

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

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

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 200 mg emtricitabina, 25 mg rilpivirina (u obliku klorida) i 245 mg tenofovirdizoproksila (u obliku tenofovirdizoproksilfumarata).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 277 mg laktoza hidrata i 4 mikrograma boje *sunset yellow aluminium lake* (E110).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Ljubičasto-ružičasta filmom obložena tableta u obliku kapsule, veličine 19 mm x 8,5 mm, s utisnutom oznakom „GSI” na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Eviplera je indicirana za liječenje odraslih bolesnika zaraženih virusom humane imunodeficijencije tipa 1 (HIV-1) bez poznatih mutacija povezanih s rezistencijom na skupinu nenukleozidnih inhibitora reverzne transkriptaze (NNRTI), tenofovir ili emtricitabin, i virusnim opterećenjem $\leq 100\,000$ HIV-1 RNK kopija/ml (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.1).

U primjeni lijeka Eviplera treba se rukovoditi nalazima testiranja genotipske rezistencije i/ili prethodno dobivenim podacima o rezistenciji (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Terapiju lijekom Eviplera treba započeti liječnik s iskustvom u liječenju infekcije HIV-om.

Doziranje

Odrasli

Preporučena doza lijeka Eviplera je jedna tableta, koja se uzima peroralno jedanput na dan. Eviplera se **mora uzimati s hranom** (vidjeti dio 5.2).

Kada je indiciran prekid terapije jednom od djelatnih tvari lijeka Eviplera ili ako je potrebno prilagoditi dozu, postoje odvojeni pripravci emtricitabina, rilpivirinklorida i tenofovirdizoproksila. Molimo pročitajte Sažetak opisa svojstava lijeka tih lijekova.

Ako bolesnik propusti uzeti dozu lijeka Eviplera, a prošlo je manje od 12 sati od uobičajenog uzimanja doze, bolesnik treba uzeti lijek Eviplera s hranom čim prije i nastaviti uzimati doze prema uobičajenom rasporedu. Ako bolesnik propusti uzeti dozu lijeka Eviplera a prošlo je više od 12 sati, bolesnik ne smije uzeti propuštenu dozu nego jednostavno treba nastaviti uzimati doze prema uobičajenom rasporedu.

Ako bolesnik povraća unutar 4 sata od uzimanja lijeka Eviplera, treba uzeti drugu tabletu Eviplera s hranom. Ako bolesnik povraća nakon više od 4 sata od uzimanja lijeka Eviplera, ne treba uzeti drugu dozu lijeka Eviplera sve do sljedeće doze prema uobičajenom rasporedu.

Prilagodba doze

Ako se Eviplera istodobno primjenjuje s rifabutinom, preporučuje se dodatno uzimati tabletu rilpivirina od 25 mg na dan istodobno s Eviplerom, tijekom cijelog trajanja istodobne primjene rifabutina (vidjeti dio 4.5).

Posebne populacije

Starije osobe

Eviplera nije ispitivana u bolesnika starijih od 65 godina. Lijek Eviplera treba primjenjivati s oprezom u starijih bolesnika (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje bubrega

Liječenje lijekom Eviplera rezultiralo je ranim i malim povećanjem srednje vrijednosti razine kreatinina u serumu koje je ostalo stabilno tijekom vremena i ne smatra se klinički važnim (vidjeti dio 4.8).

U bolesnika s blagim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina (CrCl) 50 – 80 ml/min) ograničeni podaci kliničkih ispitivanja podupiru doziranje lijeka Eviplera jedanput na dan. Međutim, u bolesnika s blagim oštećenjem bubrega nisu procijenjeni podaci o dugotrajnoj sigurnosti emtricitabina i tenofoviridizoproksila koji su komponente lijeka Eviplera. Stoga se u bolesnika s blagim oštećenjem bubrega Eviplera treba primjenjivati samo ako je moguća korist veća od mogućih rizika (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Eviplera se ne preporučuje u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem bubrega (CrCl < 50 ml/min). Bolesnicima s umjerenim ili teškim oštećenjem bubrega potrebno je prilagoditi interval doziranja emtricitabina i tenofoviridizoproksila, što se ne može postići kombiniranom tabletom (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje jetre

Postoje ograničene informacije o primjeni lijeka Eviplera u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh-Turcotte (CPT) stadij A ili B). Nije potrebna prilagodba doze lijeka Eviplera u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetre. Eviplera se treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre. Eviplera nije ispitana u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (CPT stadij C) te se stoga Eviplera ne preporučuje u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Ako se prekine liječenje lijekom Eviplera u bolesnika istodobno zaraženih HIV-om i virusom hepatitisa B (HBV) te bolesnike treba pomno nadzirati zbog praćenja pojave znakova egzacerbacije hepatitisa (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost primjene lijeka Eviplera u djece mlađe od 18 godina nisu ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelu 5.2 međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

Trudnoća

Tijekom trudnoće opažene su manje izloženosti rilpivirinu (jedna od komponenti lijeka Eviplera); stoga je potrebno pažljivo pratiti virusno opterećenje. Kao alternativa, može se razmotriti prijelaz na neki drugi antiretrovirusni režim (vidjeti dijelove 4.4, 4.6, 5.1 i 5.2).

Način primjene

Eviplera se mora uzimati peroralno, jedanput na dan s hranom (vidjeti dio 5.2). Preporučuje se tabletu lijeka Eviplera progutati cijelu s vodom. Filmom obložena tableta ne smije se žvakati, drobiti ni prelamati jer to može utjecati na apsorpciju lijeka Eviplera.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Eviplera se ne smije istodobno primjenjivati sa sljedećim lijekovima, jer mogu nastati značajna smanjenja koncentracije rilpivirina u plazmi (zbog indukcije enzima citokroma P450 [CYP]3A ili povišenja želučanog pH), što može rezultirati gubitkom terapijskog učinka lijeka Eviplera:

- antikonvulzivi karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital, fenitoin
- antimikobakterici rifampicin, rifapentin
- inhibitori protonske pumpe, kao što su omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol
- sistemski glukokortikoid deksametazon, osim kao liječenje jednostrukom dozom
- gospina trava (*Hypericum perforatum*)

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Virološki neuspjeh i razvoj rezistencije

Eviplera nije procijenjena u bolesnika s prethodnim virološkim neuspjehom na neku od antiretrovirusnih terapija. Nema dovoljno podataka da bi se opravdala primjena u bolesnika s prethodnim neuspjehom NNRTI-ja. U primjeni lijeka Eviplera treba se rukovoditi testiranjem rezistencije i/ili prethodno dobivenim podacima o rezistenciji (vidjeti dio 5.1).

Prema analizi objedinjenih podataka o djelotvornosti iz dvaju kliničkih ispitivanja III. faze (C209 [ECHO] i C215 [THRIVE]) u trajanju od 96 tjedana, u bolesnika liječenih emtricitabinom/tenofoviridizoproksilom + rilpivirinom s početnim virusnim opterećenjem > 100 000 HIV-1 RNK kopija/ml rizik od virološkog neuspjeha bio je veći (17,6 % uz rilpivirin nasuprot 7,6 % uz efavirenz) nego u bolesnika s početnim virusnim opterećenjem ≤ 100 000 HIV-1 RNK kopija/ml (5,9 % uz rilpivirin nasuprot 2,4 % uz efavirenz). Stopa virološkog neuspjeha u bolesnika liječenih emtricitabinom/tenofoviridizoproksilom + rilpivirinom iznosila je 9,5 % u 48. tjednu i 11,5 % u 96. tjednu, dok su u skupini liječenoj emtricitabinom/tenofoviridizoproksilom + efavirenzom odgovarajuće stope iznosile 4,2 % odnosno 5,1 %. Analiza je pokazala da razlika u stopama novog virološkog neuspjeha od 48. tjedna do 96. tjedna između skupine koja je primala rilpivirin i skupine koja je primala efavirenz nije bila statistički značajna. Bolesnici s početnim virusnim opterećenjem > 100 000 HIV-1 RNK kopija/ml koji su imali virološki neuspjeh pokazali su višu stopu rezistencije koja se pojavila na liječenje skupinom NNRTI-jeva. Rezistenciju povezanu s lamivudinom/emtricitabinom razvilo je više bolesnika s virološkim neuspjehom liječenih rilpivirinom nego onih s virološkim neuspjehom liječenih efavirenzom (vidjeti dio 5.1).

Kardiovaskularni učinci

Rilpivirin u dozama iznad terapijskih (75 mg i 300 mg jedanput na dan) povezan je s produljenjem QTc intervala na elektrokardiogramu (EKG) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1). Rilpivirin u preporučenoj dozi od 25 mg jedanput na dan nije povezan s klinički važnim učinkom na QTc. Potreban je oprez kad se Eviplera primjenjuje istodobno s lijekovima s poznatim rizikom za *torsade de pointes*.

Istodobna primjena drugih lijekova

Eviplera se ne smije primjenjivati istodobno s drugim lijekovima koji sadrže emtricitabin, tenofoviridizoproksil, tenofoviralfenamid ili druge analoge citidina, kao što je lamivudin (vidjeti dio 4.5). Lijek Eviplera ne smije se primjenjivati istodobno s rilpivirinkloridom osim ako je potrebna

prilagodba doze zbog rifabutina (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5). Eviplera se ne smije primjenjivati istodobno s adefovirdipivoksilom (vidjeti dio 4.5).

Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka Eviplera i didanozina (vidjeti dio 4.5).

Oštećenje bubrega

Eviplera se ne preporučuje u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem bubrega ($\text{CrCl} < 50 \text{ ml/min}$). Bolesnicima s umjerenim ili teškim oštećenjem bubrega potrebna je prilagodba intervala doziranja emtricitabina i tenofoviridizoproksila koja se ne može postići kombiniranom tabletom (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2). Primjenu lijeka Eviplera treba izbjegavati kod istodobne ili nedavne primjene nefrotoksičnih lijekova (vidjeti dio 4.5). Ako se istodobna primjena lijeka Eviplera i nefrotoksičnog lijeka ne može izbjeći, funkcija bubrega mora se provjeravati svakog tjedna (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

Prijavljeni su slučajevi akutnog zatajenja bubrega u bolesnika s čimbenicima rizika za poremećenu funkciju bubrega koji su liječeni tenofoviridizoproksilom nakon uvođenja visokih doza ili više nesteroidnih antiinflamatornih lijekova (NSAIL). Ako se Eviplera primjenjuje istodobno s NSAIL-om, potrebno je provjeravati funkciju bubrega na odgovarajući način.

Pri uporabi tenofoviridizoproksila u kliničkoj praksi, prijavljeno je zatajenje bubrega, oštećenje bubrega, povišen kreatinin, hipofosfatemija i proksimalna tubulopatija (uključujući Fanconijev sindrom) (vidjeti dio 4.8).

Preporučuje se, prije nego se započne terapija lijekom Eviplera, izračunati CrCl u svih bolesnika te također pratiti funkciju bubrega (CrCl i fosfate u serumu) nakon dva do četiri tjedna liječenja, nakon tri mjeseca liječenja i svakih tri do šest mjeseci nakon toga u bolesnika bez bubrežnih čimbenika rizika. U bolesnika s rizikom od oštećenja funkcije bubrega, potrebno je češće pratiti funkciju bubrega.

Ako su u nekog bolesnika koji prima lijek Eviplera fosfati u serumu $< 1,5 \text{ mg/dl}$ ($0,48 \text{ mmol/l}$) ili je CrCl snižen na $< 50 \text{ ml/min}$, funkciju bubrega treba ponovno procijeniti u roku od tjedan dana, uključujući mjerenje koncentracije glukoze u krvi, kalija u krvi i glukoze u mokraći (vidjeti dio 4.8, proksimalna tubulopatija). Budući da je Eviplera kombinirani lijek i ne može se mijenjati interval doziranja pojedinih komponenti, u bolesnika s potvrđenim CrCl sniženim na $< 50 \text{ ml/min}$ ili sa sniženjem fosfata u serumu na $< 1,0 \text{ mg/dl}$ ($0,32 \text{ mmol/l}$) liječenje lijekom Eviplera mora se prekinuti. Prekid liječenja Eviplerom također treba razmotriti u slučaju progresivnog slabljenja funkcije bubrega ako se nije utvrdio niti jedan drugi uzrok. Kad je indiciran prekid terapije jednom od komponenti lijeka Eviplera ili kad je potrebno prilagoditi dozu, emtricitabin, rilpivirinklorid i tenofoviridizoproksil dostupni su kao zasebni pripravci.

Učinci na kosti

Podispitivanjem dvoenergetskom apsorpciometrijom X-zraka (DXA) u oba ispitivanja III. faze (C209 i C215) ispitan je učinak rilpivirina na promjene u mineralnoj gustoći kostiju cijelog tijela (BMD) i mineralnom sadržaju kostiju (BMC) u 48. i 96. tjednu u odnosu na kontrolnu skupinu, ukupnu populaciju i prema osnovnom režimu. Podispitivanja DXA pokazala su da su mala, ali statistički značajna sniženja vrijednosti BMD-a cijelog tijela i BMC-a u 48. i 96. tjednu u odnosu na početne vrijednosti za rilpivirin bila slična onima za kontrolu. Nije bilo razlike u promjeni vrijednosti BMD-a cijelog tijela ili BMC-a u odnosu na početne za rilpivirin u usporedbi s kontrolnom skupinom, u ukupnoj populaciji ili u bolesnika liječenih temeljnim režimom uključujući tenofoviridizoproksil.

Abnormalnosti na kostima, poput osteomalacije, koje se mogu očitovati kao perzistentni ili pogoršavajući bolovi u kostima te rijetko pridonose prijelomima, mogu biti povezane s proksimalnom bubrežnom tubulopatijom uzrokovanom primjenom tenofoviridizoproksila (vidjeti dio 4.8).

Smanjenje BMD-a pri primjeni tenofoviridizoproksila opaženo je u randomiziranim kontroliranim kliničkim ispitivanjima u trajanju do 144 tjedna u bolesnika inficiranih HIV-om ili HBV-om. Ta smanjenja BMD-a obično su se poboljšala nakon prekida liječenja.

U drugim ispitivanjima (prospektivnim i presječnim), najizraženija smanjenja BMD-a bila su opažena u bolesnika liječenih tenofoviridizoproksilom u sklopu režima koji je sadržavao pojačan inhibitor proteaze (IP). Ukupno gledano, u bolesnika s osteoporozom ili prijelomima kostiju u anamnezi potrebno je razmotriti druge režime liječenja s obzirom na abnormalnosti na kostima povezane s primjenom tenofoviridizoproksila i ograničenja dugoročnih podataka o utjecaju tenofoviridizoproksila na zdravlje kosti i rizik od prijeloma.

Ako se sumnja na ili se otkriju abnormalnosti kostiju, potrebna je odgovarajuća konzultacija.

Bolesnici s istodobnom infekcijom HIV-om i virusom hepatitisa B ili C

Bolesnici s kroničnim hepatitisom B ili C liječeni antiretrovirusnom terapijom, izloženi su povećanom riziku od teških i potencijalno smrtonosnih jetrenih nuspojava.

U cilju optimalnog liječenja infekcije HIV-om u bolesnika koji su istodobno zaraženih HBV-om, liječnici se trebaju pridržavati trenutno važećih smjernica za liječenje HIV-a.

U slučaju istodobne antivirusne terapije za hepatitis B ili C, molimo pročitajte također odgovarajuće Sažetke opisa svojstava lijeka za te lijekove.

Nije utvrđena sigurnost i djelotvornost primjene lijeka Eviplera za liječenje kronične HBV-infekcije. U farmakodinamičkim ispitivanjima, emtricitabin i tenofovir pokazali su djelovanje protiv HBV-a pojedinačno i u kombinaciji (vidjeti dio 5.1).

Prekid terapije lijekom Eviplera u bolesnika istodobno zaraženih HIV-om i HBV-om može biti povezan s teškim akutnim egzacerbacijama hepatitisa. Bolesnike istodobno zaražene HIV-om i HBV-om koji prekinu terapiju lijekom Eviplera treba pažljivo klinički i laboratorijski pratiti najmanje nekoliko mjeseci nakon prestanka liječenja. Ako je prikladno, može biti opravdano nastaviti terapiju hepatitisa B. U bolesnika s uznapredovalom bolešću jetre ili cirozom ne preporučuje se prekid liječenja, budući da egzacerbacija hepatitisa nakon liječenja može dovesti do dekompenzacije jetre.

Bolest jetre

Nije utvrđena sigurnost i djelotvornost primjene lijeka Eviplera u bolesnika sa značajnim temeljnim poremećajima jetre. Farmakokinetika emtricitabina nije ispitivana u bolesnika s oštećenjem jetre. Jetreni enzimi ne metaboliziraju emtricitabin u značajnoj mjeri, tako da bi učinak oštećenja jetre trebao biti ograničen. Nije potrebna prilagodba doze rilpivirinklorida u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetre (CPT stadij A ili B). Rilpivirinklorid nije ispitivan u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (CPT stadij C). Farmakokinetika tenofovira ispitana je u bolesnika s oštećenjem jetre i u tih bolesnika nije potrebna prilagodba doze.

Prilagodba doze lijeka Eviplera u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetre vjerojatno neće biti potrebna (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2). Eviplera se treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre (CPT stadij B), a ne preporučuje se u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (CPT stadij C).

Bolesnici s otprije postojećim poremećajem funkcije jetre, uključujući kronični aktivni hepatitis, imaju povećani broj abnormalnosti funkcije jetre tijekom kombinirane antiretrovirusne terapije (CART, combination antiretroviral therapy) pa ih treba nadzirati u skladu sa standardnom praksom. Ako u tih bolesnika nastupe znakovi pogoršanja bolesti jetre, mora se razmisliti o privremenoj ili trajnoj prekidu liječenja.

Teške kožne reakcije

Tijekom praćenja lijeka Eviplera nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi teških kožnih reakcija sa sistemskim simptomima, uključujući između ostaloga osipe praćene vrućicom, mjehurima

na koži, konjunktivitisom, angioedemom, povećanom funkcijom jetre prema nalazima pretraga i/ili eozinofilijom. Ti su se simptomi povukli nakon prekida terapije lijekom Eviplera. Čim se opaze ozbiljne reakcije kože i/ili sluznica, terapija lijekom Eviplera mora se prekinuti i treba započeti s odgovarajućom terapijom.

Tjelesna težina i metabolički parametri

Povećanje tjelesne težine i razina lipida i glukoze u krvi mogu se pojaviti tijekom antiretrovirusne terapije. Te promjene mogu biti djelomično povezane s kontrolom bolesti i stilom života. Za lipide, u nekim slučajevima postoji dokaz o učinku liječenja, dok za debljanje nema čvrstog dokaza povezanog s bilo kojim posebnim liječenjem. Za nadzor lipida i glukoze u krvi date su preporuke u utvrđenim smjernicama za liječenje HIV-a. Poremećaje lipida potrebno je prikladno klinički liječiti.

