplera-tabletti sisältää 200 mg emtrisitabiinia, 25 mg rilpiviriinia (hydrokloridina) ja 245 mg tenofoviiridisoproksiilia (fumaraattina).
- **Muut aineet ovat:**  
*Tabletin ydin:*  
mikrokiteinen selluloosa, laktoosimonohydraatti, povidoni, esigelatinoitu maissitärkkelys, polysorbaatti 20, kroskarmelloosinatrium ja magnesiumstearaatti.  
  
*Kalvopäällyste:*  
hypromelloosi, indigokarmiini alumiinilakka, laktoosimonohydraatti, polyetyleeniglykoli, punainen rautaoksidi, paraoranssi alumiinilakka (E110), titaanidioksidi ja triasetiini.

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot**

Eviplera-tabletit ovat violetin-vaaleanpunaisia, kapselinmuotoisia, kalvopäällysteisiä tabletteja, joihin yhdelle puolelle on kaiverrettu sana ”GSI” ja joiden toisella puolella ei ole merkintöjä. Eviplera toimitetaan 30 tablettia sisältävissä purkeissa ja pakkauksissa, joissa on kolme 30 tabletin purkkia. Jokaisessa purkissa on silikageelikuivausainetta, joka on pidettävä purkissa, koska se suojaa tabletteja. Silikageelikuivausaine on pakattu erilliseen pussiin tai säiliöön eikä sitä saa niellä.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **Myyntiluvan haltija**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlanti

**Valmistaja**

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

**Polska**

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

**Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 21 7928790

**România**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi.**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu>.