Poremećaj funkcije mitohondrija nakon izloženosti *in utero*

Analozi nukleozida i nukleotida mogu u različitom stupnju utjecati na funkciju mitohondrija, a taj je utjecaj najizraženiji uz stavudin, didanozin i zidovudin. Postoje izvješća o poremećaju funkcije mitohondrija kod HIV-negativne dojenčadi koja je bila *in utero* i/ili postnatalno izložena analogima nukleozida; ova izvješća su se pretežno odnosila na liječenje režimima koji su sadržavali zidovudin. Glavne prijavljene nuspojave su hematološki poremećaji (anemija, neutropenija) i metabolički poremećaji (hiperlaktatemija, hiperlipazemija). Ti su događaji često bili prolazni. Rijetko su prijavljeni neurološki poremećaji s kasnim nastupom (hipertonija, konvulzija, abnormalno ponašanje). Trenutno nije poznato jesu li takvi neurološki poremećaji prolazni ili trajni. Te nalaze treba uzeti u obzir u svakog djeteta koje je *in utero* bilo izloženo analogima nukleozida i nukleotida, a koje je imalo tešku kliničku sliku nepoznate etiologije, osobito neurološke nalaze. Ti nalazi ne utječu na trenutno važeće nacionalne preporuke za primjenu antiretrovirusne terapije u trudnica u cilju sprječavanja vertikalnog prijenosa HIV-a.

Sindrom imunološke reaktivacije

U bolesnika inficiranih HIV-om s teškom imunodeficijencijom u vrijeme uvođenja CART-a može doći do upalne reakcije na asimptomatske ili rezidualne oportunističke patogene, koja može uzrokovati ozbiljna klinička stanja ili pogoršanje simptoma. Takve su reakcije tipično zapažene unutar prvih nekoliko tjedana ili mjeseci po uvođenju CART-a. Relevantni primjeri su citomegalovirusni retinitis, generalizirane i/ili žarišne mikobakterijske infekcije te upala pluća uzrokovana s *Pneumocystis jirovecii*. Svaki upalni simptom treba procijeniti i, kada je to potrebno, uvesti liječenje.

Autoimuni poremećaji (poput Gravesove bolesti i autoimunog hepatitisa) također su prijavljeni u okruženju imunološke reaktivacije; međutim, prijavljeno vrijeme do nastupa poremećaja više varira i ti događaji mogu se pojaviti puno mjeseci nakon početka liječenja.

Osteonekroza

Iako se smatra da je etiologija multifaktorska (uključujući primjenu kortikosteroida, konzumaciju alkohola, tešku imunosupresiju, veći indeks tjelesne mase), prijavljeni su slučajevi osteonekroze osobito u bolesnika s uznapredovalom HIV-bolesti i/ili dugotrajnom izloženošću CART-u. Bolesnike treba uputiti da se obrate liječniku ako osjete bolove u zglobovima, ukočenost zglobova ili poteškoće pri kretanju.

Starije osobe

Eviplera nije ispitana u bolesnika starijih od 65 godina. U starijih je bolesnika veća vjerojatnost da će imati smanjenu funkciju bubrega pa je stoga potreban oprez kad se starije bolesnike liječi lijekom Eviplera (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Trudnoća

Manje izloženosti rilpivirinu opažene su kada je rilpivirin 25 mg uziman jedanput na dan tijekom trudnoće. U ispitivanjima III. faze (C209 i C215), manja izloženost rilpivirinu slična onoj opaženoj tijekom trudnoće, povezana je s povećanim rizikom od virološkog neuspjeha pa je stoga potrebno pažljivo pratiti virusno opterećenje (vidjeti dijelove 4.6, 5.1 i 5.2). Kao alternativa, može se razmotriti prijelaz na neki drugi antiretrovirusni režim.

Pomoćne tvari

Eviplera sadrži laktozu monohidrat. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Eviplera sadrži boju pod nazivom *sunset yellow aluminium lake* (E110), koja može prouzročiti alergijske reakcije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Budući da Eviplera sadrži emtricitabin, rilpivirinklorid i tenofoviridizoproksil, sve interakcije koje su utvrđene za svaku od tih djelatnih tvari zasebno mogu nastati i s lijekom Eviplera. Ispitivanja interakcija s tim djelatnim tvarima provedena su samo u odraslih.

Rilpivirin primarno metabolizira CYP3A. Tako lijekovi koji induciraju ili inhibiraju CYP3A mogu utjecati na klirens rilpivirina (vidjeti dio 5.2).

Kontraindicirana istodobna primjena

Primijećeno je da istodobna primjena lijeka Eviplera i lijekova koji induciraju CYP3A smanjuje koncentracije rilpivirina u plazmi, što potencijalno može dovesti do gubitka terapijskog učinka lijeka Eviplera (vidjeti dio 4.3).

Primijećeno je da istodobna primjena lijeka Eviplera s inhibitorima protonske pumpe smanjuje koncentracije rilpivirina u plazmi (zbog povišenja želučanog pH), što potencijalno može dovesti do gubitka terapijskog učinka lijeka Eviplera (vidjeti dio 4.3).

Lijekovi s kojima se istodobna primjena ne preporučuje

Eviplera se ne smije primjenjivati istodobno s drugim lijekovima koji sadrže emtricitabin, tenofoviridizoproksil ili tenofoviralfenamid. Lijek Eviplera ne smije se primjenjivati istodobno s rilpivirinkloridom osim ako je potrebna prilagodba doze zbog rifabutina (vidjeti dio 4.2).

Zbog sličnosti s emtricitabinom, Eviplera se ne smije primjenjivati istodobno s drugim analozima citidina, kao što je lamivudin (vidjeti dio 4.4). Eviplera se ne smije primjenjivati istodobno s adefovirdipivoksilom.

Didanozin

Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka Eviplera i didanozina (vidjeti dio 4.4 i tablicu 1).

Lijekovi koji se eliminiraju bubrezima

Kako se emtricitabin i tenofovir primarno eliminiraju bubrezima, istodobna primjena lijeka Eviplera s lijekovima koji smanjuju funkciju bubrega ili se natječu za aktivnu tubularnu sekreciju (npr. cidofovir) može povećati serumske koncentracije emtricitabina, tenofovira i/ili istodobno primijenjenih lijekova.

Treba izbjegavati primjenu lijeka Eviplera istodobno ili neposredno nakon primjene nefrotoksičnih lijekova. Neki primjeri uključuju, ali nisu ograničeni na aminoglikozide, amfotericin B, foskarnet, ganciklovir, pentamidin, vankomicin, cidofovir ili interleukin-2 (koji se još zove aldesleukin).

Drugi nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze

Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka Eviplera s drugim nenukleozidnim inhibitorima reverzne transkriptaze.

Istodobna primjena pri kojoj se preporučuje oprez

Inhibitori enzima citokroma P450

Primijećeno je da istodobna primjena lijeka Eviplera s lijekovima koji inhibiraju aktivnost enzima CYP3A povećava koncentracije rilpivirina u plazmi.

Lijekovi koji produljuju QT interval

Eviplera se treba primjenjivati s oprezom kad se istodobno primjenjuju lijekovi s poznatim rizikom od *torsade de pointes*. Dostupne su tek ograničene informacije o mogućnosti farmakodinamičkih interakcija između rilpivirina i lijekova koji produljuju QTc interval na elektrokardiogramu.

U ispitivanju zdravih ispitanika pokazalo se da doze rilpivirina iznad terapijskih (75 mg jedanput na dan i 300 mg jedanput na dan) produljuju QTc interval na EKG-u (vidjeti dio 5.1).

Supstrati P-glikoproteina

Rilpivirin inhibira P-glikoprotein (P-gp) *in vitro* (IC₅₀ je 9,2 μM). U kliničkom ispitivanju rilpivirin nije značajno utjecao na farmakokinetiku digoksina. No ne može se potpuno isključiti da rilpivirin može povećati izloženost drugim lijekovima koje prenosi P-gp koji su osjetljiviji na intestinalnu inhibiciju P-gp (npr. dabigatran eteksilat).

Rilpivirin je *in vitro* inhibitor transportera MATE-2K, s IC₅₀ od < 2,7 nM. Kliničko značenje toga nalaza trenutno nije poznato.

Druge interakcije

Interakcije lijeka Eviplera ili njegovih pojedinačnih komponenti i istodobno primijenjenih lijekova navedene su u tablici 1 u nastavku (povišenje je označeno kao „↑”, sniženje kao „↓”, a bez promjene kao „↔”).

Tablica 1: Interakcije između lijeka Eviplera ili njegovih pojedinačnih komponenti i drugih lijekova

Lijekovi prema terapijskom području	Učinci na razinu lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min}	Preporuke za istodobnu primjenu s lijekom Eviplera
ANTIINFEKCIJSKI LIJEKOVI		
Antiretrovirusni lijekovi		
Nukleozidni i nukleotidni inhibitori reverzne transkriptaze (NRTI / N[t]RTI)		
Didanozin/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka Eviplera i didanozina (vidjeti dio 4.4). Povećanje sistemske izloženosti didanozinu može povećati nuspojave povezane s didanozinom. Prijavljeni su rijetki slučajevi pankreatitisa i laktacidoze, ponekad sa smrtnim ishodom. Istodobna primjena tenofovirdizoproksila i didanozina u dozi od 400 mg na dan povezana je sa značajnim smanjenjem broja CD4 ⁺ stanica, što je možda zbog intracelularne interakcije koja povećava fosforilirani (tj. aktivni) didanozin. Smanjena doza od 250 mg didanozina primijenjena s terapijom tenofovirdizoproksilom povezuje se sa prijavljenim visokim stopama virološkog neuspjeha unutar nekoliko ispitivanih kombinacija za liječenje HIV-1 infekcije.
Didanozin (400 mg jedanput na dan)/rilpivirin ¹	Didanozin: AUC: ↑ 12 % C _{min} : N/A C _{max} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
Didanozin/ tenofovirdizoproksil	Istodobna primjena tenofovirdizoproksila i didanozina rezultira 40 – 60 %-tnim povećanjem sistemske izloženosti didanozinu.	

Lijekovi prema terapijskom području	Učinci na razinu lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min}	Preporuke za istodobnu primjenu s lijekom Eviplera
Inhibitori proteaze (IP) – pojačani (istodobno primijenjenom niskom dozom ritonavira)		
Atazanavir/ritonavir/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	Istodobna primjena lijeka Eviplera s IP pojačanim ritonavirom uzrokuje povećanje koncentracije rilpivirina u plazmi (inhibicija enzima CYP3A). Nije potrebna prilagodba doze.
Atazanavir/ritonavir/rilpivirin	Interakcija nije ispitana.	
Atazanavir (300 mg jedanput na dan)/ ritonavir (100 mg jedanput na dan)/ tenofovirdizoproksil (245 mg jedanput na dan)	Atazanavir: AUC: ↓ 25 % C _{max} : ↓ 28 % C _{min} : ↓ 26 % Tenofovir: AUC: ↑ 37 % C _{max} : ↑ 34 % C _{min} : ↑ 29 %	
Darunavir/ritonavir/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
Darunavir (800 mg jedanput na dan)/ ritonavir (100 mg jedanput na dan)/ rilpivirin ¹	Darunavir: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 11 % C _{max} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↑ 130 % C _{min} : ↑ 178 % C _{max} : ↑ 79 %	
Darunavir (300 mg jedanput na dan)/ ritonavir (100 mg jedanput na dan)/ tenofovirdizoproksil (245 mg jedanput na dan)	Darunavir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 22 % C _{min} : ↑ 37 %	
Lopinavir/ritonavir/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
Lopinavir (400 mg dvaput na dan)/ ritonavir (100 mg dvaput na dan)/ rilpivirin ¹ (meke kapsule)	Lopinavir: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 11 % C _{max} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↑ 52 % C _{min} : ↑ 74 % C _{max} : ↑ 29 %	
Lopinavir (400 mg dvaput na dan)/ ritonavir (100 mg dvaput na dan)/tenofovirdizoproksil (245 mg jedanput na dan)	Lopinavir/ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 32 % C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51 %	
Antagonisti CCR5		
Maravirok/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	Ne očekuju se klinički važne interakcije lijekova. Nije potrebna prilagodba doze.
Maravirok/rilpivirin	Interakcija nije ispitana.	
Maravirok (300 mg dvaput na dan)/ tenofovirdizoproksil (245 mg jedanput na dan)	AUC: ↔ C _{max} : ↔ Koncentracije tenofovira nisu mjerene, ne očekuje se nikakav učinak.	

Lijekovi prema terapijskom području	Učinci na razinu lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min}	Preporuke za istodobnu primjenu s lijekom Eviplera
Inhibitori prijenosa niza integraze		
Raltegravir/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	Ne očekuju se klinički važne interakcije lijekova. Nije potrebna prilagodba doze.
Raltegravir/rilpivirin	Raltegravir: AUC: ↑ 9 % C _{min} : ↑ 27 % C _{max} : ↑ 10 % Rilpivirin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
Raltegravir (400 mg dvaput na dan)/ tenofovidizoprosil	Raltegravir: AUC: ↑ 49 % C _{12h} : ↑ 3 % C _{max} : ↑ 64 % (nije poznat mehanizam interakcije) Tenofovir: AUC: ↓ 10 % C _{12h} : ↓ 13 % C _{max} : ↓ 23 %	
Drugi antivirusni lijekovi		
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg jedanput dnevno)/emtricitabin/rilpivirin/ tenofovidizoprosil (200 mg/25 mg/245 mg jedanput dnevno)	Ledipasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ⁴ : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40 % C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 91 %	Ne preporučuje se prilagodba doziranja. Povećano izlaganje tenofoviru može pojačati nuspojave povezane s tenofovidizoprosilom, uključujući poremećaje bubrega. Nužno je pomno pratiti funkciju bubrega (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi prema terapijskom području	Učinci na razinu lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min}	Preporuke za istodobnu primjenu s lijekom Eviplera
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg jedanput dnevno)/ emtricitabin/rilpivirin/tenofovir-dizoproksil (200 mg/25 mg/245 mg jedanput dnevno)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007⁴: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40 % C_{max}: ↑ 44 % C_{min}: ↑ 84 %	Ne preporučuje se prilagodba doziranja. Povećano izlaganje tenofovirusu može pojačati nuspojave povezane s tenofovir-dizoproksilom, uključujući poremećaje bubrega. Nužno je pomno pratiti funkciju bubrega (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi prema terapijskom području	Učinci na razinu lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min}	Preporuke za istodobnu primjenu s lijekom Eviplera
Sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg + 100 mg jedanput dnevno) ⁵ / rilpivirin/emtricitabin (25 mg/200 mg jedanput dnevno) ⁶	Nisu ispitane interakcije s lijekom Eviplera. <i>Očekivano:</i> Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007⁴: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Voksilaprevir AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ C_{max}: ↑ C_{min}: ↑	Ne preporučuje se prilagodba doziranja. Povećano izlaganje tenofovirusu može pojačati nuspojave povezane s tenofovirdizoproksilom, uključujući poremećaje bubrega. Nužno je pomno pratiti funkciju bubrega (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi prema terapijskom području	Učinci na razinu lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min}	Preporuke za istodobnu primjenu s lijekom Eviplera
Sofosbuvir/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	Nije potrebna prilagodba doziranja.
Sofosbuvir (400 mg jedanput dnevno)/ rilpivirine (25 mg jedanput dnevno)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 21 % GS-331007 ⁴ : AUC: ↔ C _{max} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	
Sofosbuvir/tenofoviridizoproksil	Interakcija nije ispitana.	
Ribavirin/tenofoviridizoproksil	Ribavirin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : N/A	Nije potrebna prilagodba doze.
Antivirusni lijekovi protiv virusa herpesa		
Famciklovir/emtricitabin	Famciklovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : N/A Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : N/A	Nije potrebna prilagodba doze.
Antimikotici		
Ketokonazol/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	Istodobna primjena lijeka Eviplera s azolnim antimikoticima može prouzročiti povećanje koncentracije rilpivirina u plazmi (inhibicija enzima CYP3A). Pri dozi od 25 mg rilpivirina nije potrebna prilagodba doze.
Ketokonazol (400 mg jedanput na dan)/ rilpivirin ¹	Ketokonazol: AUC: ↓ 24 % C _{min} : ↓ 66 % C _{max} : ↔	
Flukonazol ² Itrakonazol ² Posakonazol ² Vorikonazol ²	Rilpivirin: AUC: ↑ 49 % C _{min} : ↑ 76 % C _{max} : ↑ 30 %	
Ketokonazol/tenofoviridizoproksil	Interakcija nije ispitana.	

Lijekovi prema terapijskom području	Učinci na razinu lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min}	Preporuke za istodobnu primjenu s lijekom Eviplera
Antimikobakterijski lijekovi		
Rifabutin/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	Istodobna primjena vjerojatno će prouzročiti značajno smanjenje koncentracije rilpivirina u plazmi (indukcija enzima CYP3A). Kad se Eviplera primjenjuje istodobno s rifabutinom, preporučuje se dodatno uzimati tabletu rilpivirina od 25 mg na dan istodobno s Eviplerom, tijekom cijelog trajanja istodobne primjene rifabutina.
Rifabutin (300 mg jedanput na dan)/rilpivirin ³	Rifabutin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ 25-O-dezacetil-rifabutin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
Rifabutin (300 mg jedanput na dan)/rilpivirin (25 mg jedanput na dan)	Rilpivirin: AUC: ↓ 42 % C _{min} : ↓ 48 % C _{max} : ↓ 31 %	
Rifabutin (300 mg jedanput na dan)/rilpivirin (50 mg jedanput na dan)	Rilpivirin: AUC: ↑ 16 %* C _{min} : ↔* C _{max} : ↑ 43 %* *u usporedbi samo s 25 mg rilpivirina jedanput na dan	
Rifabutin/ tenofovirdizoproksil	Interakcija nije ispitana.	Eviplera se ne smije primjenjivati u kombinaciji s rifampicinom, jer će istodobna primjena vjerojatno prouzročiti značajno smanjenje koncentracije rilpivirina u plazmi (indukcija enzima CYP3A). To može rezultirati gubitkom terapijskog učinka lijeka Eviplera (vidjeti dio 4.3).
Rifampicin/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
Rifampicin (600 mg jedanput na dan)/rilpivirin ¹	Rifampicin: AUC: ↔ C _{min} : N/A C _{max} : ↔ 25-dezacetil-rifampicin: AUC: ↓ 9 % C _{min} : N/A C _{max} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↓ 80 % C _{min} : ↓ 89 % C _{max} : ↓ 69 %	
Rifampicin (600 mg jedanput na dan)/tenofovirdizoproksil (245 mg jedanput na dan)	Rifampicin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Rifapentin ²	Interakcija nije ispitana ni s jednom komponentom lijeka Eviplera.	Eviplera se ne smije primjenjivati u kombinaciji s rifapentinom, jer će istodobna primjena vjerojatno prouzročiti značajno smanjenje koncentracije rilpivirina u plazmi (indukcija enzima CYP3A). To može rezultirati gubitkom terapijskog učinka lijeka Eviplera (vidjeti dio 4.3).

Lijekovi prema terapijskom području	Učinci na razinu lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C_{max}, C_{min}	Preporuke za istodobnu primjenu s lijekom Eviplera
Makrolidni antibiotici		
Klaritromicin Eritromicin	Interakcija nije ispitana ni s jednom komponentom lijeka Eviplera.	Kombinacija lijeka Eviplera s ovim makrolidnim antibioticima može prouzročiti povećanje koncentracija rilpivirina u plazmi (inhibicija enzima CYP3A). Kad je moguće, treba razmotriti alternative kao što je azitromicin.
ANTIPILEPTICI		
Karbamazepin Okskarbazepin Fenobarbital Fenitoin	Interakcija nije ispitana ni s jednom komponentom lijeka Eviplera.	Eviplera se ne smije primjenjivati u kombinaciji s ovim antiepilepticima, jer istodobna primjena može prouzročiti značajno smanjenje koncentracije rilpivirina u plazmi (indukcija enzima CYP3A). To može rezultirati gubitkom terapijskog učinka lijeka Eviplera (vidjeti dio 4.3).
GLUKOKORTIKOIDI		
Deksametazon (sistemska, osim za primjenu jednostruke doze)	Interakcija nije ispitana ni s jednom komponentom lijeka Eviplera.	Eviplera se ne smije primjenjivati u kombinaciji s deksametazonom za sistemska primjenu (osim kao jednostruke doze), jer istodobna primjena može prouzročiti značajno, o dozi ovisno smanjenje koncentracije rilpivirina u plazmi (indukcija enzima CYP3A). To može rezultirati gubitkom terapijskog učinka lijeka Eviplera (vidjeti dio 4.3). Potrebno je razmotriti alternative, osobito za dugotrajnu primjenu.
INHIBITORI PROTONSKE PUMPE		
Omeprazol/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	Eviplera se ne smije primjenjivati u kombinaciji s inhibitorima protonske pumpe, jer će istodobna primjena vjerojatno prouzročiti značajno smanjenje koncentracije rilpivirina u plazmi (smanjena apsorpcija, povišenje želučanog pH). To može rezultirati gubitkom terapijskog učinka lijeka Eviplera (vidjeti dio 4.3).
Omeprazol (20 mg jedanput na dan)/rilpivirin ¹	Omeprazol: AUC: ↓ 14 % C _{min} : N/A C _{max} : ↓ 14 %	
Lansoprazol ² Rabeprazol ² Pantoprazol ² Esomeprazol ²	Rilpivirin: AUC: ↓ 40 % C _{min} : ↓ 33 % C _{max} : ↓ 40 %	
Omeprazol/ tenofoviridizoproksil	Interakcija nije ispitana.	

Lijekovi prema terapijskom području	Učinci na razinu lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min}	Preporuke za istodobnu primjenu s lijekom Eviplera
ANTAGONISTI H₂-RECEPTORA		
Famotidin/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	Kombinaciju lijeka Eviplera i antagonista H ₂ -receptora treba primjenjivati s osobitim oprezom, jer istodobna primjena može prouzročiti značajno smanjenje koncentracije rilpivirina u plazmi (smanjena apsorpcija, povišenje želučanog pH). Treba primjenjivati samo antagoniste H ₂ -receptora koji se mogu dozirati jedanput na dan. Treba primjenjivati strogi raspored doziranja uz uzimanje antagonista H ₂ -receptora najmanje 12 sati prije ili najmanje 4 sata nakon uzimanja lijeka Eviplera.
Famotidin (40 mg jednostruka doza koja se uzima 12 sati prije rilpivirina)/rilpivirin ¹ Cimetidin ² Nizatidin ² Ranitidin ²	Rilpivirin: AUC: ↓ 9 % C _{min} : N/A C _{max} : ↔	
Famotidin (40 mg jednostruka doza koja se uzima 2 sata prije rilpivirina)/rilpivirin ¹	Rilpivirin: AUC: ↓ 76 % C _{min} : N/A C _{max} : ↓ 85 %	
Famotidin (40 mg jednostruka doza koja se uzima 4 sata nakon rilpivirina)/rilpivirin ¹	Rilpivirin: AUC: ↑ 13 % C _{min} : N/A C _{max} : ↑ 21 %	
Famotidin/ tenofovirdizoproksil	Interakcija nije ispitana.	
ANTACIDI		
Antacidi (npr. aluminijev ili magnezijev hidroksid, kalcijev karbonat)	Interakcija nije ispitana ni s jednom komponentom lijeka Eviplera.	Kombinaciju lijeka Eviplera i antacida treba primjenjivati s oprezom, jer istodobna primjena može prouzročiti značajno smanjenje koncentracije rilpivirina u plazmi (smanjena apsorpcija, povišenje želučanog pH). Antacidi se smiju primjenjivati samo najmanje 2 sata prije ili najmanje 4 sata nakon uzimanja lijeka Eviplera.
OPIJATNI ANALGETICI		
Metadon/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	Nije potrebna prilagodba doze kad se metadon počinje istodobno primjenjivati s lijekom Eviplera. Međutim, preporučuje se klinički nadzor, jer u nekih bolesnika možda bude potrebno prilagoditi terapiju održavanja metadonom.
Metadon (60 – 100 mg jedanput na dan, individualizirana doza)/rilpivirin	R(-) metadon: AUC: ↓ 16 % C _{min} : ↓ 22 % C _{max} : ↓ 14 % Rilpivirin: AUC: ↔* C _{min} : ↔* C _{max} : ↔* *na temelju povijesnih kontrola	
Metadon/tenofovirdizoproksil	Metadon: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	

Lijekovi prema terapijskom području	Učinci na razinu lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min}	Preporuke za istodobnu primjenu s lijekom Eviplera
ANALGETICI		
Paracetamol/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	Nije potrebna prilagodba doze.
Paracetamol (500 mg jednostruka doza)/ rilpivirin ¹	Paracetamol: AUC: ↔ C _{min} : N/A C _{max} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C _{min} : ↑ 26 % C _{max} : ↔	
Paracetamol/ tenofovirdizoproksil	Interakcija nije ispitana.	
ORALNI KONTRACEPTIVI		
Etinilestradiol/noretindron/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	Nije potrebna prilagodba doze.
Etinilestradiol (0,035 mg jedanput na dan)/ rilpivirin	Etinilestradiol: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↑ 17 %	
Noretindron (1 mg jedanput na dan)/ rilpivirin	Noretindron: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↔* C _{min} : ↔* C _{max} : ↔* *na temelju povijesnih kontrola	
Etinilestradiol/noretindron/ tenofovirdizoproksil	Etinilestradiol: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Nije potrebna prilagodba doze.
Norgestimat/etinilestradiol/ tenofovirdizoproksil	Norgestimat: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : N/A Etinilestradiol: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	
ANTIARITMICI		
Digoksin/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	Nije potrebna prilagodba doze.
Digoksin/rilpivirin	Digoksin: AUC: ↔ C _{min} : N/A C _{max} : ↔	
Digoksin/tenofovirdizoproksil	Interakcija nije ispitana.	

Lijekovi prema terapijskom području	Učinci na razinu lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min}	Preporuke za istodobnu primjenu s lijekom Eviplera
ANTIKOAGULANSI		
Dabigatran eteksilat	Interakcija nije ispitana ni s jednom komponentom lijeka Eviplera.	Rizik od povećanja koncentracije dabigatrana u plazmi ne može se isključiti (inhibicija crijevnog P-gp). Kombinaciju lijeka Eviplera i dabigatran eteksilata potrebno je primjenjivati s oprezom.
IMUNOSUPRESIVI		
Takrolimus/tenofovirdizoproksil/emtricitabin	Takrolimus: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : N/A Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : N/A Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : N/A	Nije potrebna prilagodba doze.
ANTIDIJABETIČKI LIJEKOVI		
Metformin/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	Nije potrebna prilagodba doze.
Metformin (850 mg jednostruka doza)/rilpivirin	Metformin: AUC: ↔ C _{min} : N/A C _{max} : ↔	
Metformin/ tenofovirdizoproksil	Interakcija nije ispitana.	
BILJNI LIJEKOVI		
gospina trava (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interakcija nije ispitana ni s jednom komponentom lijeka Eviplera.	Eviplera se ne smije primjenjivati u kombinaciji s lijekovima koji sadrže gospinu travu, jer njihova istodobna primjena može prouzročiti značajno smanjenje koncentracije rilpivirina u plazmi. Zbog toga se može izgubiti terapijski učinak lijeka Eviplera (vidjeti dio 4.3).
INHIBITORI REDUKTAZE HMG-CoA		
Atorvastatin/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	Nije potrebna prilagodba doze.
Atorvastatin (40 mg jedanput na dan)/rilpivirin ¹	Atorvastatin: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 15 % C _{max} : ↑ 35 % Rilpivirin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↓ 9 %	
Atorvastatin/tenofovirdizoproksil	Interakcija nije ispitana.	

Lijekovi prema terapijskom području	Učinci na razinu lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min}	Preporuke za istodobnu primjenu s lijekom Eviplera
INHIBITORI FOSFODIESTERAZE TIP 5 (PDE-5)		
Sildenafil/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	Nije potrebna prilagodba doze.
Sildenafil (50 mg jednostruka doza)/ rilpivirin ¹	Sildenafil: AUC: ↔ C _{min} : N/A C _{max} : ↔	
Vardenafil ² Tadalafil ²	Rilpivirin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
Sildenafil/tenofovirdizoproksil	Interakcija nije ispitana.	

N/A = nije primjenjivo (engl. *not applicable*)

- Ovo ispitivanje interakcije provedeno je s dozom rilpivirinklorida koja je veća od preporučene da bi se procijenio maksimalni učinak na istodobno primijenjeni lijek. Preporuka za doziranje primjenjiva je za preporučenu dozu rilpivirina od 25 mg jedanput na dan.
- Ovo su lijekovi iz skupine u kojoj se mogu predvidjeti slične interakcije.
- Ovo ispitivanje interakcije provedeno je s dozom rilpivirinklorida koja je veća od preporučene da bi se procijenio maksimalni učinak na istodobno primijenjeni lijek.
- Glavni metabolit sofosbuvira u cirkulaciji.
- Ispitivanje provedeno s dodatnom dozom voksilaprevira od 100 mg kako bi se dosegle izloženosti voksilapreviru očekivane u bolesnika zaraženih virusom hepatitisa C (HCV).
- Ispitivanje provedeno emtricitabinom/rilpivirinom/tenofoviralafenamidom u kombiniranoj tableti s fiksnom dozom.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija u muškaraca i žena

Uz primjenu lijeka Eviplera mora se koristiti učinkovita kontracepcija.

Trudnoća

Ne postoje odgovarajuća i dobro kontrolirana ispitivanja lijeka Eviplera ili njegovih djelatnih tvari u trudnica. Ograničeni podaci u trudnica (između 300-1000 trudnoća) ukazuju da rilpivirin ne uzrokuje malformacije ili da nema fetalno/neonatalni toksični učinak (vidjeti dijelove 4.4, 5.1 i 5.2). Tijekom trudnoće su opažene manje izloženosti rilpivirinu; stoga je potrebno pažljivo pratiti virusno opterećenje. Opsežni podaci (više od 1000 trudnoća) ne ukazuju na postojanje malformacija i fetoneonatalno toksičnog učinka povezanog s emtricitabinom i tenofovirdizoproksilom.

Ispitivanja na životinjama s djelatnim tvarima lijeka Eviplera ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3).

Može se razmotriti primjena lijeka Eviplera tijekom trudnoće ako je neophodno.

Dojenje

Pokazalo se da se emtricitabin i tenofovirdizoproksil izlučuju u majčino mlijeko. Nije poznato izlučuje li se rilpivirin u majčino mlijeko. Rilpivirin se izlučuje u mlijeko u štakora.

Nema dovoljno podataka o učincima lijeka Eviplera na novorođenčad/dojenčad.

Zbog mogućih nuspojava u dojenčadi, žene je potrebno upozoriti da ne smiju dojiti ako uzimaju lijek Eviplera.

Kako bi se izbjeglo prenošenje HIV-a na dojenče, preporučuje se da žene koje žive s HIV-om ne doje.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o učinku lijeka Eviplera na plodnost u ljudi. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju da emtricitabin, rilpivirinklorid ili tenofoviridizoproksil imaju štetan učinak na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Eviplera ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, bolesnike treba obavijestiti da su tijekom liječenja djelatnim tvarima lijeka Eviplera prijavljeni umor, omaglica i somnolencija (vidjeti dio 4.8). To treba uzeti u obzir kad se procjenjuje sposobnost bolesnika da upravlja vozilima ili radi sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Kombinacija emtricitabina, rilpivirina i tenofoviridizoproksila ispitana je njihovom primjenom kao zasebnih lijekova u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni (ispitivanja III. faze C209 i C215). Kao režim liječenja jednom tabletom, Eviplera je ispitana u virološki suprimiranih bolesnika prebačenih s režima koji je sadržavao ritonavir pojačan IP (ispitivanje III. faze GS-US-264-0106) ili s kombinacije efavirenza/emtricitabina/tenofoviridizoproksila (ispitivanje IIb. faze GS-US-264-0111). U bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni, najčešće prijavljene nuspojave za koje se smatra da su moguće ili vjerojatno povezane s rilpivirinkloridom i emtricitabinom/tenofoviridizoproksilom bile su mučnina (9 %), omaglica (8 %), abnormalni snovi (8 %), glavobolja (6 %), proljev (5 %) i nesanica (5 %) (objedinjeni podaci iz kliničkih ispitivanja III. faze C209 i C215, vidjeti dio 5.1). U virološki suprimiranih bolesnika koji su prebačeni na lijek Eviplera, najčešće prijavljene nuspojave za koje se smatra da su moguće ili vjerojatno povezane s lijekom Eviplera bile su umor (3 %), proljev (3 %), mučnina (2 %) i nesanica (2 %) (podaci iz 48. tjedna ispitivanja III. faze GS-US-264-0106). Sigurnosni profil emtricitabina i tenofoviridizoproksila u tim je ispitivanjima bio dosljedan prethodnom iskustvu s tim lijekovima kad se svaki primjenjivao s drugim antiretrovirusnim lijekovima.

U bolesnika koji su primali tenofoviridizoproksil prijavljeni su rijetki slučajevi oštećenja bubrega, zatajenja bubrega i manje česti slučajevi proksimalne bubrežne tubulopatije (uključujući Fanconijev sindrom), koji su ponekad doveli do abnormalnosti kostiju (rijetko pridonoseći prijelomima). Preporučuje se nadzirati funkciju bubrega u bolesnika koji primaju lijek Eviplera (vidjeti dio 4.4).

Prekid terapije lijekom Eviplera u bolesnika istodobno inficiranih HIV-om i HBV-om može biti povezan s teškim akutnim pogoršanjima hepatitisa (vidjeti dio 4.4).

Tablični sažetak nuspojava

Nuspojave za koje se smatra da su barem moguće povezane s liječenjem komponentama lijeka Eviplera u kliničkim ispitivanjima i iskustvu nakon praćenja nakon stavljanja u promet navedene su u sljedećoj tablici 2 prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Unutar svake skupine po učestalosti nuspojave su prikazane slijedom prema sve manjoj ozbiljnosti. Učestalost se definira kao vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$) ili rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$).

Tablica 2: Tablični sažetak nuspojava na lijek Eviplera na temelju kliničkog ispitivanja i iskustva nakon stavljanja lijeka u promet lijeka Eviplera i njegovih pojedinačnih djelatnih tvari

Učestalost	Nuspojave
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>	
Često:	neutropenija ¹ , smanjeni broj bijelih krvnih stanica ² , sniženi hemoglobin ² , smanjeni broj trombocita ²
Manje često:	anemija ^{1, 4}
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>	
Često:	alergijska reakcija ¹
Manje često:	sindrom imunološke reaktivacije
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	
Vrlo često:	povišen ukupni kolesterol (natašte) ² , povišen LDL kolesterol (natašte) ² , hipofosfatemija ^{3, 5}
Često:	hipertrigliceridemija ^{1, 2} , hiperglikemija ¹ smanjen apetit ²
Manje često:	hipokalemija ^{3, 5}
Rijetko:	laktacidoza ³
<i>Psijijatrijski poremećaji</i>	
Vrlo često:	nesanica ^{1, 2}
Često:	depresija ² , depresivno raspoloženje ² , poremećaji spavanja ² , abnormalni snovi ^{1, 2}
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	
Vrlo često:	glavobolja ^{1, 2, 3} , omaglica ^{1, 2, 3}
Često:	somnolencija ²
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	
Vrlo često:	povišena pankreasna amilaza ² , povraćanje ^{1, 2, 3} , proljev ^{1, 3} , mučnina ^{1, 2, 3}
Često:	povišena amilaza uključujući povišenu pankreasnu amilazu ¹ , povišenu serumsku lipazu ^{1, 2} , bolovi u abdomenu ^{1, 2, 3} , nelagoda u abdomenu ² , distenzija abdomena ³ , dispepsija ¹ , vjetrovi ³ , suha usta ²
Manje često:	pankreatitis ³
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>	
Vrlo često:	povišene transaminaze (AST i/ili ALT) ^{1, 2, 3}
Često:	povišen bilirubin ^{1, 2}
Rijetko:	hepatitis ³ , steatoza jetre ³
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	
Vrlo često:	osip ^{1, 2, 3}
Često:	vezikulo-bulozni osip ¹ , pustulozni osip ¹ , urtikarija ¹ , promjena boje kože (pojačana pigmentacija) ^{1, 4} , makulopapularan osip ¹ , pruritus ¹
Manje često:	angioedem ^{1, 3, 6} , teške kožne reakcije sa sistemskim simptomima ⁷
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>	
Vrlo često:	povišena kreatin kinaza ¹
Često:	smanjena mineralna gustoća kostiju ³
Manje često:	rabdomioliza ^{3, 5} , mišićna slabost ^{3, 5}
Rijetko:	osteomalacija (očituje se kao bol u kostima i nerijetko pridonosi prijelomima) ^{3, 5, 8} , miopatija ^{3, 5}
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>	
Manje često:	proksimalna bubrežna tubulopatija uključujući Fanconijev sindrom ³ , povišen kreatinin ³ , proteinurija ³
Rijetko:	zatajenje bubrega (akutno i kronično) ³ , akutna tubularna nekroza ³ , nefritis (uključujući akutni intersticijski nefritis) ^{3, 8} , nefrogeni dijabetes insipidus ³
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	
Vrlo često:	astenija ^{1, 3}
Često:	bol ¹ , umor ²

¹ Nuspojava utvrđena za emtricitabin.

² Nuspojava utvrđena za rilpivirinklorid.

³ Nuspojava utvrđena tenofoviridizoproksilom.

⁴ Anemija je bila česta i promjena boje kože (pojačana pigmentacija) je bila vrlo česta kad se emtricitabin primjenjivao u pedijatrijskih bolesnika (vidjeti dio 4.8, *Pedijatrijska populacija*).

⁵ Ova nuspojava može nastati kao posljedica proksimalne bubrežne tubulopatije. Ne smatra se uzročno povezanom s tenofoviridizoproksilom u odsutnosti ovog stanja.

⁶ Ovo je bila rijetka nuspojava tenofoviridizoproksila. Također je bila uvrđena kao nuspojava za emtricitabin tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet, no nije prijavljena u randomiziranim kontroliranim kliničkim ispitivanjima emtricitabina u odraslih ili pedijatrijskih bolesnika s HIV-om. Kategorija učestalosti manje često procijenjena je na

temelju statističkog izračuna na osnovi ukupnog broja bolesnika izloženih emtricitabinu u ovim kliničkim ispitivanjima (n = 1563).

- 7 Ova nuspojava bila je identificirana tijekom praćenja lijeka Eviplera nakon stavljanja lijeka u promet (kombinacija s fiksnom dozom) no nije prijavljena u randomiziranim kontroliranim kliničkim ispitivanjima za lijek Eviplera. Kategorija učestalosti procijenjena je na temelju statističkog izračuna na osnovi ukupnog broja bolesnika izloženih lijeku Eviplera ili svim njegovim djelatnim tvarima u randomiziranim kontroliranim kliničkim ispitivanjima (n = 1261). Vidjeti dio 4.8, *Opis odabranih nuspojava*.
- 8 Ova nuspojava je bila identificirana tijekom praćenja lijeka nakon stavljanja lijeka u promet tenofoviridizoproksila no nije prijavljena u randomiziranim kontroliranim kliničkim ispitivanjima ili programu proširenog pristupa tenofoviridizoproksila. Kategorija učestalosti procijenjena je na temelju statističkog izračuna na osnovi ukupnog broja bolesnika izloženih tenofoviridizoproksilu u randomiziranim kontroliranim kliničkim ispitivanjima i programu proširenog pristupa (n = 7319).

Laboratorijski poremećaji

Lipidi

Prema objedinjenim podacima nakon 96 tjedana u ispitivanjima III. faze C209 i C215 na bolesnicima koji prethodno nisu bili liječeni, u skupinama koje su primale rilpivirin srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti ukupnog kolesterola (natašte) bila je 5 mg/dl, HDL (lipoprotein visoke gustoće) kolesterola (natašte) 4 mg/dl, LDL (lipoprotein niske gustoće) kolesterola (natašte) 1 mg/dl, a triglicerida (natašte) –7 mg/dl. U 48. tjednu ispitivanja III. faze GS-US-264-0106 virološki suprimiranih bolesnika prebačenih na lijek Eviplera s režima koji je sadržavao ritonavirirom pojačani IP, srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti ukupnog kolesterola (natašte) bila je –24 mg/dl, HDL kolesterola (natašte) –2 mg/dl, LDL kolesterola (natašte) –16 mg/dl i triglicerida (natašte) –64 mg/dl.

Opis odabranih nuspojava

Oštećenje bubrega

Budući da Eviplera može prouzročiti oštećenje bubrega, preporučuje se nadzirati funkciju bubrega (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8 *Sažetak sigurnosnog profila*). Proksimalna bubrežna tubulopatija općenito se povukla ili poboljšala nakon prekida terapije tenofoviridizoproksilom. Međutim, u nekih se bolesnika smanjenje CrCl nije potpuno riješilo usprkos prekidu terapije tenofoviridizoproksilom. Bolesnici s rizikom od oštećenja bubrega (kao što su bolesnici s početnim bubrežnim čimbenicima rizika, uznapredovalom HIV bolešću ili bolesnici koji istodobno primaju nefrotoksične lijekove) pod povećanim su rizikom od nepotpunog oporavka funkcije bubrega usprkos prekidu terapije tenofoviridizoproksilom (vidjeti dio 4.4).

Laktacidoza

Uz primjenu tenofoviridizoproksila samog ili u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima prijavljeni su slučajevi laktacidoze. Bolesnici s predisponirajućim čimbenicima, kao što su bolesnici s bolešću dekompenzacije jetre ili oni koji istodobno uzimaju lijekove za koje je poznato da izazivaju laktacidozu, pod povećanim su rizikom od razvoja teške laktacidoze tijekom liječenja tenofoviridizoproksilom, uključujući smrtni ishod.

Metabolički parametri

Tijekom antivirusne terapije mogu se povećati tjelesna težina i povišiti razine lipida i glukoze u krvi (vidjeti dio 4.4).

Sindrom imunološke reaktivacije

U bolesnika inficiranih HIV-om s teškom imunodeficijencijom u vrijeme uvođenja liječenja CART-om mogu nastati upalna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke infekcije. Autoimuni poremećaji (poput Gravesove bolesti i autoimunog hepatitisa) također su prijavljeni; međutim, prijavljeno vrijeme do nastupa poremećaja više varira i ti događaji mogu se pojaviti puno mjeseci nakon početka liječenja (vidjeti dio 4.4).

Osteonekroza

Prijavljeni su slučajevi osteonekroze, osobito u bolesnika s općepoznatim čimbenicima rizika, uznapredovalom HIV bolešću ili dugotrajnom izloženošću CART-u. Učestalost nije poznata (vidjeti dio 4.4).

Teške kožne reakcije

Tijekom praćenja lijeka Eviplera nakon stavljanja u promet prijavljeni su slučajevi teških kožnih reakcija sa sistemskim simptomima, uključujući osipe praćene vrućicom, mjehurima na koži, konjunktivitisom, angioedemom, povećanom funkcijom jetre prema nalazima pretraga i/ili eozinofilijom (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Nema dovoljno podataka o sigurnosti primjene za djecu mlađu od 18 godina. Eviplera se ne preporučuje u ove populacije (vidjeti dio 4.2).

Kada je emtricitabin (jedna od djelatnih tvari lijeka Eviplera) primijenjen pedijatrijskim bolesnicima, sljedeće nuspojave su prijavljene učestalije uz nuspojave prijavljene kod odraslih osoba: anemija je bila česta (9,5 %) i promjena boje kože (pojačana pigmentacija) je bila vrlo česta (31,8 %) u pedijatrijskih bolesnika (vidjeti dio 4.8, *Tablični sažetak nuspojava*).

Druge posebne populacije

Starije osobe

Eviplera nije ispitana u bolesnika starijih od 65 godina. U starijih bolesnika postoji veća vjerojatnost da imaju smanjenu funkciju bubrega pa je stoga potreban oprez kad se starije bolesnike liječi lijekom Eviplera (vidjeti dio 4.4).

Bolesnici s oštećenjem bubrega

Tenofovirdizoprosil može prouzročiti bubrežnu toksičnost pa se preporučuje pomno nadziranje funkcije bubrega u svakog bolesnika s oštećenjem bubrega koji se liječi lijekom Eviplera (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.2).

Bolesnici istodobno zaraženi HIV-om i HBV-om ili HCV-om

Profil nuspojava emtricitabina, rilpivirinklorida i tenofovirdizoprosila u bolesnika s istodobnom infekcijom HIV/HBV ili HIV/HCV bio je sličan profilu koji je zapažen u bolesnika zaraženih virusom HIV-a bez istodobne druge infekcije. Međutim, kao što se moglo i očekivati, povišenje AST i ALT vrijednosti nastupilo je češće u ove populacije nego u opće populacije zaražene HIV-om.

Egzacerbacije hepatitisa nakon prekida liječenja

U bolesnika s HIV-om koji su istodobno imali infekciju HBV-om, nakon prekida liječenja pojavili su se klinički i laboratorijski dokazi hepatitisa (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

U slučaju predoziranja moguć je povećani rizik od nuspojava povezanih s lijekom Eviplera i njegovim pojedinačnim djelatnim tvarima.

U slučaju predoziranja, bolesnika se mora nadzirati zbog znakova toksičnosti (vidjeti dio 4.8), a standardno potpuno liječenje primijeniti po potrebi uključujući promatranje kliničkog stanja bolesnika i nadziranje vitalnih znakova i EKG-a (QT interval).

Ne postoji specifični antidot za predoziranje lijekom Eviplera. Do 30 % doze emtricitabina i približno 10 % doze tenofovira može se ukloniti hemodijalizom. Nije poznato mogu li se emtricitabin ili tenofovir ukloniti peritonejskom dijalizom. Budući da je rilpivirin u visokom postotku vezan za proteine plazme, nije vjerojatno da će dijaliza rezultirati značajnim uklanjanjem te djelatne tvari. Daljnje zbrinjavanje potrebno je provoditi sukladno kliničkoj indikaciji ili preporukama nacionalnog centra za kontrolu otrovanja, ako on postoji.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antivirusni lijekovi za sistemsku primjenu, antivirusni lijekovi za liječenje HIV-infekcije, kombinacije. ATK oznaka: J05AR08.

Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinci

Emtricitabin je nukleozidni analog citidina. Tenofovirdizoproksil pretvara se *in vivo* u tenofovir, nukleozidni monofosfatni (nukleotidni) analog adenozin monofosfata. I emtricitabin i tenofovir imaju aktivnost koja je specifična za HIV-1, HIV-2 i HBV.

Rilpivirin je diarilpirimidinski nenukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze virusa HIV-1. Djelovanje rilpivirina posredovano je nekompetitivnom inhibicijom HIV-1 reverzne transkriptaze (RT).

Stanični enzimi fosforiliraju emtricitabin i tenofovir u emtricitabin trifosfat odnosno tenofovirdifosfat. Ispitivanja *in vitro* pokazala su da se i emtricitabin i tenofovir mogu potpuno fosforilirati kada se zajedno kombiniraju u stanicama. Emtricitabin trifosfat i tenofovirdifosfat kompetitivno inhibiraju HIV-1RT, što rezultira terminacijom DNK lanca.

I emtricitabin trifosfat i tenofovirdifosfat slabi su inhibitori DNK polimeraza u sisavaca i nema dokaza toksičnosti za mitohondrije *in vitro* i *in vivo*. Rilpivirin ne inhibira ljudske stanične DNK polimeraze α , β i mitohondrijsku DNK polimerazu γ .

Antivirusno djelovanje *in vitro*

Trojna kombinacija emtricitabina, rilpivirina i tenofovira pokazala je sinergističko antivirusno djelovanje u staničnoj kulturi.

Antivirusno djelovanje emtricitabina protiv laboratorijskih i kliničkih izolata virusa HIV-1 procijenilo se na limfoblastoidnim staničnim linijama, staničnoj liniji MAGI-CCR5 i mononuklearnim stanicama periferne krvi. Vrijednosti 50 %-tne učinkovite koncentracije (EC_{50}) za emtricitabin kretale su se u rasponu od 0,0013 do 0,64 μ M.

Emtricitabin je pokazao antivirusno djelovanje u staničnoj kulturi protiv podtipova HIV-1 A, B, C, D, E, F i G (vrijednosti EC_{50} bile su u rasponu od 0,007 do 0,075 μ M) i specifično djelovanje protiv soja HIV-2 (vrijednosti EC_{50} bile su u rasponu od 0,007 do 1,5 μ M).

U ispitivanjima kombinacije emtricitabina s nukleozidnim inhibitorima reverzne transkriptaze (abakavir, didanozin, lamivudin, stavudin, tenofovir i zidovudin), nenukleozidnim inhibitorima reverzne transkriptaze (delavirdin, efavirenz, nevirapin i rilpivirin) i inhibitorima proteaze (amprenavir, nelfinavir, ritonavir i sakvinavir) primijećeni su aditivni do sinergistički učinci.

Rilpivirin je pokazao djelovanje protiv laboratorijskih sojeva divljeg tipa HIV-1 u akutno zaraženoj liniji T-stanica uz medijan EC_{50} za HIV-1/IIIB od 0,73 nM (0,27 ng/ml). Iako je rilpivirin pokazao ograničeno *in vitro* djelovanje protiv virusa HIV-2 s vrijednostima EC_{50} u rasponu od 2510 do 10 830 nM (920 do 3970 ng/ml), ne preporučuje se liječenje infekcije virusom HIV-2 rilpivirinkloridom budući da nema kliničkih podataka.

Rilpivirin je također pokazao antivirusno djelovanje protiv širokog panela primarnih izolata HIV-1 skupine M (podtipovi A, B, C, D, F, G, H) uz vrijednosti EC_{50} u rasponu od 0,07 do 1,01 nM (0,03 do 0,37 ng/ml) i primarnih izolata skupine O uz vrijednosti EC_{50} u rasponu od 2,88 do 8,45 nM (1,06 do 3,10 ng/ml).

Antivirusno djelovanje tenofovira protiv laboratorijskih i kliničkih izolata HIV-1 procijenilo se na limfoblastoidnim staničnim linijama, primarnim monocitnim/makrofagnim stanicama i limfocitima periferne krvi. Vrijednosti EC_{50} za tenofovir bile su u rasponu od 0,04 do 8,5 μ M.

Tenofovir je pokazao antivirusno djelovanje u staničnoj kulturi protiv podtipova A, B, C, D, E, F, G i O virusa HIV-1 (vrijednosti EC_{50} u rasponu od 0,5 do 2,2 μ M) i specifično djelovanje protiv soja HIV-2 (vrijednosti EC_{50} u rasponu od 1,6 do 5,5 μ M).

U ispitivanjima kombinacije tenofovira s nukleozidnim inhibitorima reverzne transkriptaze (abakavir, didanozin, emtricitabin, lamivudin, stavudin i zidovudin), nenukleozidnim inhibitorima reverzne transkriptaze (delavirdin, efavirenz, nevirapin i rilpivirin) i inhibitorima proteaze (amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir i sakvinavir) primijećeni su aditivni do sinergistički učinci.

Rezistencija

Uzimajući u obzir sve dostupne *in vitro* podatke i podatke dobivene od bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni, na djelovanje lijeka Eviplera mogu utjecati sljedeće mutacije HIV-1 RT povezane s rezistencijom, kad su prisutne na početku: K65R, K70E, K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138Q, E138R, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, M184I, M184V, Y188L, H221Y, F227C, M230I, M230L i kombinacija L100I i K103N.

Ne može se isključiti negativni učinak NNRTI-mutacija osim onih navedenih gore (npr. mutacije K103N ili L100I kao jedine mutacije), budući da nije ispitan *in vivo* na dovoljnom broju bolesnika.

Kao i s drugim antiretrovirusnim lijekovima, u primjeni lijeka Eviplera treba se rukovoditi nalazima ispitivanja rezistencije i/ili prethodno dobivenim podacima o rezistenciji (vidjeti dio 4.4).

U staničnoj kulturi

Rezistencija na emtricitabin ili tenofovir ustanovljena je *in vitro* te u nekih bolesnika inficiranih virusom HIV-1 zbog razvoja supstitucije M184V ili M184I u RT s emtricitabinom ili supstitucije K65R u RT s tenofovirom. Osim toga, supstitucija K70E u HIV-1 RT selektivno je izdvojena tenofovirom i dovela je do niske razine smanjene osjetljivosti na abakavir, emtricitabin, tenofovir i lamivudin. Nisu utvrđeni nikakvi drugi putovi rezistencije na emtricitabin ili tenofovir. Virusi rezistentni na emtricitabin s mutacijom M184V/I bili su križno rezistentni na lamivudin, ali su zadržali osjetljivost na didanozin, stavudin, tenofovir, zalcitabin i zidovudin. Mutacija K65R također se može selektivno izdvojiti abakavirom ili didanozinom i rezultirati smanjenom osjetljivošću na ove lijekove i na lamivudin, emtricitabin i tenofovir. Tenofovirdizoproksil treba izbjegavati u bolesnika s HIV-1 koji nose mutaciju K65R. Mutacije K65R, M184V i K65R+M184V virusa HIV-1 ostaju potpuno osjetljive na rilpivirin.

U staničnoj kulturi izabrani su sojevi rezistentni na rilpivirin, počevši s divljim tipom virusa HIV-1 različitog porijekla i podtipa te s virusom HIV-1 rezistentnim na nenukleozidne inhibitore reverzne transkriptaze. Najčešće primijećene mutacije povezane s rezistencijom koje su se pojavile uključivale su L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C i M230I.

U bolesnika zaraženih virusom HIV-1 koji prethodno nisu bili liječeni

U analizama rezistencije koristila se šira definicija virološkog neuspjeha od one u analizi primarne djelotvornosti. U analizi objedinjenih podataka o rezistenciji iz 96. tjedna u bolesnika koji su primali rilpivirin u kombinaciji s emtricitabinom/tenofoviridizoproksilom opažen je veći rizik od virološkog neuspjeha u bolesnika u skupini koja je primala rilpivirin tijekom prvih 48 tjedana u ovim kliničkim ispitivanjima (11,5 % u skupini koja je primala rilpivirin i 4,2 % u skupini koja je primala efavirenz), dok su niske stope virološkog neuspjeha, koje su bile slične u obje terapijske skupine, bile opažene u analizi podataka iz razdoblja od 48. do 96. tjedna (15 bolesnika ili 2,7 % u skupini koja je primala rilpivirin i 14 bolesnika ili 2,6 % u skupini koja je primala efavirenz). Među njima je virološki neuspjeh bio prisutan u 5/15 (rilpivirin) i 5/14 (efavirenz) bolesnika s početnim virusnim opterećenjem od $\leq 100\,000$ kopija/ml.

U analizi objedinjenih podataka o rezistenciji iz 96. tjedna za bolesnike koji su primali emtricitabin/tenofoviridizoproksil + rilpivirinklorid u kliničkim ispitivanjima III. faze C209 i C215, u 78 bolesnika postojao je virološki neuspjeh, a genotipski podaci o rezistenciji bili su dostupni za 71 od tih bolesnika. U toj su analizi mutacije povezane s rezistencijom na nenukleozidne inhibitore reverzne transkriptaze koje su se najčešće razvile u tih bolesnika bile: V90I, K101E, E138K/Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y i F227C. Najčešće mutacije bile su iste u analizi iz 48. i onoj iz 96. tjedna. U tim ispitivanjima prisutnost mutacija V90I i V189I na početku ispitivanja nije utjecala na odgovor. Supstitucija E138K pojavljivala se najčešće tijekom liječenja rilpivirinom, obično u kombinaciji sa supstitucijom M184I. U skupini koja je primala rilpivirin, 52 % bolesnika s virološkim neuspjehom istodobno je razvilo mutacije na NNRTI i NRTI. Mutacije povezane s rezistencijom na nukleozidne inhibitore reverzne transkriptaze koje su se razvile u 3 ili više bolesnika tijekom razdoblja liječenja bile su: K65R, K70E, M184V/I i K219E.

Do 96. tjedna u skupini koja je primala rilpivirin, manji je broj bolesnika s početnim virusnim opterećenjem $\leq 100\,000$ kopija/ml razvio supstitucije povezane s rezistencijom i/ili fenotipsku rezistenciju na rilpivirin (7/288) nego bolesnika s početnim virusnim opterećenjem $> 100\,000$ kopija/ml (30/262). Među onima koji su razvili rezistenciju na rilpivirin, 4/7 bolesnika s početnim virusnim opterećenjem $\leq 100\,000$ kopija/ml i 28/30 bolesnika s početnim virusnim opterećenjem $> 100\,000$ kopija/ml imalo je križnu rezistenciju na druge NNRTI-eve.

U virološki suprimiranih bolesnika zaraženih virusom HIV-1

Ispitivanje GS-US-264-0106

Od 469 bolesnika liječenih lijekom Eviplera [317 bolesnika prebačenih na lijek Eviplera na početku (skupina na lijeku Eviplera) i 152 bolesnika koji su se prebacili u 24. tjednu (skupina s kasnim prebacivanjem)], analiza na razvoj rezistencije provedena je u ukupno 7 bolesnika i svi su imali dostupne genotipske i fenotipske podatke. Do 24. tjedna, dva bolesnika koji su se prebacili na lijek Eviplera na početku (2 od 317 bolesnika, 0,6 %) i jedan bolesnik koji se održao na režimu ritonavirovom pojačanim IP [skupina ostala na početnom režimu liječenja] (1 od 159 bolesnika, 0,6 %) razvili su genotipsku i/ili fenotipsku rezistenciju na ispitivane lijekove. Nakon 24. tjedna, virus HIV-1 u 2 dodatna bolesnika u skupini na lijeku Eviplera razvio je rezistenciju do 48. tjedna (ukupno 4 od 469 bolesnika, 0,9 %). Preostala 3 bolesnika liječena lijekom Eviplera nisu imala rezistenciju koja se pojavila na liječenje.

Najčešće mutacije povezane s rezistencijom koja se pojavila na liječenje u bolesnika liječenih lijekom Eviplera bile su MV184V/I i E138K u RT. Svi bolesnici ostali su osjetljivi na tenofovir. Od 24 bolesnika liječena lijekom Eviplera koji su imali supstituciju K103N povezanu s NNRTI koja je kod njihovog virusa HIV-1 postojala već na početku, virološka supresija bila je održana tijekom 48 tjedana u 17 od 18 bolesnika u skupini prebačenoj na lijek Eviplera i tijekom 24 tjedna u 5 od 6 bolesnika u skupini bolesnika koji su ostali na početnom režimu. Jedan bolesnik s prisutnom K103N na početku imao je virološki neuspjeh uz dodatnu rezistenciju koja se pojavila na liječenje do 48. tjedna.

Ispitivanje GS-US-264-0111

Do 48. tjedna, rezistencija na liječenje nije se razvila u 2 bolesnika s virološkim neuspjehom među bolesnicima koji su s efavirenza/emtricitabina/tenofoviridizoproksila bili prebačeni na lijek Eviplera (0 od 49 bolesnika).

Križna rezistencija

Nije dokazana značajna križna rezistencija između varijanti HIV-1 rezistentnih na rilpivirin i emtricitabina ili tenofovira, ili između varijanti rezistentnih na emtricitabin ili tenofovir i rilpivirina.

U staničnoj kulturi

Emtricitabin

Virusi rezistentni na emtricitabin sa supstitucijom M184V/I bili su križno rezistentni na lamivudin, ali su zadržali osjetljivost na didanozin, stavudin, tenofovir i zidovudin.

Virusi sa supstitucijama koje izazivaju smanjenu osjetljivost na stavudin i mutacijama povezanim s analogom timidina (TAM) zidovudinom (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, K219Q/E) ili na didanozin (L74V) ostali su osjetljivi na emtricitabin. HIV-1 koji sadrži supstituciju K103N ili druge supstitucije povezane s rezistencijom na rilpivirin i druge nenukleozidne inhibitore reverzne transkriptaze bio je osjetljiv na emtricitabin.

Rilpivirinklorid

U panelu sa 67 rekombinantnih laboratorijskih sojeva HIV-1 s jednom mutacijom povezanom s rezistencijom na položajima u RT povezanim s rezistencijom na nenukleozidne inhibitore reverzne transkriptaze, uključujući najčešće pronađene K103N i Y181C, rilpivirin je pokazao antivirusno djelovanje protiv 64 (96 %) od tih sojeva. Jedine mutacije povezane s rezistencijom koje su bile povezane s gubitkom osjetljivosti na rilpivirin bile su K101P i Y181V/I. Samo supstitucija K103N nije rezultirala smanjenom osjetljivošću na rilpivirin, ali kombinacija K103N i L100I rezultirala je sedmerostruko smanjenom osjetljivošću na rilpivirin. U drugom ispitivanju, supstitucija Y188L dovela je do deveterostruko smanjene osjetljivosti kliničkih izolata na rilpivirin i šesterostruko smanjene osjetljivosti izolata s ciljanom (engl. *site-directed*) mutagenezom.

Tenofoviridizoproksil

Supstitucije K65R i K70E rezultiraju smanjenom osjetljivošću na abakavir, didanozin, lamivudin, emtricitabin i tenofovir, ali zadržavaju osjetljivost na zidovudin.

Bolesnici s virusom HIV-1 koji je izražavao tri ili više TAM-ova, među kojima i supstituciju M41L ili L210W na RT, pokazali su smanjeni odgovor na tenofoviridizoproksil.

Virološki odgovor na tenofoviridizoproksil nije bio smanjen u bolesnika s HIV-1 koji je izražavao supstituciju M184V povezanu s rezistencijom na abakavir/emtricitabin/lamivudin.

Virusi HIV-1 koji su sadržavali K103N, Y181C ili supstitucije povezane s rilpivirinom s rezistencijom na nenukleozidne inhibitore reverzne transkriptaze bili su osjetljivi na tenofovir.

U bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni

Tablica 3 niže prikazuje ishode rezistencije, uključujući križnu rezistenciju na druge NNRTI-eve, u bolesnika koji su primali rilpivirinklorid u kombinaciji s emtricitabinom/tenofoviridizoproksilom u ispitivanjima III. faze (objedinjeni podaci iz ispitivanja C209 i C215), u kojih je nastupio virološki neuspjeh.

Tablica 3: Ishodi ispitivanja fenotipske rezistencije i križne rezistencije u ispitivanjima C209 i C215 (objedinjeni podaci) u bolesnika koji su primali rilpivirinklorid u kombinaciji s emtricitabinom/tenofoviridizoproksilom u 96. tjednu (na temelju analize rezistencije)

	U bolesnika s fenotipskim podacima (n = 66)	U bolesnika s BL VL ¹ ≤ 100 000 kopija/ml (n = 22)	U bolesnika s BL VL ¹ > 100 000 kopija/ml (n = 44)
Rezistencija na rilpivirin ²	31/66	4/22	27/44
Križna rezistencija ³ na etravirin	28/31	3/4	25/27
efavirenz	27/31	3/4	24/27
nevirapin	13/31	1/4	12/27
Rezistencija na emtricitabin/ lamivudin (M184I/V)	40/66	9/22	31/44
Rezistencija na tenofovir (K65R)	2/66	0/22	2/44

1 BL VL= početno virusno opterećenje.

2 Fenotipska rezistencija na rilpivirin (promjena za više od > 3,7 puta u usporedbi s kontrolom).

3 Fenotipska rezistencija (Antivirogram).

U virološki suprimiranih bolesnika zaraženih virusom HIV-1

U ispitivanju GS-US-264-0106, 4 od 469 bolesnika prebačenih s režima ritonavirirom pojačanim inhibitorom proteaze (IP) na lijek Eviplera imalo je HIV-1 sa smanjenom osjetljivošću na barem jednu komponentu lijeka Eviplera do 48. tjedna. *De novo* rezistencija na emtricitabin/lamivudin opažena je u 4 slučaja, a na rilpivirin u 2 slučaja, s posljedičnom križnom rezistencijom na efavirenz (2/2), nevirapin (2/2) i etravirin (1/2).

Učinci na elektrokardiogram

Učinak rilpivirinklorida u preporučenoj dozi od 25 mg jedanput na dan na QTcF interval procijenjen je u randomiziranom križnom ispitivanju placebo i aktivne kontrole (moksifloksacin 400 mg jedanput na dan) u 60 zdravih odraslih ispitanika, uz 13 mjerenja tijekom 24 sata u stanju dinamičke ravnoteže. Rilpivirinklorid u preporučenoj dozi od 25 mg jedanput na dan nije povezan s klinički važnim učinkom na QTc.

Kad su se u zdravih odraslih ispitanika ispitivale doze rilpivirinklorida od 75 mg jedanput na dan odnosno 300 mg jedanput na dan koje su bile iznad terapijskih, maksimalne srednje vremenski usklađene (95 % gornja granica pouzdanosti) razlike u QTcF intervalu u odnosu na placebo nakon osnovne korekcije bile su 10,7 (15,3) odnosno 23,3 (28,4) ms. U stanju dinamičke ravnoteže, primjena rilpivirinklorida od 75 mg jedanput na dan rezultirala je srednjom vrijednosti C_{max} približno 2,6 puta većom, a primjena doze od 300 mg jedanput na dan srednjom vrijednosti C_{max} približno 6,7 puta većom od srednje vrijednosti C_{max} u stanju dinamičke ravnoteže primijećene uz preporučenu dozu rilpivirinklorida od 25 mg jedanput na dan.

Kliničko iskustvo

Bolesnici zaraženi virusom HIV-1 koji prethodno nisu bili liječeni

Djelotvornost lijeka Eviplera temelji se na analizama podataka iz 96. tjedna prikupljenih u dva randomizirana, dvostruko slijepa, kontrolirana ispitivanja C209 i C215. Uključeni su bolesnici inficirani virusom HIV-1 koji prethodno nisu bili liječeni antiretrovirusnom terapijom (n = 1368), koji su u plazmi imali HIV-1 RNK ≥ 5000 kopija/ml i koji su bili probirani na osjetljivost na N(t)RTI i odsutnost mutacija specifično povezanih s rezistencijom na nenukleozidne inhibitore reverzne transkriptaze. Ispitivanja imaju potpuno jednak ustroj uz izuzetak osnovnog terapijskog režima. Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 1:1 u skupinu koja je primala rilpivirinklorid 25 mg (n = 686) jedanput na dan i skupinu koja je primala efavirenz 600 mg (n = 682) jedanput na dan uz osnovni terapijski režim. U ispitivanju C209 (n = 690), osnovni terapijski režim sastojao se od emtricitabina/tenofoviridizoproksila. U ispitivanju C215 (n = 678), osnovni terapijski režim sastojao se

od 2 N(t)RTI po izboru ispitivača: emtricitabin/tenofovir-dizoproksil (60 %, n = 406) ili lamivudin/zidovudin (30 %, n = 204) ili abakavir plus lamivudin (10 %, n = 68).

U analizi objedinjenih podataka iz ispitivanja C209 i C215 za bolesnike koji su primali osnovni terapijski režim emtricitabinom/tenofovir-dizoproksilom, demografske značajke i početne značajke bolesti bile su uravnotežene između skupine na rilpivirinu i skupine na efavirenu. Tablica 4 prikazuje odabrane demografske značajke i početne značajke bolesti. Medijan HIV-1 RNK u plazmi bila je 5,0 odnosno 5,0 log₁₀ kopija/ml a medijan broja CD4+ bila je 247 × 10⁶ stanica/l odnosno 261 × 10⁶ stanica/l u bolesnika randomiziranih u skupinu koja je primala rilpivirin odnosno skupinu koja je primala efavirenz.

Tablica 4: Demografske značajke i početne značajke bolesti u odraslih bolesnika zaraženih virusom HIV-1 koji prethodno nisu bili liječeni antiretrovirusnim lijekovima, u ispitivanjima C209 i C215 (objedinjeni podaci za bolesnike koji su primali rilpivirinklorid ili efavirenz u kombinaciji s emtricitabinom/tenofovir-dizoproksilom) u 96. tjednu

	Rilpivirin + emtricitabin/tenofovir- dizoproksil	Efavirenz + emtricitabin/tenofovir- dizoproksil
	n = 550	n = 546
Demografske značajke		
Medijan dobi (raspon), godine	36,0 (18–78)	36,0 (19–69)
Spol		
muški	78 %	79 %
ženski	22 %	21 %
Rasna pripadnost		
bijelci	64 %	61 %
crnci/afroamerikanci	25 %	23 %
azijati	10 %	13 %
drugi	1 %	1 %
Lokalni propisi zabranjivali su pitanje o pripadnosti	1 %	1 %
Početne značajke bolesti		
Medijan početne vrijednosti HIV-1 RNK (raspon) log ₁₀ kopija/ml u plazmi	5,0 (2–7)	5,0 (3–7)
Medijan početnog broja stanica CD4+ (raspon), × 10 ⁶ stanica/l	247 (1–888)	261 (1–857)
Postotak bolesnika s istodobnom infekcijom HBV/HCV	7,7 %	8,1 %

Analiza virološkog odgovora (< 50 HIV-1 RNK kopija/ml) prema podskupinama u 48. i 96. tjednu te virološkog neuspjeha prema početnom virusnom opterećenju (objedinjeni podaci iz dvaju kliničkih ispitivanja III. faze, C209 i C215, za bolesnike koji su primali emtricitabin/tenofovir-dizoproksil kao osnovni terapijski režim) prikazana je u tablici 5. Stopa odgovora (potvrđeno nemjerljivo virusno opterećenje < 50 HIV-1 RNK kopija/ml) u 96. tjednu u skupini koja je primala rilpivirin bila je usporediva s onom u skupini koja je primala efavirenz. U 96. tjednu je incidencija virološkog neuspjeha bila viša u skupini koja je primala rilpivirin nego u skupini koja je primala efavirenz; međutim, virološki neuspjeh većinom je nastao u prvih 48 tjedana liječenja. U 96. tjednu, prekidi liječenja zbog nuspojava bili su češći u skupini koja je primala efavirenz nego u skupini koja je primala rilpivirin.

Tablica 5: Virološki ishodi randomiziranog liječenja u ispitivanjima C209 i C215 (objedinjeni podaci za bolesnike koji su primali rilpivirinklorid ili efavirenz u kombinaciji s emtricitabinom/tenofoviridizoproksilom) u 48. tjednu (primarno) i 96. tjednu

	Rilpivirin + emtricitabin/teno- foviridizoproksil n = 550	Efavirenz + emtricitabin/teno- foviridizoproksil n = 546	Rilpivirin + emtricitabin/ tenofoviridizoproksil n = 550	Efavirenz + emtricitabin/ tenofoviridizoproksil n = 546
	48. tjedan		96. tjedan	
Ukupni odgovor (HIV-1 RNK < 50 kopija/ml (TLOVR ^a)) ^b	83,5 % (459/550) (80,4; 86,6)	82,4 % (450/546) (79,2; 85,6)	76,9 % (423/550)	77,3 % (422/546)
Prema početnom virusnom opterećenju (kopija/ml)				
≤ 100 000	89,6 % (258/288) (86,1; 93,1)	84,8 % (217/256) (80,4; 89,2)	83,7 % (241/288)	80,8 % (206/255)
> 100 000	76,7 % (201/262) (71,6; 81,8)	80,3 % (233/290) (75,8; 84,9)	69,5 % (182/262)	74,2 % (216/291)
Prema početnom broju stanica CD4+ (x 10⁶ stanica/l)				
< 50	51,7 % (15/29) (33,5; 69,9)	79,3 % (23/29) (64,6; 94,1)	48,3 % (28,9; 67,6)	72,4 % (55,1; 89,7)
≥ 50 – 200	80,9 % (123/152) (74,7; 87,2)	80,7 % (109/135) (74,1; 87,4)	71,1 % (63,8; 78,3)	72,6 % (65,0; 80,2)
≥ 200 – 350	86,3 % (215/249) (82,1; 90,6)	82,3 % (205/249) (77,6; 87,1)	80,7 % (75,8; 85,7)	78,7 % (73,6; 83,8)
≥ 350	89,1 % (106/119) (83,5; 94,7)	85,0 % (113/133) (78,9; 91,0)	84,0 % (77,4; 90,7)	80,5 % (73,6; 87,3)
Bez odgovora				
Virološki neuspjeh (svi bolesnici)	9,5 % (52/550)	4,2 % (23/546)	11,5 % (63/550) ^c	5,1 % (28/546) ^d
Prema početnom virusnom opterećenju (kopija/ml)				
≤ 100 000	4,2 % (12/288)	2,3 % (6/256)	5,9 % (17/288)	2,4 % (6/255)
> 100 000	15,3 % (40/262)	5,9 % (17/290)	17,6 % (46/262)	7,6 % (22/291)
Smrt	0	0,2 % (1/546)	0	0,7 % (4/546)
Prekid liječenja zbog nuspojava (štetni događaj)	2,2 % (12/550)	7,1 % (39/546)	3,6 % (20/550)	8,1 % (44/546)
Prekid liječenja iz drugog razloga (ne zbog štetnog događaja) ^e	4,9 % (27/550)	6,0 % (33/546)	8 % (44/550)	8,8 % (48/546)

n = ukupni broj bolesnika po terapijskoj skupini.

a ITT TLOVR = vrijeme do gubitka virološkog odgovora u skupini s namjerom liječenja.

b Razlika u stopi odgovora je 1 % (95 % interval pouzdanosti od –3 % do 6 %) pomoću normalne aproksimacije.

c Od primarne analize u 48. tjednu do 96. tjedna bilo je 17 novih slučajeva virološkog neuspjeha (6 bolesnika s početnim virološkim opterećenjem ≤ 100 000 kopija/ml i 11 bolesnika s početnim virološkim opterećenjem od > 100 000 kopija/ml). Bilo je i reklasifikacija u 48. tjednu kad se radila primarna analiza, najčešće iz skupine virološkog neuspjeha u skupinu prekida liječenja zbog drugih razloga (ne zbog štetnog događaja).

d Od primarne analize u 48. tjednu do 96. tjedna bilo je 10 novih slučajeva virološkog neuspjeha (3 bolesnika s početnim virološkim opterećenjem ≤ 100 000 kopija/ml i 7 bolesnika s početnim virološkim opterećenjem > 100 000 kopija/ml). Bilo je i reklasifikacija u 48. tjednu kad se radila primarna analiza, najčešće iz skupine virološkog neuspjeha u skupinu prekida liječenja zbog drugih razloga (ne zbog štetnog događaja).

e npr. izgubljen iz praćenja, nesuradljivost, povlačenje pristanka.

Pokazalo se da emtricitabin/tenofoviridizoproksil + rilpivirinklorid nisu inferiorni u postizanju HIV-1 RNK < 50 kopija/ml u usporedbi s emtricitabinom/tenofoviridizoproksilom + efavirenzom.

U 96. tjednu, srednje vrijednosti promjena u broju stanica CD4+ od početnih vrijednosti u bolesnika koji su primali emtricitabin/tenofoviridizoproksil kao osnovni terapijski režim bile su +226 x 10⁶ stanica/l u skupini liječenoj rilpivirinom i +222 x 10⁶ stanica/l u skupini liječenoj efavirenzom.

U usporedbi s 48. tjednom, u 96. tjednu nije bilo novih obrazaca križne rezistencije. Ishodi rezistencije u bolesnika s protokolom definiranim virološkim neuspjehom i fenotipskom rezistencijom u 96. tjednu prikazani su u tablici 6:

Tablica 6: Ishodi fenotipske rezistencije u ispitivanjima C209 i C215 (objedinjeni podaci za bolesnike koji su primali rilpivirinklorid ili efavirenz u kombinaciji s emtricitabinom/tenofovirdizoproksilom) u 96. tjednu (na temelju analize rezistencije)

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

Za one bolesnike u kojih je terapija lijekom Eviplera bila neuspješna i koji su razvili rezistenciju na lijek Eviplera u pravilu se vidjela križna rezistencija na druge odobrene nenukleozidne inhibitore reverzne transkriptaze (etravirin, efavirenz, nevirapin).

Virološki suprimirani bolesnici zaraženi virusom HIV-1

Ispitivanje GS-US-264-0106

Djelotvornost i sigurnost prebacivanja s ritonavirojnom pojačanog IP u kombinaciji s dva NRTI-ja na režim jednom tabletom lijeka Eviplera procijenjena je u randomiziranom, otvorenom ispitivanju u virološki suprimiranih odraslih bolesnika zaraženih virusom HIV-1. Bolesnici su morali biti na ili svom prvom ili na drugom antiretrovirusnom režimu bez anamneze virološkog neuspjeha, nisu smjeli imati sadašnju ili prethodnu rezistenciju ni na koju od tri komponente lijeka Eviplera i morali su imati stabilnu supresiju virusa (HIV-1 RNK < 50 kopija/ml) tijekom najmanje 6 mjeseci prije probira. Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 2:1 za prebacivanje ili na lijek Eviplera na početku (skupina na lijeku Eviplera, n = 317) ili ostanak na svom početnom antiretrovirusnom režimu tijekom 24 tjedna (skupina ostala na početnom režimu liječenja, n = 159) prije prebacivanja na lijek Eviplera tijekom dodatna 24 tjedna (skupina s kasnim prebacivanjem, n = 152). Srednja vrijednost dobi bolesnika bila je 42 godine (raspon 19 – 73), 88 % bili su muškarci, 77 % bijelci, 17 % crnci, a 17 % bili su hispankog/latinoameričkog podrijetla. Srednja vrijednost početnog broja CD4 stanica iznosila je 584×10^6 stanica/l (raspon 42 – 1484). Randomizacija je bila stratificirana prema primjeni tenofovirdizoproksila i/ili lopinavira/ritonavira u početnom liječenju.

Ishodi liječenja kroz 24 tjedna prikazani su u tablici 7.

Tablica 7: Ishodi randomiziranog liječenja u ispitivanju GS-US-264-0106 u 24. tjednu^a

	Skupina na lijeku Eviplera n = 317	Skupina ostala na početnom režimu liječenja n = 159
Virološki uspjeh nakon 24 tjedna liječenja^b HIV-1 RNK < 50 kopija/ml	94 % (297/317)	90 % (143/159)
Virološki neuspjeh^c	1 % (3/317)	5 % (8/159)
Bez viroloških podataka u okviru 24-tjedna		
Prekid primjene ispitivanog lijeka zbog nuspojave ili smrti ^d	2 % (6/317)	0 %
Prekid primjene ispitivanog lijeka iz drugih razloga, a posljednje dostupne vrijednosti HIV-1 RNK < 50 kopija/ml ^e	3 % (11/317)	3 % (5/159)
Podaci o ispitivanom lijeku nedostaju iz okvira ispitivanja, ali lijek se primjenjuje	0 %	2 % (3/159)
Medijan povećanja broja CD4 ⁺ stanica u odnosu na početak (x 10 ⁶ stanica/l)	+10	+22

a Okvir 24 tjedna je između 127. i 210. dana (uključivo).

b Analiza snimaka.

c Obuhvaća bolesnike koji su imali HIV-1 RNK $\geq$ 50 kopija/ml u okviru 24-tjedna, bolesnici s ranim prekidom zbog nedostatka ili gubitka djelotvornosti, bolesnici koji su prekinuli iz razloga koji nisu posljedica nuspojave ili smrti te su u vrijeme prekida imali vrijednost virusne vrijednosti $\geq$ 50 kopija/ml.

d Obuhvaća bolesnike koji su prekinuli zbog nuspojave ili smrti u bilo kojem trenutku od 1. dana do 24. tjedna što je rezultiralo nedostatkom viroloških podataka o liječenju tijekom navedenog vremenskog okvira.

e Obuhvaća bolesnike s prekidom iz razloga koji nisu posljedica nuspojave, smrti ili nedostatka ili gubitka djelotvornosti, npr., povučeni pristanak, gubitak mogućnosti praćenja, itd.

Prebacivanje na lijek Eviplera je bilo neinferiorno u održavanju razina HIV-1 RNK < 50 kopija/ml u usporedbi s bolesnicima koji su ostali na ritonavinom pojačanom IP u kombinaciji s dva NRTI-ja [razlika između liječenja (95 % CI): +3,8 % (-1,6 % do 9,1 %)].

Među bolesnicima u skupini koja je ostala na početnom režimu liječenja tijekom 24 tjedna i potom prebačena na lijek Eviplera, 92 % (140/152) bolesnika imalo je HIV-1 RNK < 50 kopija/ml nakon 24 tjedna liječenja lijekom Eviplera, što je sukladno s rezultatima 24. tjedna za bolesnike prebačene na lijek Eviplera na početku.

U 48. tjednu, 89 % (283/317) bolesnika randomizirano za prebacivanje na lijek Eviplera na početku (Eviplera) imalo je HIV-1 RNK < 50 kopija/ml, 3 % (8/317) smatralo se virološkim neuspjehom (HIV RNK $\geq$ 50 kopija/ml), dok 8 % (26/317) nije imalo dostupne podatke u 48. tjednu. Od 26 bolesnika bez dostupnih podataka u 48. tjednom vremenskom okviru, 7 bolesnika prekinulo je liječenje zbog nuspojave ili smrti, 16 bolesnika prekinulo je liječenje zbog drugih razloga, a 3 bolesnika nisu imala podatke, ali nastavili su uzimati ispitivani lijek. Medijan promjene broja CD4 stanica u 48. tjednu iznosio je +17 x 10⁶ stanica/l u analizi skupine na liječenju.

U skupini na lijeku Eviplera bilo je 7/317 bolesnika (2 %), a u skupini s odgođenim prebacivanjem 6/152 (4 %) bolesnika koji su trajno prekinuli uzimanje ispitivanog lijeka zbog štetnog događaja koji se pojavio uz liječenje. Nijedan bolesnik u skupini koja je ostala na početnom režimu liječenja nije prekinuo sudjelovanje u ispitivanju zbog štetnih događaja koji su se pojavili uz liječenje.

Ispitivanje GS-US-264-0111

Djelotvornost, sigurnost i farmakokinetika prebacivanja

s efavirenza/emtricitabina/tenofoviridizoproksila u istoj tableti na lijek Eviplera (režim liječenja jednom tabletom) procijenjeni su u otvorenom ispitivanju u virološki suprimiranih odraslih ispitanika zaraženih virusom HIV-1. Bolesnici su morali prethodno primati samo efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoproksil kao prvi režim antiretrovirusnog liječenja tijekom barem tri mjeseca, a željeli su promijeniti režime zbog nepodnošenja efavirenza. Bolesnici su trebali imati stabilnu supresiju najmanje 8 tjedana prije ulaska u ispitivanje, nisu smjeli imati, ni tada ni prije, rezistenciju na neku od tri komponente lijeka Eviplera te su morali imati količinu HIV-1 RNK < 50 kopija/ml prilikom probira. Bolesnici su bili prebačeni

s efavirenza/emtricitabina/tenofoviridizoproksila na Evipleru bez razdoblja ispiranja prethodno uzimanih lijekova. Od 49 bolesnika koji su primili barem jednu dozu lijeka Eviplera, 100 % bolesnika ostalo je suprimirano (HIV-1 RNK < 50 kopija/ml) u 12. i 24. tjednu. U 48. tjednu, 94 % (46/49) bolesnika ostalo je suprimirano, a 4 % (2/49) smatrano je virološkim neuspjehom (HIV-1 RNK $\geq$ 50 kopija/ml). Jedan bolesnik (2 %) nije imao dostupne podatke u razdoblju 48. tjedna; prekinuto je davanje ispitivanog lijeka zbog kršenja protokola (tj. razlog prekida nije bio štetni događaj ili smrt), a posljednji je dostupni uzorak sadržavao HIV-1 RNK < 50 kopija/ml.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Eviplera u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju virusa HIV-1 (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Trudnoća

Rilpivirin (koji je kao Evipleru uzimalo 16 od 19 bolesnica te kao drugi osnovni režim koji su uzimale 3 od 19 bolesnica) procijenjen je u ispitivanju TMC114HIV3015 provedenom u trudnica tijekom 2. i 3. tromjesečja i poslije porođaja. Farmakokinetički podaci pokazuju da je ukupna izloženost (AUC) rilpivirinu, kao dijelu antiretrovirusnog režima, bila približno 30 % manja tijekom trudnoće nego u poslijeporođajnom razdoblju (6 – 12 tjedana). Virološki odgovor bio je uglavnom očuvan tijekom trajanja ispitivanja: od 12 bolesnica koje su završile ispitivanje, 10 bolesnica bilo je suprimirano na kraju ispitivanja; u druge 2 bolesnice opažen je porast virusnog opterećenja samo u poslijeporođajnom razdoblju, a u najmanje 1 bolesnice zbog sumnje na neodgovarajuće pridržavanje terapije. Ni u jednog novorođenčeta od 10 novorođenčadi majki koje su završile ispitivanje i za koje je bio dostupan HIV status nije došlo do prijenosa s majke na dijete. Rilpivirin se dobro podnosio i tijekom trudnoće i u poslijeporođajnom razdoblju. U odraslih zaraženih virusom HIV-1 nije bilo novih sigurnosnih podataka u usporedbi s poznatim profilom sigurnosti rilpivirina (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.2).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Bioekvivalencija jedne Eviplera filmom obložene tablete s jednom emtricitabin 200 mg tvrdom kapsulom, jednom rilpivirin (u obliku klorida) 25 mg filmom obložene tablete i jedne tenofoviridizoproksil 245 mg filmom obložene tablete utvrđena je nakon primjene jednostruke doze zdravim ispitanicima na pun želudac. Nakon peroralne primjene lijeka Eviplera uz hranu emtricitabin se brzo i opsežno apsorbira i postiže maksimalnu koncentraciju u plazmi u roku od 2,5 sata nakon doziranja. Maksimalne koncentracije tenofovira primjećuju se u plazmi u roku od 2 sata, a maksimalne koncentracije rilpivirina u plazmi općenito se postižu u roku od 4 do 5 sati. Nakon peroralne primjene tenofoviridizoproksila bolesnicima zaraženima HIV-om, tenofoviridizoproksil brzo se apsorbira i konvertira u tenofovir. Apsolutna bioraspoloživost emtricitabina od 200 mg u tvrdim kapsulama iznosila je približno 93 %. Bioraspoloživost tenofovira iz tableta tenofoviridizoproksila nakon peroralne primjene u bolesnika natašte bila je približno 25 %. Apsolutna bioraspoloživost rilpivirina nije poznata. Primjena lijeka Eviplera zdravim odraslim ispitanicima bilo s laganim obrokom (390 kcal) ili standardnim obrokom (540 kcal) rezultirala je povećanom izloženosti rilpivirinu i tenofoviru u odnosu na izloženost nakon primjene natašte. C_{max} i AUC rilpivirina povećali su se za 34 % odnosno 9 % (lagani obrok) te za 26 % odnosno 16 % (standardni obrok). C_{max} i AUC tenofovira povećali su se za 12 % odnosno 28 % (lagani obrok) te za 32 % odnosno 38 % (standardni obrok). Hrana nije utjecala na izloženost emtricitabinu. Eviplera se mora primjenjivati s hranom da bi se osigurala optimalna apsorpcija (vidjeti dio 4.2).

Distribucija

Nakon intravenske primjene, volumen distribucije pojedinih komponenti iznosio je 1400 ml/kg za emtricitabin i 800 ml/kg za tenofovir. Nakon peroralne primjene emtricitabina i tenofoviridizoproksila kao pojedinačnih komponenti, emtricitabin i tenofovir široko se distribuiraju po

cijelom tijelu. *In vitro* vezanje emtricitabina za proteine ljudske plazme bilo je < 4 % i nije ovisilo o koncentraciji u rasponu od 0,02 do 200 µg/ml. *In vitro* vezanje rilpivirina za proteine ljudske plazme, prvenstveno za albumin, iznosi približno 99,7 %. *In vitro* vezanje tenofovira za proteine ljudske plazme ili seruma bilo je manje od 0,7 % odnosno 7,2 % u rasponu koncentracije tenofovira od 0,01 do 25 µg/ml.

Biotransformacija

Emtricitabin se ograničeno metabolizira. Biotransformacija emtricitabina uključuje oksidaciju tiolnog dijela čime nastaju 3'-sulfoksid diastereomeri (približno 9 % doze) i konjugaciju s glukuronskom kiselinom čime nastaje 2'-O-glukuronid (približno 4 % doze). *In vitro* pokusi pokazuju da rilpivirinklorid prvenstveno prolazi oksidativni metabolizam posredovan sustavom CYP3A. *In vitro* ispitivanjima utvrdilo se da ni tenofovirdizoproksil ni tenofovir nisu supstrati enzima CYP450. Niti emtricitabin niti tenofovir nisu inhibirali *in vitro* metabolizam lijekova posredovan nekim od glavnih izooblika ljudskog CYP450 uključenih u biotransformaciju lijekova. Također, emtricitabin nije inhibirao uridin-5'-difosfoglukuronil transferazu, enzim odgovoran za glukuronidaciju.

Eliminacija

Emtricitabin se prvenstveno izlučuje putem bubrega pri čemu se čitava doza izolira iz mokraće (oko 86 %) i stolice (oko 14 %). Trinaest posto doze emtricitabina izolirano je u mokraći kao tri metabolita. Sistemski klirens emtricitabina u prosjeku je iznosio 307 ml/min. Nakon peroralne primjene, poluvrijeme eliminacije emtricitabina je oko 10 sati.

Poluvrijeme eliminacije rilpivirina iznosi približno 45 sati. Nakon peroralne primjene jednostruke doze [¹⁴C]-rilpivirina, moglo se otkriti u prosjeku 85 % radioaktivnosti u stolici i 6,1 % u mokraći. U stolici je neizmijenjeni rilpivirin predstavljao u prosjeku 25 % primijenjene doze. U mokraći su otkrivene samo količine rilpivirina u tragovima (< 1 % doze).

Tenofovir se prvenstveno izlučuje bubrežima filtracijom i aktivnim tubularnim transportnim sustavom (ljudski transporter organskih aniona 1 [hOAT1]) uz približno 70 – 80 % doze izlučene u neizmijenjenom obliku u mokraći nakon intravenske primjene. Prividni klirens tenofovira u prosjeku je iznosio približno 307 ml/min. Procijenjeno je da bubrežni klirens iznosi približno 210 ml/min, što je više od brzine glomerularne filtracije. To pokazuje da je aktivna tubularna sekrecija važan put eliminacije tenofovira. Nakon peroralne primjene, poluvijek eliminacije tenofovira je približno 12 do 18 sati.

Farmakokinetika u posebnih populacija

Starije osobe

Populacijska farmakokinetička analiza u bolesnika zaraženih HIV-om pokazala je da se farmakokinetika rilpivirina ne razlikuje unutar procijenjenog dobnog raspona (18 do 78 godina), s time da su samo 2 bolesnika bila u dobi od 65 ili više godina.

Spol

Farmakokinetika emtricitabina i tenofovira slične su u bolesnika muškog i ženskog spola. Nisu opažene klinički važne razlike u farmakokinetici rilpivirina između muškaraca i žena.

Etnička pripadnost

Nisu utvrđene klinički važne farmakokinetičke razlike zbog etničke pripadnosti.

Pedijatrijska populacija

Općenito je farmakokinetika emtricitabina u dojenčadi, djece i adolescenata (u dobi od 4 mjeseca do 18 godina) slična onoj u odraslih osoba. Farmakokinetika rilpivirina i tenofovirdizoproksila u djece i adolescenata još se ispituje. Ne mogu se dati preporuke za doziranje u pedijatrijskih bolesnika jer nema dovoljno podataka (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje bubrega

Ograničeni podaci iz kliničkih ispitivanja podupiru doziranje lijeka Eviplera jedanput na dan u bolesnika s blagim oštećenjem bubrega (CrCl 50 – 80 ml/min). Međutim, podaci o dugotrajnoj sigurnosti komponenti lijeka Eviplera, emtricitabina i tenofoviridizoproksila, nisu procijenjeni u bolesnika s blagim oštećenjem bubrega. Stoga se u bolesnika s blagim oštećenjem bubrega Eviplera treba primjenjivati samo ako se smatra da je moguća korist liječenja veća od mogućih rizika (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Eviplera se ne preporučuje za bolesnike s umjerenim ili teškim oštećenjem bubrega (CrCl < 50 ml/min). Bolesnicima s umjerenim ili teškim oštećenjem bubrega potrebna je prilagodba intervala doziranja emtricitabina i tenofoviridizoproksila koja se ne može postići kombiniranom tabletom (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Farmakokinetički parametri određeni su uglavnom nakon primjene jednokratnih doza od 200 mg emtricitabina ili 245 mg tenofoviridizoproksila kod bolesnika koji nisu bili inficirani virusom HIV-a, a imali su različiti stupanj oštećenja bubrega. Stupanj oštećenja bubrega definirao se prema početnom CrCl (funkcija bubrega je normalna kod CrCl > 80 ml/min; blago oštećena kod CrCl = 50 – 79 ml/min; umjereno oštećena kod CrCl = 30 – 49 ml/min i teško oštećena kod CrCl = 10 – 29 ml/min).

Srednja je vrijednost (% koeficijenta varijacije, CV) izloženosti emtricitabinu porasla s 12 (25 %) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega na 20 (6 %) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ u bolesnika s blagim, 25 (23 %) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ u bolesnika s umjerenim i 34 (6 %) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega.

Srednja je vrijednost (% CV) izloženosti tenofovirusu porasla s 2185 (12 %) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega na 3064 (30 %) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ u bolesnika s blagim, 6009 (42 %) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ u bolesnika s umjerenim i 15 985 (45 %) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega.

U bolesnika u terminalnom stadiju bolesti bubrega kojima je bila potrebna hemodijaliza izloženost lijekovima između dijaliza znatno je porasla i to na 53 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (19 %) za emtricitabin tijekom 72 sata i na 42 857 $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (29 %) za tenofovir tijekom 48 sati.

Provedeno je malo kliničko ispitivanje da bi se procijenili sigurnost, antivirusno djelovanje i farmakokinetika tenofoviridizoproksila u kombinaciji s emtricitabinom u bolesnika zaraženih HIV-om s oštećenjem bubrega. Podskupina bolesnika s početnim CrCl između 50 i 60 ml/min, koji su primali dozu jedanput na dan, imala je od 2 do 4 puta povećanu izloženost tenofovirusu i pogoršanje funkcije bubrega.

Farmakokinetika rilpivirina nije ispitana u bolesnika s bubrežnom insuficijencijom. Bubrežna eliminacija rilpivirina je zanemariva. U bolesnika s teškim oštećenjem bubrega ili terminalnom stadiju bolesti bubrega, koncentracije u plazmi mogu biti povećane zbog promjena u apsorpciji, distribuciji i/ili metabolizmu lijeka koje nastaju sekundarno poremećaju funkcije bubrega. Budući da je rilpivirin u visokom postotku vezan za proteine plazme, vjerojatno se neće moći u značajnoj mjeri ukloniti hemodijalizom ili peritonejskom dijalizom (vidjeti dio 4.9).

Oštećenje jetre

Ne predlaže se prilagodba doze lijeka Eviplera, ali se savjetuje oprez u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre. Eviplera nije ispitana u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (CPT stadij C). Stoga se Eviplera ne preporučuje u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Farmakokinetika emtricitabina nije ispitana u bolesnika s različitim stupnjevima jetrene insuficijencije.

Rilpivirinklorid prvenstveno se metabolizira u jetri i eliminira putem jetre. U ispitivanju u kojem se uspoređivalo 8 bolesnika s blagim oštećenjem jetre (CPT stadij A) s 8 odgovarajućih kontrolnih ispitanika te 8 bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre (CPT stadij B) s 8 odgovarajućih kontrolnih ispitanika, izloženost nakon višestrukih doza rilpivirina bila je 47 % veća u bolesnika s blagim

oštećenjem jetre i 5 % veća u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre. Rilpivirin nije ispitivan u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (CPT stadij C) (vidjeti dio 4.2). Međutim, ne može se isključiti da je izloženost farmakološki djelatnom, nevezanom rilpivirinu značajno povećana kod umjerenog oštećenja jetre.

Jednokratna doza tenofovirdizoproksila od 245 mg dana je ispitanicima bez infekcije HIV-om, koji su imali različiti stupanj oštećenja funkcije jetre definiran prema klasifikaciji CPT. Farmakokinetika tenofovira nije se bitno izmijenila u ispitanika s oštećenjem jetre, što navodi na zaključak da u tih ispitanika nije potrebno prilagođavati dozu. U normalnih ispitanika srednje vrijednosti (% CV) C_{max} i $AUC_{0-\infty}$ tenofovira bile su 223 (34,8 %) ng/ml odnosno 2.050 (50,8 %) ng•h/ml, u usporedbi s 289 (46,0 %) ng/ml i 2.310 (43,5 %) ng•h/ml u ispitanika s umjerenim oštećenjem jetre te 305 (24,8 %) ng/ml i 2.740 (44,0 %) ng•h/ml u ispitanika s teškim oštećenjem jetre.

Istodobna infekcija virusom hepatitisa B i/ili hepatitisa C

Općenito je farmakokinetika emtricitabina u bolesnika zaraženih HBV-om bila slična onoj u zdravih ispitanika i bolesnika inficiranih HIV-om.

Populacijska farmakokinetička analiza pokazala je da istodobna infekcija virusom hepatitisa B i/ili C nema klinički značajan učinak na izloženost rilpivirinu.

Prebacivanje s režima efavirenza

Podaci o djelotvornosti iz ispitivanja GS-US-264-0111 (vidjeti dio 5.1) pokazuju da kratko razdoblje niže izloženosti rilpivirinu ne utječe na antivirusnu djelotvornost lijeka Eviplera. Zbog pada razine efavirenza u plazmi, indukcijski učinak se smanjio i koncentracije rilpivirina počele su se normalizirati. Tijekom razdoblja u kojem su razine efavirenza u plazmi opadale, a razine rilpivirina u plazmi povećavale nakon prebacivanja, ni u jednog bolesnika nisu istodobno razine efavirenza ili rilpivirina bile ispod njihove odgovarajuće IC_{90} . Nije potrebna prilagodba doze nakon prebacivanja s režima koji sadrži efavirenz.

Trudnoća i poslijeporođajno razdoblje

Nakon uzimanja rilpivirina 25 mg jedanput na dan kao dio antiretrovirusnog režima, ukupna izloženost rilpivirinu bila je manja u trudnoći (slična u 2. i 3. tromjesečju) nego u poslijeporođajnom razdoblju. Smanjenje nevezane slobodne frakcije izloženosti rilpivirinu (tj. djelatne) tijekom trudnoće u usporedbi s poslijeporođajnim razdobljem, bilo je manje izraženo nego kod ukupne izloženosti rilpivirinu.

U žena koje su primale rilpivirin 25 mg jedanput na dan tijekom 2. tromjesečja trudnoće, srednje intraindividualne vrijednosti C_{max} , AUC_{24h} i C_{min} ukupnog rilpivirina bile su 21 %, 29 % odnosno 35 % niže u usporedbi s onima u poslijeporođajnom razdoblju; tijekom 3. tromjesečja vrijednosti C_{max} , AUC_{24h} i C_{min} bile su 20 %, 31 % odnosno 42 % niže u usporedbi s onima u poslijeporođajnom razdoblju.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci o emtricitabinu ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenosti, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

Neklinički podaci o rilpivirinkloridu ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, farmakokinetike lijeka, genotoksičnosti, kancerogenosti, reproduktivne i razvojne toksičnosti. Jetrena toksičnost povezana s indukcijom jetrenih enzima primijećena je u glodavaca. U pasa su prijavljeni učinci slični kolestazi.

Ispitivanja kancerogenosti rilpivirina u miševa i štakora pokazala su tumorogeni potencijal specifičan za te vrste, ali smatra se da to nema nikakvu važnost za ljude.

Ispitivanja na životinjama pokazala su ograničenu prolaznost rilpivirina kroz placentu. Nije poznato prelazi li rilpivirin kroz placentu u trudnica. Nije dokazana teratogenost s rilpivirinom u štakora i kunića.

Neklinički podaci o tenofovirdizoproksilfumaratu ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, genotoksičnosti, kancerogenosti, reproduktivne i razvojne toksičnosti. Nalazi ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza u štakora, pasa i majmuna pri razini izloženosti većoj ili jednakoj razinama kliničke izloženosti i s mogućom važnošću za kliničku primjenu, uključivali su promjene na bubrezima i kostima i smanjenje koncentracije fosfata u serumu. Toksičnost za kosti dijagnosticirala se kao osteomalacija (majmuni) i smanjena mineralna gustoća kostiju (štakori i psi).

Ispitivanjima genotoksičnosti i toksičnosti ponovljenih doza u trajanju od jednog mjeseca ili manje s kombinacijom emtricitabina i tenofovirdizoproksila nije se našla egzacerbacija toksikoloških učinaka u usporedbi s ispitivanjima tih komponenti zasebno.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

karmelozanatrij, umrežena
laktoza hidrat
magnezijev stearat
celuloza, mikrokristalična
polisorbat 20
povidon
kukuruzni škrob, prethodno geliran

Film ovojnica

hipromeloza
boja *indigo carmine aluminium lake*
laktoza hidrat
polietilenglikol
željezov oksid, crveni
boja *sunset yellow aluminium lake* (E110)
titanijev dioksid
triacetin

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage. Bocu čuvati čvrsto zatvorenu.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Boca od polietilena visoke gustoće (HDPE) s polipropilenskim sigurnosnim zatvaračem za djecu koja sadrži 30 filmom obloženih tableta i silika gel kao sredstvo za sušenje.

Dostupne su sljedeće veličine pakiranja: kutije koje sadrže 1 bocu s 30 filmom obloženih tableta i kutije koje sadrže 90 (3 boce s 30) filmom obloženih tableta. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 28. studenog 2011.
Datum posljednje obnove odobrenja: 22. srpanj 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

OZNAČIVANJE BOCE I KUTIJE

1. NAZIV LIJEKA

Eviplera 200 mg/25 mg/245 mg filmom obložene tablete
emtricitabin/rilpivirin/tenofovirdizoproksil

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 200 mg emtricitabina, 25 mg rilpivirina (u obliku klorida) i 245 mg tenofovirdizoproksila (u obliku tenofovirdizoproksilfumarata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu hidrat i boju *sunset yellow aluminium lake* (E110), vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 filmom obloženih tableta
90 (3 boce s 30) filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage. Bocu čuvati čvrsto zatvorenu.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/737/001 30 filmom obloženih tableta.

EU/1/11/737/002 90 (3 boce s 30) filmom obloženih tableta.

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Eviplera [samo vanjsko pakiranje]

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom. [Samo vanjsko pakiranje]

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC {broj}

SN {broj}

NN {broj}

[samo vanjsko pakiranje]

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Eviplera 200 mg/25 mg/245 mg filmom obložene tablete emtricitabin/rilpivirin/tenofoviridizoproksil

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Eviplera i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Eviplera
3. Kako uzimati lijek Eviplera
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Eviplera
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Eviplera i za što se koristi

Eviplera sadrži tri djelatne tvari koje se primjenjuju za liječenje infekcije virusom humane imunodeficijencije (HIV):

- emtricitabin, nukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze (NRTI)
- rilpivirin, nenukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze (NNRTI)
- tenofoviridizoproksil, nukleotidni inhibitor reverzne transkriptaze (NtRTI).

Svaka od ovih djelatnih tvari, koje se još zovu antiretrovirusni lijekovi, djeluje tako da ometa enzim (bjelančevinu koja se zove „reverzna transkriptaza“) neophodan za umnažanje virusa.

Eviplera smanjuje količinu HIV-a u Vašem tijelu. To će poboljšati Vaš imunološki sustav i smanjiti rizik od razvoja bolesti povezanih s HIV-infekcijom.

Eviplera je namijenjena liječenju infekcije virusom humane imunodeficijencije (HIV) u odraslih u dobi od 18 ili više.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Eviplera

Nemojte uzimati lijek Eviplera

- **ako ste alergični** na emtricitabin, rilpivirin, tenofoviridizoproksil ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6 ove upute).

→ **Ako ovo vrijedi za Vas, odmah o tome obavijestite liječnika.**

- **Ako trenutačno uzimate neki od sljedećih lijekova**
 - **karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital i fenitoin** (lijekovi za liječenje epilepsije i sprječavanje napadaja)
 - **rifampicin i rifapentin** (primjenjuju se za liječenje nekih bakterijskih infekcija, kao što je tuberkuloza)

- **omeprazol, lanzoprazol, rabeprazol, pantoprazol i ezomeprazol** (inhibitori protonske pumpe, a to su lijekovi koji se primjenjuju za sprječavanje i liječenje čireva želuca, žgaravice i bolesti vraćanja želučane kiseline)
- **deksametazon** (primjena kortikosteroida za liječenje upale i potiskivanja imunološkog sustava) kad se uzima na usta ili daje injekcijom (osim kao liječenje jednom dozom)
- **pripravci koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*)** (biljni lijek koji se primjenjuje kod depresije i tjeskobe)

Upozorenja i mjere opreza

Za vrijeme uzimanja lijeka Eviplera morate ostati pod skrbi svog liječnika.

- Ovaj lijek ne može izliječiti HIV-infekciju. Dok uzimate lijek Eviplera i dalje možete razvijati infekcije ili druge bolesti povezane s HIV-infekcijom.
- **Obavijestite svog liječnika ako imate bolest bubrega** ili ste imali tegobe s bubrežima. Eviplera može utjecati na Vaše bubrege. Prije početka i tijekom liječenja, liječnik može naručiti krvne pretrage da bi izmjerio funkciju Vaših bubrega. Eviplera se ne preporučuje ako imate umjerenu do tešku bolest bubrega.

Eviplera se obično ne uzima s drugim lijekovima koji mogu oštetiti bubrege (*pogledajte Drugi lijekovi i Eviplera*). Ako se to ne može izbjeći, liječnik će Vam provjeravati funkciju bubrega jedanput tjedno.

- Obavijestite svog liječnika ako bolujete od osteoporoze, imate prijelom kostiju u anamnezi ili ako imate tegobe s kostima.
- **Obavijestite liječnika ako imate bolest jetre, uključujući hepatitis.** Bolesnici s HIV-om s bolešću jetre (uključujući kronični hepatitis B ili C), koji se liječe antiretrovirusnim lijekovima, izloženi su većem riziku od pojave teških i potencijalno životno opasnih komplikacija s jetrom. Ako imate hepatitis B, Vaš liječnik će pažljivo razmotriti najbolje liječenje za Vas. Dvije djelatne tvari u Evipleri (tenofoviridizoproksil i emtricitabin) pokazuju određenu aktivnost protiv virusa hepatitisa B. Ako imate povijest bolesti jetre ili kroničnu infekciju hepatitisom B, Vaš će liječnik možda provesti pretrage krvi kako bi pratio funkciju jetre.

Ako imate infekciju hepatitisom B, ove se tegobe s jetrom mogu pogoršati nakon što prestanete uzimati lijek Eviplera. Važno je da ne prestanete uzimati lijek Eviplera bez prethodnog razgovora sa svojim liječnikom: *pogledajte dio 3, Nemojte prestati uzimati lijek Eviplera.*

- **Odmah obavijestite svog liječnika i prestanite uzimati lijek Eviplera ako razvijete kožni osip sa sljedećim simptomima: vrućicom, mjehurima na koži, crvenilom očiju i oticanjem lica, usta ili tijela.** To može postati teško ili potencijalno po život opasno stanje.
- **Ako ste stariji od 65 godina, razgovarajte sa svojim liječnikom.** Nije ispitan dovoljan broj bolesnika u dobi iznad 65 godina. Ako ste stariji od 65 godina i propisana Vam je Eviplera, liječnik će Vas pažljivo nadzirati.

Dok uzimate lijek Eviplera

Kad jednom počnete uzimati lijek Eviplera, pazite na:

- bilo kakav znak upale ili infekcije
- tegobe s kostima (koje se očituju kao ustrajni ili pogoršavajući bolovi u kostima i katkada završe prijelomima) mogu se također javiti zbog oštećenja stanica bubrežnih tubula (*pogledajte dio 4,*

Moguće nuspojave). Obavijestite svog liječnika ako imate bolove u kostima ili prijelome kostiju.

Tenofovirdizoproksil (sastojak lijeka Eviplera) ujedno može uzrokovati gubitak koštane mase. Ukupno gledano, u odraslih su bolesnika učinci tenofovirdizoproksila na dugoročno zdravlje kostiju i budući rizik od prijeloma neizvjesni.

→ Ako primijetite neki od ovih simptoma, odmah o tome obavijestite svog liječnika.

Djeca i adolescenti

Nemojte davati ovaj lijek djeci i adolescentima mlađima od 18 godina.

Drugi lijekovi i Eviplera

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To uključuje lijekove i biljne pripravke koje ste nabavili bez recepta.

Obavijestite svog liječnika ako uzimate neke od sljedećih lijekova:

- **Bilo koje druge lijekove koji sadrže:**
 - emtricitabin
 - rilpivirin
 - tenofovirdizoproksil
 - tenofoviralafenamid
 - neke druge antiretrovirusne lijekove koji sadrže lamivudin ili adefovirdipivoksil

Eviplera može ući u interakciju s drugim lijekovima. Kao rezultat, količine lijeka Eviplera ili drugih lijekova u Vašoj krvi mogu biti promijenjene. To može spriječiti ispravno djelovanje lijekova ili pogoršati nuspojave. U nekim će slučajevima liječnik trebati prilagoditi Vašu dozu ili provjeriti razine u krvi.

- **Lijekovi koji mogu oštetiti bubrege**, primjeri uključuju:
 - aminoglikozide (kao što su streptomycin, neomicin i gentamicin), vankomicin (za bakterijske infekcije)
 - foskarnet, ganciklovir, cidofovir (za virusne infekcije)
 - amfotericin B, pentamidin (za gljivične infekcije)
 - interleukin-2, koji se zove i aldesleukin (za liječenje raka)
 - nesteroidne antiinflamatorne (protuupalne) lijekove (NSAIL, za ublažavanje boli u kostima ili mišićima)
- **Lijekovi koji sadrže didanozin (protiv HIV-infekcije):** Uzimanje lijeka Eviplera s drugim antivirusnim lijekovima koji sadrže didanozin može povišiti razine didanozina u krvi i smanjiti broj stanica CD4+. Upala gušterače i laktacidoza (suvišak mliječne kiseline u krvi), koji su ponekad prouzročili smrt, rijetko su prijavljeni kad su se lijekovi koji sadrže tenofovirdizoproksil i didanozin uzimali zajedno. Liječnik će pažljivo razmotriti hoće li Vas liječiti drugim lijekovima koji se primjenjuju za liječenje HIV-infekcije (*pogledajte Drugi lijekovi za liječenje HIV-infekcije*).
- **Drugi lijekovi za liječenje HIV-infekcije:** Nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (NNRTI). Eviplera sadrži NNRTI (rilpivirin) pa se tako Eviplera ne smije kombinirati s drugim lijekovima ove vrste. Ako to bude potrebno, liječnik će s Vama razmotriti mogućnost drugog lijeka.

- **Rifabutin**, lijek za liječenje nekih bakterijskih infekcija. Ovaj lijek može smanjiti količinu rilpivirina (sastavnog dijela lijeka Eviplera) u Vašoj krvi. Vaš liječnik će Vam možda trebati dati dodatnu dozu rilpivirina za liječenje HIV-infekcije (vidjeti dio 3 *Kako uzimati Evipleru*).
- **Antibiotici koji se koriste za liječenje bakterijskih infekcija** uključujući tuberkulozu i sadrže:
 - klaritromicin
 - eritromicin
 Ovi lijekovi mogu povećati količinu rilpivirina (sastavnog dijela lijeka Eviplera) u Vašoj krvi. Liječnik će Vam možda trebati promijeniti dozu antibiotika ili dati drugi antibiotik.
- **Lijekovi za liječenje ulkusa želuca, žgaravice i bolesti refluksa kiseline** kao što su:
 - antacidi (aluminijev/magnezijev hidroksid ili kalcijev karbonat)
 - H₂-antagonisti (famotidin, cimetidin, nizatidin ili ranitidin)
 Ovi lijekovi mogu smanjiti količinu rilpivirina (sastavnog dijela lijeka Eviplera) u Vašoj krvi. Ako uzimate jedan od tih lijekova, liječnik će Vam dati drugi lijek za čir želuca, žgaravicu ili vraćanje želučane kiseline ili preporučiti kako i kada trebate uzimati taj lijek.
- **Ako uzimate antacid** (primjerice lijekove koje sadrže magnezij ili kalij), uzmite ga najmanje 2 sata prije ili najmanje 4 sata poslije lijeka Eviplera (vidjeti dio 3 *Kako uzimati Evipleru*).
- **Ako uzimate H₂-antagonist** (također se primjenjuje za liječenje želučane kiseline ili vraćanje želučane kiseline), uzmite ga najmanje 12 sati prije ili najmanje 4 sata poslije lijeka Eviplera. Ako uzimate lijek Eviplera, H₂-antagoniste smijete uzimati samo jedanput na dan. H₂-antagoniste ne treba uzimati dvaput na dan. Porazgovarajte s liječnikom o alternativnom načinu uzimanja (vidjeti dio 3 *Kako uzimati Evipleru*).
- **Metadon**, lijek koji se primjenjuje za liječenje ovisnosti o opijatima, jer će Vam liječnik možda trebati promijeniti dozu metadona.
- **Dabigatran eteksilat**, lijek koji se primjenjuje za liječenje srčanih bolesti, jer će Vam liječnik možda trebati nadzirati razine tog lijeka u krvi.

→ **Obavijestite liječnika ako uzimate bilo koji od tih lijekova.** Nemojte prestati s liječenjem bez prethodnog savjetovanja s liječnikom.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

- **Koristite učinkovitu kontracepciju** dok uzimate lijek Eviplera.
- **Odmah obavijestite liječnika ako zatrudnite ili planirate trudnoću.** O primjeni lijeka Eviplera trudnice moraju razgovarati sa svojim liječnikom. Liječnik će Vam objasniti moguće koristi i rizike uzimanja lijeka Eviplera za Vas i Vaše dijete.
- **Ako ste Evipleru uzimali** tijekom trudnoće, postoji mogućnost da liječnik zatraži redovito provođenje pretraga krvi i drugih dijagnostičkih pretraga kako bi pratio razvoj vašega djeteta. U djece čije su majke tijekom trudnoće uzimale NRTI-jeve prevagnula je korist od zaštite protiv HIV-a u odnosu na rizike od nuspojava.

Nemojte dojiti tijekom liječenja lijekom Eviplera zato što djelatne tvari iz ovoga lijeka prelaze u majčino mlijeko.

Dojenje se ne preporučuje u žena koje žive s HIV-om jer se infekcija HIV-om može prenijeti na dijete kroz majčino mlijeko.

Ako dođite ili razmišljate o dojenju, **morate o tome razgovarati sa svojim liječnikom što je prije moguće.**

Upravljanje vozilima i strojevima

Nemojte voziti niti upravljati strojevima ako se nakon uzimanja lijeka osjećate umorno, pospano ili omamljeno.

Eviplera sadrži laktozu, boju *sunset yellow aluminium lake* (E110) i natrij

- Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.
- **Obavijestite svog liječnika ako ste alergični na boju *sunset yellow aluminium lake* (E110).** Eviplera sadrži boju *sunset yellow aluminium lake*, koja se još zove „E110” i može prouzročiti alergijske reakcije.
- Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Evipleru

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Uobičajena doza je jedna tableta koja se uzima svakog dana na usta. Tableta se mora uzeti s hranom. To je važno zato da bi se postigle prave razine djelatne tvari u Vašem tijelu. Nutritivni napitak sam za sebe ne može zamijeniti hranu.

Tabletu progutajte cijelu s vodom.

Nemojte žvakati, drobiti ili lomiti tabletu – to može utjecati na način na koji se lijek oslobađa u Vašem tijelu.

Ako liječnik odluči prestati s primjenom jedne od sastavnih tvari Eviplere ili promijeniti dozu lijeka Eviplera, možda ćete dobivati emtricitabin, rilpivirin i/ili tenofoviridizoproksil odvojeno ili s drugim lijekovima za liječenje HIV-infekcije.

Ako uzimate antacid kao što su lijekovi koji sadrže magnezij ili kalij. Uzmite ga najmanje 2 sata prije ili najmanje 4 sata poslije Eviplere.

Ako uzimate H₂-antagonist kao što je famotidin, cimetidin, nizatidin ili ranitidin, uzmite ga najmanje 12 sati prije ili najmanje 4 sata poslije lijeka Eviplera. Ako uzimate Evipleru, H₂-antagoniste smijete uzimati samo jedanput na dan. H₂-antagoniste ne smijete uzimati dvaput na dan. Porazgovarajte s liječnikom o drugačijem načinu uzimanja.

Ako uzimate rifabutin. Vaš liječnik će Vam možda trebati dati dodatnu dozu rilpivirina. Uzmite tabletu rilpivirina u isto vrijeme kad uzimate lijek Eviplera. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Ako uzmete više Eviplere nego što ste trebali

Ako slučajno uzmete više od preporučene doze Eviplere, može Vam se povećati rizik od mogućih nuspojava ovog lijeka (pogledajte dio 4 *Moguće nuspojave*).

Odmah se javite liječniku ili u najbližu hitnu službu zbog savjeta. Imajte bocu s tabletama sa sobom, tako da možete lako opisati što ste uzeli.

Ako ste zaboravili uzeti Evipleru

Važno je da ne propustite dozu Eviplere.

Ako propustite dozu:

- **Ako to primijetite a prošlo je manje od 12 sati** od vremena kad obično uzimate Evipleru, tabletu morate uzeti što prije. Tabletu uvijek uzmite s hranom. Zatim uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.
- **Ako to primijetite a prošlo je 12 sati ili više** od vremena kada obično uzimate Evipleru, tada propuštenu dozu nemojte uzeti. Pričekajte i uzmite sljedeću dozu s hranom u uobičajeno vrijeme.

Ako povraćate kad je prošlo manje od 4 sata od uzimanja Eviplere, uzmite drugu tabletu s hranom. **Ako povraćate kad je prošlo više od 4 sata od uzimanja Eviplere**, ne uzimajte drugu tabletu sve dok ne bude vrijeme za sljedeću prema uobičajenom rasporedu.

Nemojte prestati uzimati Evipleru

Nemojte prestati uzimati Evipleru bez prethodnog razgovora sa svojim liječnikom. Prestanak uzimanja Eviplere može ozbiljno utjecati na Vaš odgovor na buduće liječenje. Ako zbog bilo kojeg razloga prestanete uzimati Evipleru, porazgovarajte s liječnikom prije nego što ponovno počnete uzimati tablete Eviplera. Liječnik može razmotriti mogućnost da Vam daje sastavne tvari Eviplere zasebno ako imate tegobe ili Vam treba prilagoditi dozu.

Kad Vam se smanji zaliha Eviplere, nabavite još lijeka od liječnika ili ljekarnika. To je jako važno zato što količina virusa može početi rasti ako se čak i na kratko prestane uzimati lijek. Nakon toga može postati teže liječiti virus.

Ako imate HIV-infekciju i hepatitis B, osobito je važno da ne prestanete liječenje Eviplerom bez prethodnog razgovora sa svojim liječnikom. Neki su bolesnici imali krvne nalaze ili simptome koji su pokazivali da im se hepatitis pogoršao nakon prestanka uzimanja emtricitabina ili tenofovirdizoproksila (dvije od tri djelatne tvari Eviplere). Ako se prekine liječenje Eviplerom, liječnik može preporučiti da nastavite liječenje hepatitisa B. Možda ćete trebati raditi krvne pretrage da biste provjerili rad jetre još 4 mjeseca nakon prestanka liječenja. U nekih bolesnika s uznapredovalom bolešću jetre ili cirozom ne preporučuje se prekinuti liječenje, jer to može dovesti do pogoršanja hepatitisa što može biti životno opasno.

→ **Liječnika odmah obavijestite** o novim ili neobičnim simptomima nakon što se prekinete liječiti, osobito o simptomima koje dovodite u vezu s infekcijom hepatitisom B.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Moguće nuspojave: odmah obavijestite liječnika

- **Laktacidoza** (suvišak mliječne kiseline u krvi) rijetka je, ali potencijalno životno opasna nuspojava nekih lijekova protiv HIV-a. Laktacidoza nastaje češće u žena – osobito u onih s prekomjernom tjelesnom težinom – i u osoba s bolešću jetre. Sljedeći znakovi mogu ukazivati na laktacidozu:
 - duboko, ubrzano disanje
 - umor ili omamljenost
 - mučnina i povraćanje
 - bolovi u trbuhu

→ **Ako mislite da možda imate laktacidozu, odmah o tome obavijestite liječnika.**

Bilo koji znak upale ili infekcije. U nekih bolesnika s uznapredovalom HIV-bolešću (SIDA) i oportunističkim infekcijama u povijesti bolesti (infekcije koje nastaju u osoba sa slabim imunološkim sustavom) mogu se pojaviti znakovi i simptomi upale prethodnih infekcija ubrzo nakon početka liječenja protiv HIV-a. Smatra se da ti simptomi nastaju zbog poboljšanja imunološkog odgovora, što tijelu omogućuje da se bori protiv infekcija koje su možda bile prisutne bez vidljivih simptoma.

Pored oportunističkih infekcija, autoimuni poremećaji (stanje koje se javlja kada imunološki sustav napada zdravo tkivo Vašeg organizma) mogu se također dogoditi nakon početka uzimanja lijekova za liječenje infekcije HIV-om. Autoimuni poremećaji mogu se pojaviti puno mjeseci kasnije nakon početka liječenja. Ako uočite bilo koje simptome infekcije ili druge simptome poput slabosti mišića, slabosti koja počinje u šakama i stopalima i pomiče se nagore prema trupu tijela, osjećaja lupanja srca, nevoljnog drhtanja ili hiperaktivnosti, obavijestite svog liječnika odmah kako biste potražili liječničku pomoć.

→ **Ako primijetite bilo koji simptom upale ili infekcije, odmah o tome obavijestite liječnika.**

Vrlo česte nuspojave

(mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- proljev, povraćanje, mučnina
- poteškoće sa spavanjem (*nesanica*)
- omaglica, glavobolja
- osip
- osjećaj slabosti

Pretrage također mogu pokazati:

- snižene razine fosfata u krvi
- povišene razine kreatin kinaze u krvi, što može rezultirati mišićnim bolovima i slabošću
- povišene razine kolesterola i/ili amilaze iz gušterače u krvi
- povišene razine jetrenih enzima u krvi

→ **Ako se neka od ovih nuspojava pogorša, obavijestite svog liječnika.**

Česte nuspojave

(mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)

- smanjeni apetit
- depresija i depresivno raspoloženje
- umor, osjećaj pospanosti (*somnolencija*)
- omamljenost
- bol, bolovi ili nelagoda u trbuhu, osjećaj nadutosti, suha usta
- abnormalni snovi, poremećaji spavanja
- tegobe s probavom koje izazivaju nelagodu nakon obroka, vjetrovi (*flatulencija*)
- osipi (uključujući crvene točke ili mrlje, ponekad s mjehurićima i otokom kože) koji mogu biti alergijska reakcija, svrbež, promjene boje kože uključujući nastanak tamnih mrlji na koži
- druge alergijske reakcije, kao što je piskanje, otok ili osjećaj omaglice
- gubitak koštane mase

Pretrage također mogu pokazati:

- nizak broj bijelih krvnih stanica (zbog smanjenog broja bijelih krvnih stanica možete biti skloniji infekciji)
- nizak broj krvnih pločica (vrsta krvnih stanica uključena u zgrušavanje krvi)
- smanjenje hemoglobina u vašoj krvi (nizak broj crvenih krvnih stanica)
- povišene masne kiseline (*trigliceridi*), bilirubin ili šećer u krvi
- tegobe s gušteračom

→ **Ako se neka od ovih nuspojava pogorša, obavijestite svog liječnika.**

Manje česte nuspojave

(mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba)

- anemija (nizak broj crvenih krvnih stanica)
- bolovi u trbuhu prouzročeni upalom gušterače
- raspad mišića, mišićni bolovi ili slabost
- otok lica, usana, jezika ili grla
- znakovi ili simptomi upale ili infekcije
- teške kožne reakcije uključujući osip praćen vrućicom, oticanjem i tegobama s jetrom
- oštećenje stanica bubrežnih kanalića

Pretrage također mogu pokazati:

- sniženje kalija u krvi
- povišenje kreatinina u krvi
- promjene u mokraći

→ Ako se neka od ovih nuspojava pogorša, obavijestite svog liječnika.

Rijetke nuspojave

(mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba)

- laktacidoza (pogledajte *Moguće nuspojave: odmah obavijestite liječnika*)
- bolovi u leđima prouzročeni tegobama s bubrežima, uključujući zatajenje bubrega. Liječnik Vam može napraviti krvne pretrage kako bi provjerio funkcioniraju li bubrezi ispravno
- masna jetra
- žuta boja kože ili očiju, svrbež ili bol u trbuhu prouzročen upalom jetre
- upala bubrega, mokrenje velikih količina mokraće i osjećaj žeđi
- omekšavanje kostiju (s bolovima u kostima i ponekad posljedičnim prijelomima)

Uslijed oštećenja stanica bubrežnih kanalića može doći do razlaganja mišića, omekšavanja kostiju (uz bolove u kostima i katkad lomove), bolova u mišićima, slabosti mišića i smanjenja koncentracije kalija ili fosfata u krvi.

→ Ako neka od ovih nuspojava postane ozbiljna, obavijestite svog liječnika.

Druge moguće nuspojave koje se mogu primijetiti tijekom liječenja HIV-a

Učestalost sljedećih nuspojava nije poznata (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

- **Tegobe s kostima.** Neki bolesnici koji uzimaju kombinirane antiretrovirusne lijekove kao što je Eviplera mogu razviti bolest kostiju koja se zove osteonekroza (odumiranje koštanog tkiva prouzročeno gubitkom prokrvljenosti kosti). Uzimanje ove vrste lijeka tijekom dugog razdoblja, uzimanje kortikosteroida, pijenje alkohola, jako oslabljen imunološki sustav i pretjerana tjelesna težina mogu biti neki od mnogih čimbenika rizika za razvoj ove bolesti. Znakovi osteonekroze su:
 - ukočenost zglobova
 - bolovi u zglobovima (osobito u kuku, koljenu i ramenu)
 - poteškoće pri kretanju

→ Ako primijetite bilo koji od ovih simptoma, obavijestite svog liječnika.

Tijekom terapije HIV-a moguće je povećanje tjelesne težine i povišenje razina lipida i glukoze u krvi. To je djelomično povezano s poboljšanim zdravljem i stilom života, dok je u slučaju lipida u krvi katkad povezano i s lijekovima za liječenje HIV-a. Vaš liječnik će obaviti pretragu tih promjena.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Evipleru

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na boci i kutiji iza oznake „Rok valjanosti”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage. Bocu čuvajte čvrsto zatvorenu.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Eviplera sadrži

- **Djelatne tvari su emtricitabin, rilpivirin i tenofovirdizoproksil.** Jedna filmom obložena tableta lijeka Eviplera sadrži 200 mg emtricitabina, 25 mg rilpivirina (u obliku klorida) i 245 mg tenofovirdizoproksila (u obliku tenofovirdizoproksilfumarata).
- **Drugi sastojci su:**
Jezgra tablete:
mikrokristalična celuloza, laktoza hidrat, povidon, prethodno geliran kukuruzni škrob, polisorbat 20, umrežena karmelozanatrij i magnezijev stearat

Film-ovojnica:
hipromeloza, boja *indigo carmine aluminium lake*, laktoza hidrat, polietilenglikol, crveni željezov oksid, boja *sunset yellow aluminium lake* (E110), titanijev dioksid i triacetin.

Kako Eviplera izgleda i sadržaj pakiranja

Eviplera je ljubičasto-ružičasta filmom obložena tableta u obliku kapsule s utisnutom oznakom „GSI” na jednoj strani i bez oznake na drugoj. Eviplera dolazi u bocama s 30 tableta i pakiranjima od 3 boce, od kojih svaka sadrži 30 tableta. Svaka boca sadrži silika gel kao sredstvo za sušenje koji se mora čuvati u boci radi zaštite tableta. Silika gel kao sredstvo za sušenje nalazi se u posebnoj vrećici ili spremniku i ne smije se progutati.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

Proizvođač:

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.

Τηλ: + 30 210 8930 100

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB

Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Latvija

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

United Kingdom (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 44 (0) 8000 113 700

Ova uputa je zadnji puta revidirana u.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG IV.

**ZNANSTVENI ZAKLJUČCI I RAZLOZI ZA IZMJENU UVJETA ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za emtricitabin/rilpivirin/tenofoviridizoproksil, znanstveni zaključci PRAC-a su sljedeći:

S obzirom na podatke o smanjenju mineralne gustoće kostiju dostupne iz kliničkih ispitivanja, literature i spontanijh prijava te s obzirom na vjerojatan mehanizam djelovanja, PRAC smatra da je uzročna povezanost između emtricitabina/rilpivirina/tenofoviridizoproksila i smanjenja mineralne gustoće kostiju barem razumna mogućnost. PRAC također smatra da postojeće upozorenje / mjeru opreza za učinke na kosti treba dodatno pojačati. PRAC je zaključio da je informacije o lijeku za lijekove koji sadrže emtricitabin/rilpivirin/tenofoviridizoproksil potrebno izmijeniti u skladu s navedenim.

Nakon pregleda PRAC-ove preporuke, CHMP je suglasan sa sveukupnim zaključcima koje je donio PRAC i razlozima za takvu preporuku.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za emtricitabin/rilpivirin/tenofoviridizoproksil, CHMP smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) emtricitabin/rilpivirin/tenofoviridizoproksil nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CHMP preporučuje izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet.