

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Eviplera 200 mg/25 mg/245 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

200 mg emtricitabint, 25 mg rilpivirint (hidroklorid formájában) és 245 mg tenofovir-dizoproxilt (fumarát formájában) tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyagok

277 mg laktóz-monohidrátot és 4 mikrogramm sunset yellow alumínium lakkot (E110) tartalmaz filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Lilás-rózsaszín, kapszula alakú, 19 mm × 8,5 mm méretű filmtabletta, melynek egyik oldalán a „GSI”, felirat szerepel, a másik oldala sima.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Eviplera 1-es típusú humán immundeficiencia-vírussal (HIV-1) fertőzött felnőttek számára javallott, akiknél nem áll fenn a nem-nukleozid reverz-transzkriptáz inhibitor (NNRTI) gyógyszerosztállyal, a tenofovirral vagy az emtricitabinnel szembeni rezisztenciával járó ismert mutáció, és a vírusterhelésük $\leq 100\,000$ HIV-1 RNS kópia/ml (lásd 4.2, 4.4 és 5.1 pont).

Az Eviplera alkalmazása a genotípusos rezisztencia tesztelésén és/vagy korábbi rezisztencia adatokon alapszik (lásd 4.4 és 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Az Eviplera terápiát a HIV-fertőzés kezelésében gyakorlott orvosnak kell elkezdeni.

Adagolás

Felnőttek

Az Eviplera javasolt adagja naponta egyszer egy tablettát per os. Az Eviplera-t **étkezés közben kell bevenni** (lásd 5.2 pont).

Arra az esetre, ha a terápiát az Eviplera egyik összetevője miatt abba kell hagyni, vagy dózismódosításra van szükség, rendelkezésre állnak olyan készítmények, amelyek az emtricitabint, rilpivirin-hidrokloridot, illetve a tenofovir-dizoproxilt külön-külön tartalmazzák. Kérjük, kövesse az említett gyógyszerek alkalmazási előírását.

Ha egy beteg a szokásos bevételi időponttól számított 12 órán belül elfelejt bevenni egy Eviplera adagot, a beteg a lehető leghamarabb vegye be az Eviplera-t étkezés közben, és folytassa a szokásos adagolást. Ha több mint 12 óra telt el az Eviplera adag kihagyása óta, a beteg ne vegye be a kihagyott adagot, hanem egyszerűen folytassa a szokásos adagolást.

Ha az Eviplera bevitelét követő 4 órán belül a beteg hány, vegyen be egy másik Eviplera tablettát étkezés közben. Ha az Eviplera bevétele után több mint 4 órával hány a beteg, nem szükséges egy másik Eviplera adagot bevenni a következő tervezett adagolásig.

Dózismódosítás

Ha az Eviplera-t rifabutinnal együtt alkalmazzák, akkor a rifabutinnal történő egyidejű alkalmazás ideje alatt további napi egy 25 mg-os rilpivirin tablettát adása javasolt az Eviplera-val egyidejűleg bevéve (lásd 4.5 pont).

Különleges betegcsoportok

Idősek

Az Eviplera-t nem vizsgálták 65 éven felüli betegeknél. Az Eviplera elővigyázattal alkalmazható idősebb betegeknél (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Vesekárosodás

Az Eviplera-val végzett kezelés kezdetben a szérumban átlagos kreatininszintjének kismértékű emelkedéséhez vezetett, amely az idő előrehaladásával stabilizálódott, és klinikai szempontból nem tekinthető relevánsnak (lásd 4.8 pont).

Klinikai vizsgálatokból származó korlátozott mennyiségű adatok támasztják alá az enyhe vesekárosodásban szenvedő betegeknél (kreatinin-clearance [CrCl] 50–80 ml/min) az Eviplera napi egyszeri adagolását. Az Eviplera emtricitabin és tenofovir-dizoproxil összetevőinek hosszú távú biztonságosságára vonatkozó adatok azonban enyhe vesekárosodásban szenvedő betegek esetén még nem kerültek kiértékelésre. Ezért az enyhe vesekárosodásban szenvedő betegeknél az Eviplera csak akkor alkalmazható, ha a kezelés lehetséges előnyei meghaladják a lehetséges kockázatokat (lásd 4.4 és 5.2 pont).

A közepes mértékű vagy súlyos vesekárosodásban (CrCl < 50 ml/min) szenvedő betegek esetén az Eviplera alkalmazása nem javasolt. A közepes mértékű vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek az emtricitabin és a tenofovir-dizoproxil olyan dózisintervallum-módosítását igénylik, amely a kombinált tablettával nem teljesíthető (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Májkárosodás

Enyhe vagy közepes mértékű májkárosodásban (Child-Pugh-Turcotte [CPT] A vagy B fokozat) szenvedő betegek esetében az Eviplera alkalmazásával kapcsolatban csak korlátozott információ áll rendelkezésre. Az enyhe vagy közepes mértékű májkárosodásban szenvedő betegek esetében nem szükséges dózismódosítás. Közepes mértékű májkárosodásban szenvedő betegeknél az Eviplera elővigyázattal alkalmazható. Az Eviplera-t nem vizsgálták súlyos májkárosodásban (CPT C fokozat) szenvedő betegeknél. Ennek értelmében az Eviplera nem javasolt súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél való alkalmazásra (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Ha az egyidejű HIV- és hepatitis B vírus- (HBV) fertőzésben szenvedő betegeknél az Eviplera-kezelést megszakítják, akkor ezeknél a betegeknél gondosan figyelni kell a hepatitis exacerbációjának jeleit (lásd 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

Az Eviplera biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása az 5.2 pontban található, de nincs az adagolásra vonatkozó javaslat.

Terhesség

Terhesség alatt alacsonyabb rilpivirin-expozíciót (az Eviplera egyik összetevője) figyeltek meg, ezért a vírusterhelést szigorúan ellenőrizni kell. Alternatívaként más antiretrovirális kezelési rendre történő áttérés mérlegelhető (lásd 4.4, 4.6, 5.1 és 5.2 pont).

Az alkalmazás módja

Az Eviplera tablettát naponta egyszer, per os, étkezés közben kell bevenni (lásd 5.2 pont). Az Eviplera-t vízzel, egészben kell lenyelni. A filmtablettát tilos elrágni, összetörni vagy kettétörni, mivel ez befolyásolhatja az Eviplera felszívódását.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Az Eviplera nem adható együtt az alábbi gyógyszerekkel, mivel ezek a rilpivirin plazmakoncentrációjának csökkenését okozhatják (a citokróm P450 [CYP]3A enzimindukció vagy a gyomor pH-jának emelkedése miatt), ami az Eviplera terápiás hatásának elvesztéséhez vezethet:

- antikonvulzív gyógyszerek: karbamazepin, oxkarbazepin, fenobarbitál, fenitoin
- anti-mycobacteriális gyógyszerek: rifampicin, rifapentin
- protonpumpa inhibitorok: omeprazol, ezomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol
- a szisztémás glükokortikoid dexametazon, kivéve, ha egyszeri dózisos kezelésként alkalmazzák
- közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*)

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Virologiai hatástalanság és a rezisztencia kialakulása

Az Eviplera-t nem vizsgálták korábbi antiretrovirális terápiára virológiai választ nem adó betegeken. Nincs elegendő adat, amely alátámasztaná az alkalmazást olyan betegek esetében, akik korábbi NNRTI-kezelése során a válasz elmaradt. Az Eviplera használata a genotípusos rezisztencia tesztelésén és/vagy korábbi rezisztencia adatokon alapszik (lásd 5.1 pont).

A két III.fázisú klinikai vizsgálat (C209 [ECHO] és C215 [THRIVE]) 96 héten át végzett, összegzett hatásossági elemzése alapján az emtricitabinnal/tenofovir-dizoproxillal + rilpivirinnel kezelt, a kiinduláskor >100 000 HIV-1 RNS kópia/ml vírusterheléssel rendelkező betegek a virológiai válasz elmaradásának (17,6% rilpivirinnel, szemben az 7,6%-kal efavirenz esetén) nagyobb kockázatát mutatták, mint a kiinduláskor ≤100 000 HIV-1 RNS kópia/ml vírusterheléssel rendelkezők (5,9% rilpivirinnel, szemben a 2,4%-kal efavirenz esetén). A virológiai hatástalansági arány az emtricitabinnal/tenofovir-dizoproxillal + rilpivirinnel kezelt betegek esetében a 48. héten 9,5%, a 96. héten pedig 11,5%, míg az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil + efavirenz-karon a 48. héten 4,2%, a 96. héten pedig 5,1% volt. A rilpivirin, illetve az efavirenz-kar között a 48. héttől kezdődően a 96. héten elvégzett elemzés időpontjáig újonnan észlelt virológiai hatástalansági arányban tapasztalt különbség nem volt statisztikailag szignifikáns. A kiinduláskor >100 000 HIV-1 RNS kópia/ml vírusterheléssel rendelkező betegeknél, akiknél a virológiai válasz elmaradt, magasabb arányban volt megfigyelhető a kezeléssel összefüggő rezisztencia az NNRTI osztályba tartozó gyógyszerek ellen. A rilpivirin kezelésre virológiai választ nem adó betegek, illetve az efavirenz kezelésre virológiai választ nem adó betegek közül az első csoportban alakult ki gyakrabban lamivudin/emtricitabin rezisztencia (lásd 5.1 pont).

Cardiovascularis

A rilpivirin szupraterápiás dózisa (75 mg és 300 mg naponta egyszer) az elektrokardiogramm (EKG) QTc intervallumának megnyúlását okozza (lásd 4.5 és 5.1 pont). A javasolt 25 mg-os napi egyszeri dózissal a rilpivirinnek nincs klinikailag jelentős hatása a QTc intervallumra. Az Eviplera elővigyázattal alkalmazható olyan gyógyszerekkel együtt, melyek Torsade de Pointes jelenséget okoznak.

Más gyógyszerekkel való együttes alkalmazása

Az Eviplera-t nem szabad együtt adni más, emtricitabint, tenofovir-dizoproxilt, tenofovir-alafenamidot vagy egyéb citidin analógot, így lamivudint tartalmazó gyógyszerekkel (lásd 4.5 pont). Az Eviplera-t nem szabad együtt adni rilpivirin-hidrokloriddal, kivéve, ha a rifabutin együttes alkalmazása miatti dózismódosításhoz szükséges (lásd 4.2 és 4.5 pont). Az Eviplera-t nem szabad együtt adni adefovir-dipivoxillal (lásd 4.5 pont).

Az Eviplera és a didanozin együttes alkalmazása nem ajánlott (lásd 4.5 pont).

Vesekárosodás

A közepes mértékű és súlyos vesekárosodásban ($\text{CrCl} < 50 \text{ ml/min}$) szenvedő betegek esetén az Eviplera alkalmazása nem javasolt. A közepes mértékű vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek az emtricitabin és a tenofovir-dizoproxil olyan dózisintervallum-módosítását igénylik, amely a kombinált tablettával nem teljesíthető (lásd 4.2 és 5.2 pont). Kerülendő az Eviplera nephrotoxicus gyógyszerekkel együtt vagy közvetlenül ezek után való alkalmazása. (lásd 4.5 pont). Ha az Eviplera és a nefrotoxikus gyógyszerek együttes alkalmazása elkerülhetetlen, a vesefunkciót hetente monitorozni kell (lásd 4.5 és 4.8 pont).

Tenofovir-dizoproxillal kezelt és veseműködési zavarban kockázati tényezőivel rendelkező betegeknél akut veseelégtelenség eseteiről számoltak be, nagy dózisú vagy többféle nem-szteroid gyulladásgátló gyógyszer (NSAID) alkalmazásának megkezdése után. A vesefunkciót megfelelően ellenőrizni kell, amennyiben az Eviplera-t valamilyen NSAID-dal együtt alkalmazzák.

A tenofovir-dizoproxil klinikai alkalmazása során veseelégtelenségről, vesekárosodásról, emelkedett kreatinin-szintről, hypophosphataemiáról és proximális tubulopathiáról (beleértve a Fanconi-szindrómát is) számoltak be (lásd 4.8 pont).

Az Eviplera-kezelés megkezdése előtt minden betegnél javasolt a CrCl kiszámítása, valamint a veseműködés (CrCl és szérum foszfátszint) monitorozása a veseműködési zavar kockázati tényezőivel nem rendelkező betegek esetében két-négyhetes kezelés után, háromhavi kezelés után, ezt követően pedig három-hathavonta. Vesekárosodás szempontjából veszélyeztetett betegeknél a veseműködés ennél gyakoribb ellenőrzése szükséges.

Ha bármelyik, Eviplera-val kezelt beteg szérum foszfátszintje $< 1,5 \text{ mg/dl}$ ($0,48 \text{ mmol/l}$), vagy ha a CrCl 50 ml/min -nél alacsonyabb értékre csökken, egy héten belül meg kell ismételni a vesefunkció-vizsgálatot, beleértve a vércukorszint, a vérkáliumszint, valamint a vizeletcukorszint vizsgálatát (lásd 4.8 pont, proximális tubulopathia). Mivel az Eviplera egy kombinált készítmény és az egyes összetevők dózisintervalluma nem módosítható, olyan betegeknél, akiknél igazolt módon a CrCl értéke 50 ml/min alá, vagy a szérum foszfátszintje $1,0 \text{ mg/dl}$ ($0,32 \text{ mmol/l}$) alá csökken, az Eviplera kezelést meg kell szakítani. A Eviplera-kezelés megszakítása a vesefunkció progresszív hanyatlása esetén is megfontolandó, amennyiben egyéb ok nem állapítható meg. Ha az Eviplera egyik összetevőjével való kezelés megszakítása javallott, vagy ha dózismódosítás szükséges, különálló emtricitabin, rilpivirin-hidroklorid és tenofovir-dizoproxil készítmények használhatók.

Csontra gyakorolt hatások

Mindkét III. fázisú vizsgálat (C209 és C215) esetében elvégzett, csontsűrűség-méréseken (*dual energy X-ray absorptiometry, DXA*) alapuló alvizsgálat a rilpivirin hatását vizsgálta a teljes test csontsűrűség (BMD) és a csont ásványianyag-tartalmának (BMC) változására a 48. héten és a 96. héten kontrollal, teljes populációval és háttérkezeléssel összehasonlítva. A DXA alvizsgálatok kimutatták, hogy a 48. és a 96. héten a mind a rilpivirin, mind a kontroll esetében a teljes test BMD és a BMC kismértékű, de statisztikailag szignifikáns csökkenést mutattak. A teljes populációban vagy tenofovir-dizoproxilt tartalmazó háttérkezelést kapó betegeknél nem volt változás a teljes test BMD vagy BMC értékekben a kiinduláshoz viszonyítva a rilpivirin és kontroll esetében.

A tenofovir-dizoproxil által kiváltott proximális renális tubulopathiához olyan csontrendellenességek társulhatnak, mint az osteomalacia, amely tartós vagy romló csontfájdalomként jelenhet meg, és amely ritkán csonttöréshez járulhat hozzá (lásd 4.8 pont).

A BMD csökkenését figyelték meg a tenofovir-dizoproxil-kezelés mellett, randomizált, kontrollos, legfeljebb 144 hétig tartó klinikai vizsgálatokban, HIV- vagy HBV-fertőzött betegeknél. A BMD csökkenése általában javult a kezelés abbahagyását követően.

Egyéb (prospektív és keresztmetszeti) vizsgálatokban a BMD-ben bekövetkezett legkifejezettebb csökkenést a megerősített hatású proteáz-inhibitor (PI-t) tartalmazó kezelés részeként tenofovir-dizoproxillal kezelt betegeknél tapasztalták. Összességében, tekintettel a tenofovir-dizoproxilhoz társuló csontrendellenességekre és a tenofovir-dizoproxilnak a csont egészségére és a törési kockázatra gyakorolt hatására vonatkozó hosszú távú adatok korlátozottságára, osteoporosisos betegeknél, vagy akiknek az anamnézisében csonttörés szerepel, megfontolandó más kezelések alkalmazása.

Amennyiben gyanítható a csontrendellenességek megjelenése vagy azok kimutatására kerülnek, megfelelő szakemberhez kell fordulni.

Egyidejű HIV és hepatitis B vagy C vírusfertőzésben szenvedő betegek

Krónikus hepatitis B-ben vagy C-ben szenvedő betegek, akik antiretrovirális kezelést kapnak, fokozottan veszélyeztetettek súlyos, esetenként végzetes kimenetelű hepatikus mellékhatások kialakulása szempontjából.

A HBV-vel és HIV-vel egyaránt fertőzött betegek HIV-fertőzésének optimális kezelése érdekében az orvos kövesse a HIV kezelésére vonatkozó aktuális útmutatásokat.

Amennyiben egyidejűleg hepatitis B és C elleni antivirális kezelést is alkalmaz, kérjük, kövesse az illető gyógyszerek alkalmazási előírásait.

Az Eviplera gyógyszerbiztonsági jellemzőit és hatásosságát mindeddig nem vizsgálták krónikus HBV-fertőzés kezelésével kapcsolatban. Farmakodinámiai vizsgálatokban az emtricitabin és a tenofovir, külön-külön és kombinálva egyaránt, aktívnak mutatkozott a HBV-vel szemben (lásd 5.1 pont).

Az Eviplera-kezelés befejezése HIV-vel és HBV-vel egyidejűleg fertőzött betegek hepatitisének akut exacerbációjával járhat. A HIV-vel és HBV-vel egyidejűleg fertőzött betegek állapotát az Eviplera-kezelés befejezése után több hónapon át figyelemmel kell követni klinikai és laboratóriumi vizsgálatok segítségével. Ha szükséges, indokolt a hepatitis B kezelés újrakezdése. Előrehaladott májbetegségben vagy cirrhosisban szenvedő betegek esetében a kezelés megszakítása nem javasolt, mivel a hepatitis kezelést követő exacerbációja májelégtelenséghez vezethet.

Májbetegség

Jelentős májműködési zavarban szenvedő betegek esetében az Eviplera gyógyszerbiztonsági jellemzőivel és hatásosságával kapcsolatban nem áll rendelkezésre adat. Az Eviplera és az emtricitabin farmakokinetikáját nem vizsgálták májkárosodásban szenvedő betegeknél. Az emtricitabint a májenzimek nem bontják jelentős mértékben, ezért a májkárosodás hatása valószínűleg korlátozott. Az enyhe vagy közepes mértékű májkárosodásban (A vagy B fokozat, CPT szerint) szenvedő betegek esetében nem szükséges a rilpivirin-hidroklorid dózisának módosítása. A rilpivirin-hidrokloridot nem vizsgálták súlyos májkárosodásban (C fokozat, CPT szerint) szenvedő betegeknél. A tenofovir farmakokinetikáját vizsgálták májkárosodásban szenvedő betegeknél és ezeknél a betegeknél nincs szükség a dózis módosítására.

Az enyhe vagy közepes mértékű májkárosodásban szenvedő betegeknél valószínűleg nincs szükség az Eviplera dózisának módosítására (lásd 4.2 és 5.2 pont). Az Eviplera elővigyázatosan alkalmazható közepes mértékű májkárosodásban szenvedő (CPT B fokozat) betegeknél, és alkalmazása nem javasolt súlyos májkárosodásban szenvedő (CPT C fokozat) betegeknél.

A már korábban fennálló májműködési zavarban, többek között krónikus aktív hepatitisben szenvedő betegeknel gyakrabban fordulnak elő májműködési rendellenességek a kombinált antiretrovirális terápia (*combination antiretroviral therapy, CART*) ideje alatt, ezért állapotukat az előírt gyakorlat szerint figyelemmel kell követni. A májbetegség súlyosbodására utaló jelek esetén a kezelés felfüggesztése vagy megszakítása mérlegelendő.

Súlyos bőrreakciók

Szisztémás tünetekkel kísért, súlyos bőrreakciókkal járó eseteket jelentettek az Eviplera forgalomba hozatalát követően, a teljesség igénye nélkül, többek között az alábbiakkal: lázzal kísért kiütések, hólyagok, conjunctivitis, angiooedema, emelkedett májfunkciós értékek és/vagy eosinophilia. Ezek a tünetek az Eviplera abbahagyását követően rendeződtek. Bőr- és/vagy nyálkahártya-reakciók észlelése esetén az Eviplera-t haladéktalanul abba kell hagyni, és megfelelő terápiát kell indítani.

Testtömeg és anyagcsere-paraméterek

Az antiretrovirális terápia során testtömeg-növekedés, vérlipid- és vércukorszint-emelkedés fordulhat elő. Ezek a változások részben összefügghetnek a betegség kontrolljával és az életmóddal. A lipideknél egyes esetekben bizonyíték van a kezelés hatására vonatkozóan, míg a testtömeg-emelkedés kapcsán nincs erős bizonyíték, hogy ez összefüggene bármely konkrét kezeléssel. A vérlipid- és a vércukorszintek rendszeres ellenőrzését illetően lásd a rendelkezésre álló HIV-kezelési irányelveket. A lipid-rendellenességeket klinikailag megfelelő módon kell kezelni.

Mitokondriális diszfunkció *in utero* expozíciót követően

A nukleozid/nukleotid analógok különböző mértékben befolyásolhatják a mitokondriális funkciót, ami a sztavudin, a didanozin és a zidovudin esetében a legkifejezettebb. Mitokondriális diszfunkcióról számoltak be azoknál a HIV negatív csecsemőknél, akik *in utero* és/vagy a születés után nukleozid analóg-expozíciónak voltak kitéve. Ezek az esetek túlnyomórészt zidovudint tartalmazó kezelésekkel összefüggésben léptek fel. A legfontosabb jelentett mellékhatások haematológiai eltérések (anaemia, neutropenia) és anyagcserezavarok (hyperlactataemia, hyperlipasaemia) voltak. Ezek a mellékhatások gyakran csak átmenetiek voltak. Ritkán késői neurológiai zavarokról is beszámoltak (hypertonia, görcs, viselkedési zavarok). Egyelőre nem ismert, hogy átmeneti vagy tartós neurológiai zavarokról van-e szó. Ezeket az eredményeket minden olyan, *in utero* nukleozid/nukleotid analóg-expozíciónak kitétt gyermeknél figyelembe kell venni, akinél ismeretlen etiológiájú, súlyos klinikai tünetek, különösen neurológiai tünetek jelentkeznek. Ezek az eredmények nem befolyásolják az antiretrovirális terápiára vonatkozó nemzeti ajánlásokat, amelyeket terhes nők számára, a HIV vertikális átvitelének megelőzése céljából dolgoztak ki.

Immunreaktivációs szindróma

Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegekben a CART megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunistá patogénnel szemben gyulladásos reakció léphet fel, ami súlyos klinikai állapot kialakulásához, vagy a tünetek súlyosbodásához vezethet. Ilyen reakciót általában a CART indítása utáni első hetekben vagy hónapokban figyeltek meg. Főbb példák erre a cytomegalovírus retinitis, a generalizált és/vagy fokális mycobacterium fertőzések, valamint a *Pneumocystis jiroveci* okozta pneumonia. Bármilyen gyulladásos tünetet ki kell vizsgálni, illetve szükség esetén kezelni kell.

Autoimmun betegségek (pl. Basedow-kór és autoimmun hepatitis) előfordulását jelentették az immunreaktiváció során, azonban a jelentkezésig eltelt idő a bejelentések szerint rendkívül változó, és ezek az események a kezelés elkezdése után több hónappal is előfordulhatnak.

Osteonecrosis

Annak ellenére, hogy az etiológiája multifaktoriálisnak tekintendő (beleértve a kortikoszteroidok használatát, az alkoholfogyasztást, a súlyos immunszuppressziót és a magasabb testtömeg-indexet),

osteonecrosisos eseteket leginkább előrehaladott HIV-betegségben szenvedő és/vagy CART-kezelésben részesült betegek esetében jelentettek. A betegeknek tanácsolni kell, hogy forduljanak orvoshoz, amennyiben ízületi fájdalmat, ízületi merevséget, illetve mozgási nehézséget észlelnek.

Idősek

Az Eviplera-t 65 év feletti betegeknél nem vizsgálták. Mivel idős betegeknél nagyobb valószínűséggel fordul elő vesekárosodás, ezért az idős betegek Eviplera-kezelésekor elővigyázatosság szükséges (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Terhesség

Alacsonyabb rilpivirin-expozíciót figyeltek meg terhesség során napi egyszeri 25 mg rilpivirin szedése mellett. A 3. fázisú vizsgálatokban (C209 és C215) az alacsonyabb rilpivirin-expozíció, amely a terhesség alatt megfigyelthez hasonló volt, a virológiai elégtelenség magasabb kockázatával járt, ezért a vírusterhelést szigorúan ellenőrizni kell (lásd 4.6, 5.1 és 5.2 pont). Alternatívaként más antiretrovirális kezelési rendre történő áttérés mérlegelhető.

Segédanyagok

Az Eviplera laktóz-monohidrátot tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, teljes laktázhiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a gyógyszer nem szedhető.

Az Eviplera sunset yellow alumínium lakk (E110) nevű színezőanyagot tartalmaz, amely allergiás reakciót okozhat.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Mivel az Eviplera emtricitabint, rilpivirin-hidrokloridot és tenofovir-dizoproxilt tartalmaz, az ezeknél a hatóanyagoknál megfigyelt bármilyen interakció az Eviplera mellett is előfordulhat. Interakciós vizsgálatokat ezen hatóanyagokkal csak felnőttek körében végeztek.

A rilpivirint elsősorban a CYP3A metabolizálja. A CYP3A-t indukáló vagy gátló gyógyszerek ezáltal befolyásolhatják a rilpivirin clearance-ét (lásd 5.2 pont).

Egyidejű alkalmazás ellenjavallt

Megfigyelték, hogy az Eviplera és a CYP3A indukcióját okozó gyógyszerek együttes alkalmazása a rilpivirin plazmakoncentrációjának csökkenéséhez vezet, ami potenciálisan az Eviplera terápiás hatásának elvesztéséhez vezethet (lásd 4.3 pont).

Megfigyelték, hogy az Eviplera és a protonpumpa inhibitorok együttes alkalmazása a rilpivirin plazmakoncentrációjának csökkenéséhez vezet (a gyomor pH-jának emelkedése miatt), ami potenciálisan az Eviplera terápiás hatásának elvesztéséhez vezethet (lásd 4.3 pont).

Egyidejű alkalmazás nem javasolt

Az Eviplera-t nem szabad együtt adni más gyógyszerekkel, amelyek emtricitabint, tenofovir-dizoproxilt vagy tenofovir-alafenamidot tartalmaznak. Az Eviplera-t nem szabad együtt adni rilpivirin-hidrokloriddal, kivéve, ha a rifabutin együttes alkalmazása miatti dózismódosításhoz szükséges (lásd 4.2 pont).

Az emtricitabinnal való hasonlóság miatt, az Eviplera egyéb citidin analógokkal (mint a lamivudin) való együttes alkalmazása nem javasolt (lásd 4.4 pont). Az Eviplera-t nem szabad együtt adni adefovir-dipivoxillal.

Didanozin

Az Eviplera és a didanozin együttes alkalmazása nem javasolt (lásd 4.4 pont és 1. táblázat).

Vesén keresztül kiválasztott gyógyszerek

Mivel az emtricitabin és a tenofovir elsősorban a veséken keresztül ürül a szervezetből, az Eviplera együttes adása a veseműködést csökkentő vagy az aktív tubuláris szekrécióért versengő gyógyszerekkel (pl. cidofovir), az emtricitabin, a tenofovir és/vagy az együttesen alkalmazott gyógyszerek szérumkoncentrációjának emelkedését okozhatja.

Kerülendő az Eviplera nephrotoxicus gyógyszerekkel együtt vagy közvetlenül ezek után való alkalmazása. Egyebek között ide tartoznak az aminoglikozidok, az amfotericin B, a foszkarnet, a ganciklovir, a pentamidin, a vankomicin, a cidofovir vagy az interleukin-2 (más néven aldesleukin).

Egyéb NNRTI-k

Az Eviplera együttes alkalmazása egyéb NNRTI-kkel nem javasolt.

Együttes alkalmazás, ahol elővigyázat javasolt

Citokróm P450 enzim inhibitorok

Megfigyelték, hogy az Eviplera és a CYP3A enzimek aktivitását gátló gyógyszerek együttes alkalmazása a rilpivirin plazmakoncentrációjának emelkedéséhez vezet.

A QT intervallumot nyújtó gyógyszerek

Az Eviplera elővigyázattal alkalmazható olyan gyógyszerrel együtt, amely Torsade de Pointes jelenséget okoz. A rilpivirin és az elektrokardiogramm QTc intervallumát nyújtó gyógyszerek közötti lehetséges farmakodinámiai interakciókról korlátozott információ áll rendelkezésre. Egy egészséges alanyokon végzett vizsgálatban kimutatták, hogy a rilpivirin szupraterápiás dózisa (75 mg és 300 mg naponta egyszer) az EKG QTc intervallumának megnyúlását okozták (lásd 5.1 pont).

P-glikoprotein szubsztrátok

A rilpivirin *in vitro* gátolja a P-glikoproteint (P-gp; IC₅₀: 9,2 µM). Egy klinikai vizsgálatban a rilpivirin nem befolyásolta jelentősen a digoxin farmakokinetikáját. Ugyanakkor nem zárható ki teljesen, hogy a rilpivirin fokozhatja a P-gp által szállított más, olyan gyógyszerek expozícióját, amelyek érzékenyebbek az intestinális P-gp gátlására (pl. dabigatrán-etexilát).

A rilpivirin <2,7 nM alatti IC₅₀-értékkel a MATE-2K transzporter *in vitro* inhibitora. Ennek az eredménynek a klinikai jelentősége jelenleg nem ismert.

Egyéb interakciók

Az Eviplera vagy annak egyes összetevője/összetevői, illetve a vele együtt alkalmazott gyógyszerek között fellépő interakciók az alábbi, 1. táblázatban kerülnek felsorolásra (az emelkedést „↑”, a csökkenést „↓”, és a változatlan állapotot „↔” jelzi).

1. táblázat: Az Eviplera vagy annak egyes összetevője/összetevői és egyéb gyógyszerek közötti interakciók

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	A gyógyszer szintekre gyakorolt hatások. Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} , és C _{min} változás	Az Eviplera-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
FERTŐZÉS-ELLENES GYÓGYSZEREK		
Antiretrovirális készítmények		
Nukleozid vagy nukleotid reverz transzkriptáz inhibitorok (NRTI-k/N[<i>t</i>]RTI-k)		
Didanozin/emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	Az Eviplera és a didanozin együttes alkalmazása nem javasolt (lásd 4.4 pont). A szisztémás didanozin-expozíció emelkedése növelheti a didanozinnal kapcsolatos mellékhatásokat. Ritkán pancreatitist és tejsavas acidózist jelentettek, amely néha végzetes kimenetelű volt. A tenofovir-dizoproxil és napi 400 mg-os dózisú didanozin együttes adása a CD4 ⁺ sejtszám jelentős csökkenésével társult, valószínűleg a foszforilált (vagyis aktív) didanozin szintjének emelkedését okozó intracelluláris interakció következtében. Csökkentett dózisú (250 mg) didanozin és a tenofovir-dizoproxil terápia együttes alkalmazása során nagy arányban jelentették a virológiai válasz elmaradását a HIV-1 fertőzés kezelésében alkalmazott számos bevált kombináció esetében
Didanozin (400 mg naponta egyszer)/Rilpivirin ¹	Didanozin: AUC: ↑ 12% C _{min} : – C _{max} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
Didanozin/Tenofovir-dizoproxil	A tenofovir-dizoproxil és didanozin együttes adása a szisztémás didanozin-expozíció 40–60%-os emelkedéséhez vezet.	

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások. Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} , és C _{min} változás	Az Eviplera-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Proteáz inhibitorok (PI) – megerősített (kis dózisú ritonavir együtt adásával)		
Atazanavir/Ritonavir/ Emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	Az Eviplera együttes alkalmazása ritonavirral megerősített PI-kkel a rilpivirin plazmakoncentrációjának emelkedését okozta (a CYP3A enzimek gátlása) Nem szükséges a dózis módosítása.
Atazanavir/Ritonavir/Rilpivirin	Az interakciót nem vizsgálták.	
Atazanavir (300 mg naponta egyszer)/Ritonavir (100 mg naponta egyszer)/Tenofovir-dizoproxil (245 mg naponta egyszer)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% C _{max} : ↓ 28% C _{min} : ↓ 26% Tenofovir: AUC: ↑ 37% C _{max} : ↑ 34% C _{min} : ↑ 29%	
Darunavir/Ritonavir/Emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	
Darunavir (800 mg naponta egyszer)/Ritonavir (100 mg naponta egyszer)/Rilpivirin ¹	Darunavir: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 11% C _{max} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↑ 130% C _{min} : ↑ 178% C _{max} : ↑ 79%	
Darunavir (300 mg naponta egyszer)/Ritonavir (100 mg naponta egyszer)/Tenofovir-dizoproxil(245 mg naponta egyszer)	Darunavir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	
Lopinavir/Ritonavir/Emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	
Lopinavir (400 mg naponta kétszer)/Ritonavir (100 mg naponta kétszer)/Rilpivirin ¹ (lágykapszula)	Lopinavir: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 11% C _{max} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↑ 52% C _{min} : ↑ 74% C _{max} : ↑ 29%	
Lopinavir (400 mg naponta kétszer)/Ritonavir (100 mg naponta kétszer)/ Tenofovir-dizoproxil (245 mg naponta egyszer)	Lopinavir/Ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51%	
CCR5 antagonisták		
Maravirok/Emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	Nem várható klinikailag jelentős gyógyszerkölsönhatás.
Maravirok/Rilpivirin	Az interakciót nem vizsgálták.	
Maravirok (300 mg naponta kétszer)/ Tenofovir-dizoproxil (245 mg naponta egyszer)	AUC: ↔ C _{max} : ↔ A tenofovir koncentrációt nem mérték, nem várható semmilyen hatás	Nem szükséges a dózis módosítása.

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások. Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} , és C _{min} változás	Az Eviplera-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Integráz szál-transzfer inhibitorok		
Raltegravir/Emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	Nem várható klinikailag jelentős gyógyszerkölsönhatás. Nem szükséges a dózis módosítása.
Raltegravir/Rilpivirin	Raltegravir: AUC: ↑ 9% C _{min} : ↑ 27% C _{max} :↑ 10% Rilpivirin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} :↔	
Raltegravir (400 mg naponta kétszer)/Tenofovir-dizoproxil	Raltegravir: AUC: ↑ 49% C _{12h} : ↑ 3% C _{max} : ↑ 64% (az interakció mechanizmusa ismeretlen) Tenofovir: AUC: ↓ 10% C _{12h} : ↓ 13% C _{max} : ↓ 23%	
Egyéb antivirális gyógyszerek		
Ledipasvir/Szofoszbuvir (90 mg/400 mg naponta egyszer)/ Emtricitabin/Rilpivirin/ Tenofovir-dizoproxil (200 mg/25 mg/245 mg naponta egyszer)	Ledipasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Szofoszbuvir: 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%	Dózismódosítás nem javasolt. A megnövekedett tenofovir-expozíció elősegítheti a tenofovir-dizoproxillal összefüggésbe hozható nemkívánatos események, többek közt vesebetegségek kialakulását. A veseműködést gondosan monitorozni kell (lásd 4.4 pont).

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások. Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} , és C _{min} változás	Az Eviplera-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Szofoszbuvir/Velpataszvir(400 mg/100 mg naponta egyszer)/Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-dizoproxil(200 mg/25 mg/245 mg naponta egyszer)	Szofoszbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007⁴: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpataszvir: 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%	Dózismódosítás nem javasolt. A megnövekedett tenofovir-expozíció elősegítheti a tenofovir-dizoproxillal összefüggésbe hozható nemkívánatos események, többek közt vesebetegségek kialakulását. A veseműködést gondosan monitorozni kell (lásd 4.4 pont).
Szofoszbuvir/Velpataszvir/Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg + 100 mg naponta egyszer) ⁵ /Rilpivirin/Emtricitabin (25 mg/200 mg naponta egyszer) ⁶	Az interakciót nem vizsgálták Eviplera-val. <i>Várható:</i> Szofoszbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007⁴: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpataszvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Voxilaprevir AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔	Dózismódosítás nem javasolt. A megnövekedett tenofovir-expozíció elősegítheti a tenofovir-dizoproxillal összefüggésbe hozható nemkívánatos események, többek közt vesebetegségek kialakulását. A veseműködést gondosan monitorozni kell (lásd 4.4 pont).

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások. Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} , és C _{min} változás	Az Eviplera-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
	C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ C _{max} : ↑ C _{min} : ↑	
Szofoszbuvir/Emtricitabin Szofoszbuvir (400 mg naponta egyszer)/Rilpivirin (25 mg naponta egyszer)	Az interakciót nem vizsgálták. Szofoszbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 21% GS-331007 ⁴ : AUC: ↔ C _{max} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Nem szükséges a dózis módosítása.
Szofoszbuvir/Tenofovir-dizoproxil	Az interakciót nem vizsgálták.	
Ribavirin/Tenofovir-dizoproxil	Ribavirin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : –	Nem szükséges a dózis módosítása.
Herpesvirus-ellenes gyógyszerek		
Famciklovir/Emtricitabin	Famciklovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : – Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : –	Nem szükséges a dózis módosítása.
Gombaellenes gyógyszerek		
Ketokonazol/Emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	Az Eviplera és az azol típusú gombaellenes gyógyszerek együttes alkalmazása a rilpivirin plazmakoncentrációjának emelkedését okozhatja (a CYP3A enzimek gátlása). A rilpivirin 25 mg-os dózisánál nem szükséges a dózis módosítása.
Ketokonazol (400 mg naponta egyszer)/Rilpivirin ¹	Ketokonazol: AUC: ↓ 24% C _{min} : ↓ 66% C _{max} : ↔	
Flukonazol ² Itrakonazol ² Pozakonazol ² Vorikonazol ²	Rilpivirin: AUC: ↑ 49% C _{min} : ↑ 76% C _{max} : ↑ 30%	
Ketokonazol/Tenofovir-dizoproxil	Az interakciót nem vizsgálták.	

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások. Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} , és C _{min} változás	Az Eviplera-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Mycobaktériumellenes gyógyszerek		
Rifabutin/Emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	Az Eviplera nem használható együtt rifabutinnal, mivel az együttes alkalmazás valószínűleg a rilpivirin plazmakoncentrációjának jelentős csökkenését okozza (a CYP3A enzimek indukciója). Amikor az Eviplera-t rifabutinnal együtt alkalmazzák, akkor a rifabutinnal történő egyidejű alkalmazás ideje alatt további napi egy 25 mg-os rilpivirin tabletta adása javasolt az Eviplera-val egyidejűleg bevéve.
Rifabutin (300 mg naponta egyszer)/Rilpivirin ³	Rifabutin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ 25-O-dezacetil-rifabutin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
Rifabutin (300 mg naponta egyszer)/Rilpivirin (25 mg naponta egyszer)	Rilpivirin: AUC: ↓ 42% C _{min} : ↓ 48% C _{max} : ↓ 31%	
Rifabutin (300 mg naponta egyszer)/Rilpivirin (50 mg naponta egyszer)	Rilpivirin: AUC: ↑ 16%* C _{min} : ↔* C _{max} : ↑ 43%* *a naponta egyszer önmagában adott 25 mg rilpivirinhez képest	
Rifabutin/Tenofovir-dizoproxil	Az interakciót nem vizsgálták.	Az Eviplera nem használható együtt rifampicinnel, mivel az együttes alkalmazás valószínűleg a rilpivirin plazmakoncentrációjának jelentős csökkenését okozza (a CYP3A enzimek indukciója). Ez az Eviplera terápiás hatásának elvesztését eredményezheti (lásd 4.3 pont).
Rifampicin/Emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	
Rifampicin (600 mg naponta egyszer)/Rilpivirin ¹	Rifampicin: AUC: ↔ C _{min} : – C _{max} : ↔ 25-dezacetil-rifampicin: AUC: ↓ 9% C _{min} : – C _{max} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↓ 80% C _{min} : ↓ 89% C _{max} : ↓ 69%	
Rifampicin (600 mg naponta egyszer)/Tenofovir-dizoproxil (245 mg naponta egyszer)	Rifampicin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Rifapentin ²	Az interakciót nem vizsgálták az Eviplera egyetlen összetevőjével sem.	Az Eviplera nem használható együtt rifapentinnel, mivel az együttes alkalmazás valószínűleg a rilpivirin plazmakoncentrációjának jelentős csökkenését okozza (a CYP3A enzimek indukciója). Ez az Eviplera terápiás hatásának elvesztését eredményezheti (lásd 4.3 pont).

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások. Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} , és C _{min} változás	Az Eviplera-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Makrolid antibiotikumok		
Klaritromicin Eritromicin	Az interakciót nem vizsgálták az Eviplera egyetlen összetevőjével sem.	Az Eviplera és a makrolid antibiotikumok együttes alkalmazása a rilpivirin plazmakoncentrációjának emelkedését okozhatja (a CYP3A enzimek gátlása). Ha lehetséges más kezelést, mint pl. az azitromicin, kell alkalmazni.
ANTI-KONVULZÍV GYÓGYSZEREK		
Karbamazepin Oxkarbazepin Fenobarbitál Fenitoin	Az interakciót nem vizsgálták az Eviplera egyetlen összetevőjével sem.	Az Eviplera nem használható együtt ezen antikonvulzív gyógyszerekkel, mivel az együttes alkalmazás a rilpivirin plazmakoncentrációjának jelentős csökkenését okozhatja (a CYP3A enzimek indukciója). Ez az Eviplera terápiás hatásának elvesztését eredményezheti (lásd 4.3 pont).
GLÜKOKORTIKOIDOK		
Dexametazon (szisztémás, kivéve az egyszeri dózisú kezelést)	Az interakciót nem vizsgálták az Eviplera egyetlen összetevőjével sem.	Az Eviplera nem használható együtt szisztémás dexametazonnal (kivéve az egyszeri dózisú kezelést), mivel az együttes alkalmazás a rilpivirin plazmakoncentrációjának jelentős, dózisfüggő csökkenését okozhatja (a CYP3A enzimek indukciója). Ez az Eviplera terápiás hatásának elvesztését eredményezheti (lásd 4.3 pont). Más gyógyszereket kell alkalmazni, különösen hosszú-távú kezelés esetén.
PROTONPUMPA INHIBITOROK		
Omeprazol/Emtricitabin Omeprazol (20 mg naponta egyszer)/Rilpivirin ¹ Lanzoprazol ² Rabeprazol ² Pantoprazol ² Ezomeprazol ²	Az interakciót nem vizsgálták. Omeprazol: AUC: ↓ 14% C _{min} : – C _{max} : ↓ 14% Rilpivirin: AUC: ↓ 40% C _{min} : ↓ 33% C _{max} : ↓ 40%	Az Eviplera nem használható együtt protonpumpa inhibitorokkal, mivel az együttes alkalmazás valószínűleg a rilpivirin plazmakoncentrációjának jelentős csökkenését okozza (csökkent felszívódás, a gyomor pH-jának emelkedése). Ez az Eviplera terápiás hatásának elvesztését eredményezheti (lásd 4.3 pont).
Omeprazol/Tenofovir-dizoproxil	Az interakciót nem vizsgálták.	

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások. Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} , és C _{min} változás	Az Eviplera-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
H₂-RECEPTOR ANTAGONISTÁK		
Famotidin/Emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	Az Eviplera és a H ₂ -receptor antagonisták kombinációja különös elővigyázattal alkalmazható, mivel az együttes alkalmazás a rilpivirin plazmakoncentrációjának jelentős csökkenését okozhatja (csökkent felszívódás, a gyomor pH-jának emelkedése). Csak a naponta egyszer adagolható H ₂ -receptor antagonisták használhatók. Szigorú adagolási rendet kell alkalmazni, amelyben a H ₂ -receptor antagonisták bevétele az Eviplera előtt legalább 12 órával, vagy azt követően legalább 4 órával történik.
Famotidin (40 mg egyszeri dózis 12 órával a rilpivirin előtt) /Rilpivirin ¹	Rilpivirin: AUC: ↓ 9% C _{min} : – C _{max} : ↔	
Cimetidin ² Nizatidin ² Ranitidin ²		
Famotidin (40 mg egyszeri dózis 2 órával a rilpivirin előtt)/Rilpivirin ¹	Rilpivirin: AUC: ↓ 76% C _{min} : – C _{max} : ↓ 85%	
Famotidin (40 mg egyszeri dózis 4 órával a rilpivirin után)/Rilpivirin ¹	Rilpivirin: AUC: ↑ 13% C _{min} : –C _{max} : ↑ 21%	
Famotidin/Tenofovir-dizoproxil	Az interakciót nem vizsgálták.	
ANTACIDUMOK		
Antacidumok (pl. alumínium- vagy magnézium-hidroxid, kalcium-karbonát)	Az interakciót nem vizsgálták az Eviplera egyetlen összetevőjével sem.	Az Eviplera és az antacidumok kombinációja elővigyázattal alkalmazható, mivel az együttes alkalmazás a rilpivirin plazmakoncentrációjának jelentős csökkenését okozhatja (csökkent felszívódás, a gyomor pH-jának emelkedése). Az antacidumok bevétele az Eviplera előtt legalább 2 órával, vagy azt követően legalább 4 órával kell történjen.
NARKOTIKUS ANELGETIKUMOK		
Metadon/Emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	A metadon és az Eviplera együttes alkalmazásának elkezdésekor nem szükséges dózismódosítás. A klinikai monitorozás azonban ajánlott, mivel egyes betegeknél szükség lehet a metadon fenntartó kezelésének beállítására.
Metadon (60–100 mg naponta egyszer, személyre szabott dózis)/Rilpivirin	R(-) metadon: AUC: ↓ 16% C _{min} : ↓ 22% C _{max} : ↓ 14% Rilpivirin: AUC: ↔* C _{min} : ↔* C _{max} : ↔* *korábbi kontrollok alapján	
Metadon/Tenofovir-dizoproxil	Metadon: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások. Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} , és C _{min} változás	Az Eviplera-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
ANALGETIKUMOK		
Paracetamol/Emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	Nem szükséges a dózis módosítása.
Paracetamol (500 mg egyszeri dózis)/Rilpivirin ¹	Paracetamol: AUC: ↔ C _{min} : – C _{max} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C _{min} : ↑ 26% C _{max} : ↔	
Paracetamol/Tenofovir-dizoproxil	Az interakciót nem vizsgálták.	
ORÁLIS FOGAMZÁSGÁTLÓK		
Etinil-ösztadiol/Noretindron/Emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	Nem szükséges a dózis módosítása.
Etinil-ösztadiol (0,035 mg naponta egyszer)/Rilpivirin	Etinil-ösztadiol: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↑ 17%	
Noretindron (1 mg naponta egyszer)/Rilpivirin	Noretindron: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↔* C _{min} : ↔* C _{max} : ↔* * korábbi kontrollok alapján	
Etinil-ösztadiol/Noretindron/Tenofovir-dizoproxil	Etinil-ösztadiol: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Norgesztimát/Etinil-ösztadiol/Tenofovir-dizoproxil	Norgesztimát: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : N/A Etinil-ösztadiol: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Nem szükséges a dózis módosítása.
ANTIARITMIÁS GYÓGYSZEREK		
Digoxin/Emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	Nem szükséges a dózis módosítása.
Digoxin/Rilpivirin	Digoxin: AUC: ↔ C _{min} : – C _{max} : ↔	
Digoxin/Tenofovir-dizoproxil	Az interakciót nem vizsgálták.	

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások. Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} , és C _{min} változás	Az Eviplera-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
ANTIKOAGULÁNSOK		
Dabigatrán-etexilát	Az interakciót nem vizsgálták az Eviplera egyetlen összetevőjével sem.	A dabigatrán plazmakoncentráció emelkedésének kockázata nem zárható ki (az intestinális P-gp gátlása). Az Eviplera és a dabigatrán-etexilát kombinációja elővigyázattal alkalmazandó.
IMMUNSZUPRESSZÁNSOK		
Takrolimusz/Tenofovir-dizoproxil/Emtricitabin	Takrolimusz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : – Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : – Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : –	Nem szükséges a dózis módosítása.
ANTIDIABETIKUMOK		
Metformin/Emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	Nem szükséges a dózis módosítása.
Metformin (850 mg egyszeri dózis)/Rilpivirin	Metformin: AUC: ↔ C _{min} : – C _{max} : ↔	
Metformin/Tenofovir-dizoproxil	Az interakciót nem vizsgálták.	
GYÓGYNÖVÉNYKÉSZÍTMÉNYEK		
közönséges orbáncfű (<i>Hypericum perforatum</i>)	Az interakciót nem vizsgálták az Eviplera egyetlen összetevőjével sem.	Az Eviplera nem használható együtt orbáncfűvet tartalmazó termékekkel, mivel az együttes alkalmazás a rilpivirin plazmakoncentrációjának jelentős csökkenését okozhatja. Ez az Eviplera terápiás hatásának elvesztését eredményezheti (lásd 4.3 pont).
HMG-CO-A-REDUKTÁZ INHIBITOROK		
Atorvasztatin/Emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	Nem szükséges a dózis módosítása.
Atorvasztatin (40 mg naponta egyszer)/Rilpivirin ¹	Atorvasztatin: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 15% C _{max} : ↑ 35% Rilpivirin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↓ 9%	
Atorvasztatin/Tenofovir-dizoproxil	Az interakciót nem vizsgálták.	

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások. Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} , és C _{min} változás	Az Eviplera-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
5-ÖS TÍPUSÚ FOSZFODIÉSZTERÁZ (PDE-5) INHIBITOROK		
Szildenafil/Emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	Nem szükséges a dózis módosítása.
Szildenafil (50 mg egyszeri dózis)/Rilpivirin ¹ Vardenafil ² Tadalafil ²	Szildenafil: AUC: ↔ C _{min} : – C _{max} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
Szildenafil/Tenofovir-dizoproxil	Az interakciót nem vizsgálták.	

– = nem értelmezhető

- 1 Ez a gyógyszerkölcsonhatás-vizsgálat a rilpivirin-hidroklorid ajánlott dózisébanál nagyobb dózissal történt, az együtt alkalmazott gyógyszerre kifejtett maximális hatás felmérése érdekében. Az adagolási javaslat a rilpivirin napi egyszeri 25 mg-os javasolt dózisára vonatkozik.
- 2 Azonos osztályba tartozó gyógyszerek, amelyeknél hasonló gyógyszerkölcsonhatások valószínűsíthetők.
- 3 Ez a gyógyszerkölcsonhatás-vizsgálat a rilpivirin-hidroklorid ajánlott dózisébanál nagyobb dózissal történt, az együtt alkalmazott gyógyszerre kifejtett maximális hatás felmérése érdekében.
- 4 A szofosbuvir elsődleges metabolitja a keringésben.
- 5 A vizsgálatot további 100 mg voxilaprevirrel végezték, hogy hepatitis C vírussal fertőzött (HCV-fertőzött) betegekben várható voxilaprevir-expozíciókat érjenek el.
- 6 A vizsgálatot emtricitabin/rilpivirin/tenofovir-alafenamid fix dózisú kombinációját tartalmazó tablettával végezték.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők/fogamzásgátlás férfiak és nők esetében

Az Eviplera használata során hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazni.

Terhesség

Az Eviplera, illetve annak összetevőinek terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem történt megfelelő, jól kontrollált vizsgálat. A terhes nőknél rendelkezésre álló közepes mennyiségű információ (300 és 1000 közötti terhességi vizsgálati eredmény) nem igazolta a rilpivirinnel összefüggő malformatiókat vagy főtális/neonatalis toxicitást (lásd 4.4, 5.1 és 5.2 pont). Terhesség alatt alacsonyabb rilpivirin-expozíciót figyeltek meg, ezért a vírusterhelést szigorúan ellenőrizni kell. Terhes nőknél történő vizsgálat eredményeként rendelkezésre álló nagy mennyiségű adat (több, mint 1000 terhességi vizsgálati eredmény) nem igazolt, hogy az emtricitabinnak és a tenofovir-dizoproxilnak sem malformatív, vagy főtó/neonatalis toxikus.

Az Eviplera összetevőivel végzett állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat reprodukív toxicitás tekintetében (lásd 5.3 pont).

Az Eviplera alkalmazása szükség esetén megfontolható a terhesség alatt.

Szoptatás

Az emtricitabin és a tenofovir-dizoproxil kiválasztódik a humán anyatejbe. Nem ismeretes, hogy a rilpivirin kiválasztódik-e a humán anyatejbe. A rilpivirin kiválasztódik a patkány anyatejébe.

Az Eviplera újszülött gyermekre/csecsemőre gyakorolt hatásának megítéléséhez elégtelen mennyiségű információ áll rendelkezésre.

Az Eviplera kezelésben részesülő nőket fel kell világosítani arról, hogy a szoptatott csecsemőnél jelentkező mellékhatások lehetősége miatt ne szoptassanak.

A HIV-fertőzés csecsemőre való átvitelének elkerülése érdekében ajánlott, hogy a HIV-fertőzött nők ne szoptassák csecsemőjüket.

Termékenység

Az Eviplera termékenységre kifejtett hatásával kapcsolatban nem állnak rendelkezésre humán adatok. Állatkísérletek nem igazolták, hogy az emtricitabin, rilpivirin-hidroklorid vagy a tenofovir-dizoproxil káros hatással lenne a termékenységre.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Eviplera nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Mindemellett a betegeket tájékoztatni kell arról, hogy az Eviplera összetevőivel végzett kezelés során fáradtság, szédülés és álmoság léphet fel (lásd 4.8 pont). Ezt figyelembe kell venni a beteg gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességek felmérése során.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az emtricitabin, rilpivirin és tenofovir-dizoproxil kombinációját az egyes összetevőket önállóan tartalmazó készítmények alkalmazásával vizsgálták korábban nem kezelt betegeknél (C209 és C215 III. fázisú vizsgálatok). Az egyetlen tablettából álló kezelést (*single-tablet regimen* – STR), az Eviplera-t, virológiailag szupprimált betegeknél vizsgálták, akik egy ritonavirrel megerősített PI-t tartalmazó kezeléssel (GS-US-264-0106 III. fázisú vizsgálat) vagy efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxilről (GS-US-264-0111 IIb fázisú vizsgálatok vizsgálat) tértek át az Eviplera-ra. Korábban nem kezelt betegek esetében a leggyakrabban jelentett mellékhatások, melyek feltételezhetően vagy valószínűleg összefüggésbe hozhatók a rilpivirin-hidrokloriddal és emtricitabinnal/tenofovir-dizoproxillal, a hányinger (9%), a szédülés (8%), a különös álmok (8%), a fejfájás (6%), a hasmenés (5%) és az álmatlanság (5%) voltak (a C209 és a C215 III. fázisú vizsgálatok összesített adatai, lásd 5.1 pont). Az Eviplera-ra áttérő, virológiailag szupprimált betegeknél a leggyakrabban jelentett mellékhatások, melyek feltételezhetően vagy valószínűleg összefüggésbe hozhatók az Eviplera-val a fáradtság (3%), a hasmenés (3%), a hányinger (2%) és az álmatlanság (2%) voltak (a GS-US-264-0106 III. fázisú vizsgálat 48 hetes adatai alapján). Az emtricitabin és a tenofovir-dizoproxil biztonságossági profilja ezekben a vizsgálatokban megfelelt az ezen hatóanyagok más antiretrovirális hatóanyagokkal történt alkalmazása során szerzett korábbi tapasztalatoknak.

Tenofovir-dizoproxilt kapó betegeknél vesekárosodás, veseelégtelenség ritka eseteiről és néha csontrendellenességhez (ritkán csonttöréshez) vezető proximális renális tubulopathia (beleértve a Fanconi-szindrómát is) nem gyakori eseteiről számoltak be. Azoknál a betegeknél, akik Eviplera-t kapnak, a veseműködés monitorozása javasolt (lásd 4.4 pont).

Az Eviplera-kezelés befejezése HIV-vel és HBV-vel egyidejűleg fertőzött betegek hepatitisének súlyos, akut exacerbációjával járhat (lásd 4.4 pont).

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A mellékhatások, melyek feltételezhetően összefüggésbe hozhatók az Eviplera komponenseivel, klinikai vizsgálatok adataiból illetve a forgalomba hozatal követően szerzett tapasztalatokból származnak és az alábbi, 2. táblázatban szervrendszerek és gyakoriság szerint vannak csoportosítva. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. Gyakoriságok meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$) vagy ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$).

2. táblázat: Az Eviplera-val összefüggésbe hozható mellékhatások táblázatos összefoglalása az Eviplera-val és annak egyedi összetevőivel végzett klinikai vizsgálatok során és a forgalomba hozatalt követően szerzett tapasztalatok alapján

Gyakoriság	Nemkívánatos hatás
<i>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</i>	
Gyakori:	neutropenia ¹ , csökkent fehérvérsejtszám ² , csökkent hemoglobinszint ² , csökkent trombocitaszám ²
Nem gyakori:	anaemia ^{1, 4}
<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek</i>	
Gyakori:	allergiás reakció ¹
Nem gyakori:	immunreaktívációs szindróma
<i>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</i>	
Nagyon gyakori:	emelkedett össz-koleszterinszint (éhgyomorra) ² emelkedett LDL koleszterinszint (éhgyomorra) ² , hypophosphataemia ^{3,5}
Gyakori:	hypertriglyceridaemia ^{1, 2} , hyperglykaemia ¹ , étvágycsökkenés ²
Nem gyakori:	hypokalaemia ^{3, 5}
Ritka:	tejsavas acidózis ³
<i>Pszichiátriai kórképek</i>	
Nagyon gyakori:	insomnia ^{1, 2}
Gyakori:	depresszió ² , depressziós hangulat ² , alvászavarok ² , különös álmok ^{1, 2}
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek</i>	
Nagyon gyakori:	fejfájás ^{1, 2, 3} , szédülés ^{1, 2, 3}
Gyakori:	aluszékonyosság ²
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i>	
Nagyon gyakori:	emelkedett pancreas-amilázszint ² , hányás ^{1,2,3} , hasmenés ^{1,3} , hányinger ^{1, 2, 3}
Gyakori:	emelkedett amilázszint beleértve a pancreas-amilázt ¹ is, emelkedett szérumlipázszint ^{1, 2} , hasfájás ^{1, 2, 3} , hasi diszkomfort ² , haspuffadás ³ , emésztési zavar ¹ , flatulencia ³ , szájszárazság ²
Nem gyakori:	pancreatitis ³
<i>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</i>	
Nagyon gyakori:	emelkedett transzamináz-szint (AST és/vagy ALT) ^{1, 2, 3}
Gyakori:	emelkedett bilirubinszint ^{1, 2}
Ritka:	hepatitis ³ , steatosis hepatis ³
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</i>	
Nagyon gyakori:	kiütés ^{1, 2, 3}
Gyakori:	hólyagos bőrkiütések ¹ , gennyes bőrkiütések ¹ , csalánkiütés ¹ , bőrszíneződés (fokozott pigmentáció) ^{1, 4} , maculopapulosus bőrkiütések ¹ , viszketés ¹
Nem gyakori:	angioödéma ^{1, 3, 6} , szisztémás tünetekkel kísért, súlyos bőrreakciók ⁷
<i>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</i>	
Nagyon gyakori:	emelkedett kreatinínázszint ¹
Gyakori:	csontsűrűség csökkenés ³
Nem gyakori:	rhabdomyolysis ^{3, 5} , izom gyengeség ^{3, 5}
Ritka:	osteomalacia (csontfájdalom formájában jelentkezik, és ritkán csonttöréshez vezet) ^{3, 5, 8} , myopathia ^{3, 5}
<i>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</i>	
Nem gyakori:	proximalis renalis tubulopathia (beleértve a Fanconi- szindrómát ³ is), emelkedett kreatininszint ³ , proteinuria ³
Ritka:	veseelégtelenség (akut és krónikus) ³ , akut tubularisnecrosis ³ , nephritis (beleértve az akut intersticiális nephritist) ^{3, 8} , nephrogen diabetes insipidus ³
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</i>	
Nagyon gyakori:	asthenia ^{1, 3}
Gyakori:	fájdalom ¹ , fáradtság ²

1 Az emtricitabin esetében azonosított nemkívánatos reakció.

2 A rilpivirin-hidroklorid esetében azonosított nemkívánatos reakció.

3 A tenofovir-dizoproxil esetében azonosított nemkívánatos reakció.

- 4 Ezen kívül gyermekeknél az emtricitabin alkalmazásakor anaemia gyakran, bőrelszíneződés (fokozott pigmentáció) nagyon gyakran fordult elő (lásd 4.8 pont: *Gyermekek*).
- 5 Ez a mellékhatás a proximális renális tubulopathia következtében léphet fel. Ezen kórállapot hiányában az említett mellékhatás nem hozható ok-okozati összefüggésbe a tenofovir-dizoproxilal.
- 6 Ez a tenofovir-dizoproxil ritka nemkívánatos hatása volt. A készítmény forgalomba hozatalát követő ellenőrzés során az emtricitabin nemkívánatos hatásaként is azonosították, az emtricitabin HIV-fertőzött felnőtteknél és gyermekeknél végzett randomizált, kontrollós klinikai vizsgálataiban azonban nem tapasztalták. A „nem gyakori” gyakorisági kategóriát statisztikai számításokkal becsülték meg azon betegeknek az össz-száma (n = 1563) alapján, akik ezekben a vizsgálatokban emtricitabinnak voltak kitéve.
- 7 Ezt a nemkívánatos reakciót az Eviplera (fix dózisu kombináció) forgalomba hozatalát követő ellenőrzés során azonosították, az Eviplera randomizált, kontrollós klinikai vizsgálataiban azonban nem tapasztalták. A gyakorisági kategóriát statisztikai számításokkal becsülték meg azon betegeknek az össz-száma alapján, akik randomizált, kontrollós klinikai vizsgálatokban (n = 1261) az Eviplera-nak, illetve annak összes összetevőjének voltak kitéve. Lásd 4.8 pont: *Egyes kiválasztott mellékhatások ismertetése*.
- 8 Ezt a mellékhatást a tenofovir-dizoproxil forgalomba hozatalát követő ellenőrzés során azonosították, de nem figyelték meg randomizált, kontrollós klinikai vizsgálatok során vagy a tenofovir-dizoproxil meghosszabbított hozzáférési programjának keretei között. A gyakorisági kategóriát statisztikai számításokkal becsülték meg azon betegeknek az össz-száma alapján, akik randomizált, kontrollós klinikai vizsgálatokban és a meghosszabbított hozzáférhetőségi program keretei között tenofovir-dizoproxil-expozíciónak voltak kitéve (n = 7319).

Laboratóriumi eltérések

Lipidek

Az összegzett C209 és C215 III.fázisú klinikai vizsgálatok 96. hetében a korábban nem kezelt betegeknek a kiindulási értékhez viszonyított átlagos változások a rilpivirin-karon az alábbiak voltak: össz-koleszterin (éhgyomor): 5 mg/dl, nagy sűrűségű lipoprotein (HDL) koleszterin (éhgyomor): 4 mg/dl, kis sűrűségű lipoprotein (LDL) koleszterin (éhgyomor): 1 mg/dl, trigliceridek (éhgyomor): -7 mg/dl. A virológiailag szupprimált, ritonavirrel megerősített PI-t tartalmazó kezeléssel Eviplera-ra áttérő betegekkel végzett GS-US-264-0106 III.fázisú vizsgálat 48. hetében a kiindulási értékhez viszonyított átlagos változások az alábbiak voltak: össz-koleszterin (éhgyomri): -24 mg/dl, HDL koleszterin (éhgyomri): -2 mg/dl, LDL koleszterin (éhgyomri): -16 mg/dl, valamint trigliceridek (éhgyomri): -64 mg/dl.

Egyes kiválasztott mellékhatások ismertetése

Vesekárosodás

Mivel az Eviplera vesekárosodást okozhat, ezért a veseműködés monitorozása javasolt (lásd 4.4 és 4.8 pont *A biztonságossági profil összefoglalása*). A proximális renális tubulopathia a tenofovir-dizoproxil elhagyása után általában rendeződött vagy javult. Néhány betegnél azonban a tenofovir-dizoproxil-kezelés megszakítása ellenére nem rendeződött teljes mértékben a CrCl csökkenése. Vesekárosodás szempontjából veszélyeztetett betegeknek (például a kezelés megkezdésekor veseműködési zavar kockázati tényezőivel rendelkező, előrehaladott HIV-betegségben szenvedő vagy egyidejűleg nephrotoxicus gyógyszerekkel kezelt betegeknek) fokozottabb a kockázata annak, hogy a tenofovir-dizoproxil-kezelés megszakítása ellenére nem rendeződik teljes mértékben a vesefunkció (lásd 4.4 pont).

Tejsavas acidózis

A tenofovir-dizoproxil önmagában vagy egyéb antiretrovirális hatóanyaggal való együttes alkalmazása után néhány esetben tejsavas acidózist jelentettek. Hajlamosító tényezők fennállása esetén, pl. dekompenzált májbetegségben szenvedő, vagy más, egyidejűleg alkalmazott, ismerten tejsavas acidózist okozó gyógyszerekkel kezelt betegeknek magasabb a súlyos, esetenként halálos kimenetelű tejsavas acidózis kialakulásának a kockázata a tenofovir-dizoproxil kezelés során.

Anyagcsere-paraméterek

Antiretrovirális terápia során a testtömeg és a vérlipid- és vércukorszint megemelkedhet (lásd 4.4 pont).

Immunreaktívációs szindróma

Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegekben a CART megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunista fertőzésekkel szemben gyulladásoos reakció léphet fel. Autoimmun betegségek (pl. Basedow-kór és autoimmun hepatitis) előfordulását is jelentették, azonban a

bejelentések szerint a jelentkezésig eltelt idő rendkívül változó, és ezek az események a kezelés elkezdése után több hónappal is előfordulhatnak (lásd 4.4 pont).

Osteonecrosis

Osteonecrosisos esetekről számoltak be, különösen az általánosan ismert rizikófaktorú betegek, az előrehaladott HIV-betegségben szenvedők és a hosszútávú CART-ban részesült betegek esetében. Ennek gyakorisága nem ismert (lásd 4.4 pont).

Súlyos bőrreakciók

Szisztémás tünetekkel kísért, súlyos bőrreakciókkal járó eseteket jelentettek az Eviplera forgalomba hozatalát követően, többek között az alábbiakkal: lázzal kísért kiütések, hólyagok, conjunctivitis, angiooedema, emelkedett májfunkciós értékek és/vagy eosinophilia (lásd 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

Nincsen elég biztonságossági adat a 18 éves kor alatti gyermekek és serdülők esetében. Az Eviplera ebben a betegpopulációban nem javasolt (lásd 4.2 pont).

Az emtricitabin (az Eviplera egyik komponensének) gyermekeknél történő alkalmazása során, a felnőttek esetén jelentett mellékhatásokon kívül az alábbi mellékhatások jelentkeztek nagyobb gyakorisággal: anaemia gyakran (9,5%), és bőrszíneződés (fokozott pigmentáció) nagyon gyakran (31,8%) fordult elő a gyermekpopulációban (lásd 4.8 pont: A mellékhatások táblázatos összefoglalása).

Egyéb különleges populációk

Idősek

Az Eviplera-t 65 év feletti betegeknél nem vizsgálták. Mivel idős betegeknél nagyobb valószínűséggel fordul elő vesekárosodás, ezért az idős betegek Eviplera-kezelésekor elővigyázatosság szükséges (lásd 4.4 pont).

Vesekárosodásban szenvedő betegek

Mivel a tenofovir-dizoproxil nephrotoxicitást okozhat, ezért a veseműködés szoros monitorozása javasolt minden vesekárosodásban szenvedő, Eviplera-val kezelt betegnél (lásd 4.2, 4.4 és 5.2 pont).

HIV-vel és HBV-vel vagy HIV-vel és HCV-vel egyidejűleg fertőzött betegek

Az emtricitabin, a rilpivirin-hidroklorid és a tenofovir-dizoproxil mellékhatás profilja az egyidejű HBV- vagy HCV-fertőzésben szenvedő HIV-betegeknél hasonló volt az ilyen egyidejű fertőzésben nem szenvedő HIV-fertőzötteknél tapasztaltnak. Ugyanakkor, mint ahogy ez várható volt, ebben a betegpopulációban gyakrabban fordul elő emelkedett AST- és ALT-szint, mint az általános HIV-fertőzött populációban.

A hepatitis exacerbációjaa kezelés megszakítását követően

Az egyidejűleg HBV-vel is fertőzött, HIV-fertőzött betegeknél a kezelés megszakítását követően hepatitisre utaló klinikai és laboratóriumi értékek jelentkeztek. (lásd 4.4 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Túlادagolás esetén az Eviplera-val és annak egyedi összetevőivel összefüggésben a mellékhatások fokozottan jelentkezhetnek.

Túladagolás esetén a beteget figyelemmel kell követni a toxicitás tüneteinek megjelenésére (lásd 4.8 pont), és szükség esetén standard szupportív kezelést kell alkalmazni, beleértve a beteg klinikai állapotának és életjeleinek, valamint EKG-jának monitorozását (QT intervallum).

Az Eviplera-túladagolás esetére nem áll rendelkezésre specifikus antidotum. Az emtricitabin dózis maximum 30%-a és a tenofovir dózis körülbelül 10%-a távolítható el hemodialízis útján. Ezidáig nem ismert, hogy az emtricitabin vagy a tenofovir eltávolítható-e peritoneális dialízis útján. Mivel a rilpivirin nagymértékben kötődik fehérjékhez, nem valószínű, hogy a dialízis jelentős mértékben eltávolítja a hatóanyagot. A további kezelést a klinikai tüneteknek megfelelően, vagy ahol rendelkezésre áll, a nemzeti toxikológiai központ javaslata szerint kell végezni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Szisztémás vírusellenes gyógyszerek; a HIV-fertőzés kezelésére szolgáló antivirális gyógyszerek, kombinációk. ATC kód: J05AR08

Hatásmechanizmus és farmakodinámiás hatások

Az emtricitabin citidin, nukleozid analóg. A tenofovir-dizoproxil *in vivo* tenofovorrá alakul, amely az adenzin-monofoszfát nukleozid monofoszfát (nukleotid) analógja. Mind az emtricitabin, mind pedig a tenofovir specifikus hatást fejt ki a HIV-1-re, a HIV-2-re, valamint a HBV-re.

A rilpivirin a HIV-1 diaril-pirimidin szerkezetű NNRTI-je. A rilpivirin-aktivitás alapja a HIV-1 reverz-transzkriptáz (RT) nem kompetitív gátlása.

Az emtricitabint és tenofovirt a sejt enzimjei foszforilálják, amelynek során emtricitabin-trifoszfát és tenofovir-difoszfát keletkezik. *In vitro* vizsgálatok kimutatták, hogy az emtricitabin és a tenofovir a sejtben kombinálva teljes mértékben foszforilálódik. Az emtricitabin-trifoszfát és tenofovir-difoszfát kompetitíven gátolja a HIV-1 RT-t, ami a DNS-lánc terminációjához vezet.

Az emtricitabin-trifoszfát és tenofovir-difoszfát az emlős DNS-polimerázok gyenge inhibitora, és mitokondriumokra kifejtett toxikus hatásuk sem *in vitro*, sem *in vivo* nem volt kimutatható. A rilpivirin nem gátolja a humán celluláris DNS α - és β -polimerázt, valamint a mitokondriális DNS γ -polimerázt.

In vitro antivirális hatás

Sejtkultúrákban szinergista antivirális aktivitást figyeltek meg az emtricitabin, rilpivirin és tenofovir hármas kombinációjának alkalmazásakor.

Az emtricitabin laboratóriumi és klinikai HIV-1 izolátumok elleni antivirális aktivitását lymphoblastoid sejtvonalakban, a MAGI-CCR5 sejtvonalban és perifériás vérből származó mononukleáris sejtekben vizsgálták. Az emtricitabin 50%-os effektív koncentrációjának (EC_{50}) értékei a 0,0013 – 0,64 μM tartományban voltak.

Az emtricitabin sejtkultúrában a HIV-1 A, B, C, D, E, F, és G altípusok ellen mutatott antivirális aktivitást (az EC_{50} értékek 0,007 és 0,075 μM között voltak), és törzs-specifikus aktivitást mutatott a HIV-2 ellen (EC_{50} értékek 0,007 és 1,5 μM között).

Az emtricitabin és NRTI-k (abakavir, didanozin, lamivudin, sztavudin, tenofovir és zidovudin), NNRTI-k (delavirdin, efavirenz, nevirapin és rilpivirin), valamint PI-k (amprenavir, nelfinavir, ritonavir és szakvinavir) kombinációs vizsgálataiban additív és szinergista hatásokat figyeltek meg.

Akut módon fertőzött T-sejtvonalban a rilpivirin aktivitást mutatott a HIV-1 vad típusának laboratóriumi törzseivel szemben, ahol a HIV-1/IIIB elleni medián EC_{50} érték 0,73 nM (0,27 ng/ml) volt. Habár a rilpivirin korlátozott *in vitro* aktivitást mutatott a HIV-2 ellen (az EC_{50} értékek 2510 és 10 830 nM (920 és 3970 ng/ml) között voltak), a HIV-2 fertőzés rilpivirin-hidroklorid kezelése klinikai adatok hiányában nem javasolt.

A rilpivirin ugyancsak aktivitást mutatott az M csoportba tartozó HIV-1 elsődleges izolátumok széles skálájával (A, B, C, D, F, G, H altípusok) szemben (az EC_{50} értékek 0,07 és 1,01 nM (0,03 és 0,37 ng/ml) között voltak), valamint az O csoportba tartozó elsődleges izolátumokkal szemben (az EC_{50} értékek 2,88 és 8,45 nM (1,06 és 3,10 ng/ml) között voltak).

A tenofovir antivirális aktivitását laboratóriumi és klinikai HIV-1 izolátumokkal szemben lymphoblastoid sejtvonalakban, elsődleges monocita/makrofág sejtekben és perifériás vérből származó lymphocytákban vizsgálták. A tenofovir EC_{50} értékei a 0,04 és 8,5 μ M közötti tartományban voltak.

A tenofovir sejtkultúrában a HIV-1 A, B, C, D, E, F, G és O altípusokkal szemben mutatott antivirális aktivitást (EC_{50} értékek 0,5 és 2,2 μ M között voltak), és törzs-specifikus aktivitást mutatott a HIV-2-vel szemben (EC_{50} értékek 1,6 és 5,5 μ M között voltak).

A tenofovir és NRTI-k (abakavir, didanozin, emtricitabin, lamivudin, sztavudin és zidovudin), NNRTI-k (delavirdin, efavirenz, nevirapin és rilpivirin), valamint PI-k (amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir és szakvinavir), kombinációs vizsgálataiban additív és szinergista hatásokat figyeltek meg.

Rezisztencia

Az összes rendelkezésre álló *in vitro* adat és a korábban nem kezelt betegeknél szerzett adatok figyelembe vételével az Eviplera aktivitását a HIV-1 RT-ben a kiinduláskor fennálló, rezisztenciával társuló alábbi mutációk érinthetik: K65R, K70E, K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138Q, E138R, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, M184I, M184V, Y188L, H221Y, F227C, M230I, M230L és az L100I és K103N kombinációja.

A fentiekben felsoroltakon kívüli egyéb NNRTI mutációk (például a K103N vagy az L100I egyedüli mutációként) kedvezőtlen hatása nem zárható ki, mivel ezt *in vivo* nem vizsgálták elegendő számú betegnél.

Akárcsak más antiretrovirális gyógyszerek esetében, az Eviplera használata a rezisztencia tesztelésén és/vagy a rezisztenciára vonatkozó korábbi adatokon alapszik (lásd 4.4 pont).

Sejtkultúrában

Emtricitabin vagy tenofovir-rezisztencia jelent meg *in vitro* és egyes HIV-1 fertőzött betegekben az M184V vagy M184I RT szubsztitúció kialakulása miatt emtricitabinra vagy a K65R RT szubsztitúció kialakulása miatt tenofovorra. Ezenkívül a tenofovirrall kisselektálódott egy K70E szubsztitúció a HIV-1 RT-ben, és ez abakavirrall, emtricitabinnal, tenofovirrall és lamivudinnal szembeni érzékenység kismértékű csökkenéséhez vezet. Emtricitabin vagy tenofovir rezisztencia kialakulásának más útja nem ismert. Az emtricitabin rezisztens M184V/I mutációt hordozó vírusok keresztrezisztensnek bizonyultak a lamivudinnal szemben, viszont érzékenyek maradtak a didanozinra, sztavudinra, tenofovorra, zalcitabinra és zidovudinra. A K65R mutáció az abakavirrall vagy didanozinnal kezelt törzseknél is megjelenik, és az ezekkel a hatóanyagokkal valamint lamivudinnal, emtricitabinnal és tenofovirrall szembeni érzékenység csökkenéséhez vezet. Kerülendő a tenofovir-dizoproxil alkalmazása olyan, korábban már antiretrovirális gyógyszerekkel kezelt betegeken, akiknél K65R mutációt hordozó HIV-1 jelent meg. A HIV-1 K65R, M184V, és K65R+M184V mutánsai teljes mértékben megtartják érzékenységüket rilpivirinnel szemben.

A rilpivirin-rezisztens törzseket sejtkultúrában szelektálták különböző eredetű és altípusokba tartozó vad típusú HIV-1, valamint NNRTI-rezisztens HIV-1 törzsek közül. A leggyakrabban megfigyelhető

rezisztenciával társuló mutációk az alábbiak voltak: L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C és M230I.

Korábban kezelésben nem részesült HIV-1 fertőzött betegek

A rezisztencia-elemzésekhez a virológiai hatástalanság szélesebb körű meghatározását alkalmazták, mint az elsődleges hatásossági elemzésben. A rilpivirin és emtricitabin/tenofovir-dizoproxil kombinációjával kezelt betegek 96. heti kumulatív, összegzett rezisztenciaelemzése során a virológiai hatástalanság nagyobb kockázatát figyelték meg a rilpivirin-kar betegeinél a vizsgálatok első 48 hetében (11,5% a rilpivirin-karon és 4,2% az efavirenz-karon), míg a 48. és a 96. hét közötti időszak elemzése során alacsony, az egyes kezelési karokon hasonló virológiai hatástalansági arányt figyeltek meg (15 beteg vagy 2,7% a rilpivirin-karon és 14 beteg vagy 2,6% az efavirenz-karon). Ezen virológiai hatástalanságok közül 5/15-öt (rilpivirin) és 5/14-et (efavirenz) olyan betegeknél észleltek, akiknek a kiindulási vírusterhelése legfeljebb $\leq 100\,000$ kópia/ml volt.

A III. fázisú C209 és C215 klinikai vizsgálatokban részt vevő, emtricitabin/tenofovir-dizoproxil + rilpivirin-hidroklorid kezelést kapó betegek 96. heti, összegzett rezisztencia-elemzése során 78 betegnél figyeltek meg virológiai hatástalanságot, ezek közül 71 betegnél voltak elérhetőek a genotípusos rezisztencia információk. Ebben az elemzésben az ezen betegeknél leggyakrabban kifejlődő NNRTI rezisztenciával társuló mutációk az alábbiak voltak: V90I, K101E, E138K/Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y és F227C. A leggyakoribb mutációk ugyanazok voltak a 48. heti és a 96. heti elemzésekben. A vizsgálatok során a V90I és V189I mutációk meglelte a kiindulásnál nem érintette a választ. Az E138K szubsztitúció jelentkezett leggyakrabban a rilpivirin-kezelés során, gyakran az M184I-szubsztitúcióval kombinációban. A rilpivirin-karon lévő, virológiai hatástalanságot mutató betegek 52%-ánál alakult ki egyidejűleg NNRTI és NRTI mutáció. A kezelés ideje alatt 3 vagy annál több betegnél kifejlődött NRTI rezisztenciával társuló mutációk az alábbiak voltak: K65R, K70E, M184V/I és K219E.

A 96. hétig a rilpivirin-kar azon betegeinél, akiknél a kiindulási vírusterhelés legfeljebb $\leq 100\,000$ kópia/ml volt, kevesebb, rezisztenciával társuló szubsztitúció és/vagy a rilpivirinnel szembeni fenotípusos rezisztencia jelentkezett (7/288), mint azoknál, akiknél a kiindulási vírusterhelés több mint $> 100\,000$ kópia/ml (30/262) volt. Azon betegek esetében, akiknél rezisztencia alakult ki a rilpivirinnel szemben, a legfeljebb $\leq 100\,000$ kópia/ml kiindulási vírusterhelésű betegek közül 4/7, míg a $> 100\,000$ kópia/ml feletti vírusterhelésű betegek közül 28/30 mutatott keresztrezisztenciát más NNRTI-kkel szemben.

Virológiailag szupprimált, HIV-1-fertőzött betegeknél

A GS-US-264-0106 vizsgálat

Az Eviplera-val kezelt 469 beteg közül [317 beteg, aki a kiinduláskor váltott Eviplera-ra (Eviplera-kar) és 152 beteg, aki a 24. héten váltott Eviplera-ra (később kezelést váltó kar)], összesen 7 betegnél vizsgálták rezisztencia kialakulását, és mindegyikük esetében rendelkezésre álltak a genotípusra és fenotípusra vonatkozó adatok. A kiinduláskor Eviplera-kezelésre váltó betegek közül két betegnél (317 beteg közül 2 beteg, 0,6%), a ritonavirrel megerősített PI alapú kezelést folytató betegek [a kiindulási kezelést folytató (*Stayed on Baseline Regimen* – SBR) kar] közül pedig egy betegnél (159 beteg közül 1 beteg, 0,6%) alakult ki genotípusos és/vagy fenotípusos rezisztencia a vizsgálati gyógyszerekkel szemben a 24. hétre. A 24. hét után az Eviplera-kar 2 további betegétől származó HIV-1-ben alakult ki rezisztencia a 48. hétre (469 beteg közül összesen 4 beteg, 0,9%). Az Eviplera-val kezelt másik 3 betegnél nem alakult ki újonnan megjelenő rezisztencia.

Az Eviplera-kezelésben részesülő betegeknél az RT-ben újonnan megjelenő leggyakoribb rezisztencia mutáció az M184V/I és az E138K volt. A tenofovirral szembeni érzékenység az összes betegnél fennmaradt. Az Eviplera-val kezelt azon 24 beteg közül, akiknél a kiinduláskor már eleve fennállt NNRTI-asszociált K103N-szubsztitúció a HIV-1-ben, az Eviplera-kezelésre történő áttérés után a virológiai szuppresszió az Eviplera-karon részt vevő 18 beteg közül 17 betegnél maradt fenn a kezelés 48. hetéig, illetve az SBR-karon részt vevő 6 beteg közül pedig 5 betegnél a kezelés 24. hetéig. Egy olyan betegnél, akinél már a kiinduláskor jelen volt a K103N mutáció, további, újonnan megjelenő rezisztenciával járó virológiai hatástalanságot észleltek a 48. hétre.

A GS-US-264-0111 vizsgálat

Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-kezelésről Eviplera-ra áttérő betegek közül annál a két betegnél, akiknél elmaradt a virológiai válasz, nem alakult ki újonnan megjelenő rezisztencia a 48. hétig (49 beteg közül 0 beteg).

Keresztrezisztencia

Nem mutattak ki szignifikáns keresztrezisztenciát a rilpivirin-rezisztens HIV-1 variánsok és az emtricitabin vagy tenofovir között, illetve az emtricitabin- vagy tenofovir-rezisztens variánsok és a rilpivirin között.

Sejtkultúrában

Emtricitabin

Az M184V/I szubsztitúcióval rendelkező emtricitabin-rezisztens vírusok kereszt-rezisztenciát adtak lamivudinra, de megtartották érzékenységüket didanozinra, sztavudinra, tenofovirra, és zidovudinra.

A sztavudinnal és zidovudinnal szemben csökkent érzékenységet okozó szubsztitúciókat -timidin analóg-társult mutációk – TAM-ok (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, K219Q/E), illetve a didanozinnal szembeni érzékenységet csökkentő szubsztitúciókat (L74V) magukban hordozó vírusok megőrizték az emtricitabinnal szembeni érzékenységüket. A K103N szubsztitúciót vagy egyéb, a rilpivirinnel vagy más NNRTI-kkel szembeni rezisztenciával kapcsolatos szubsztitúciót tartalmazó HIV-1 vírusok érzékenyek emtricitabinre.

Rilpivirin-hidroklorid

Az NNRTI rezisztenciával kapcsolatos RT pozícióban egyetlen rezisztenciával társuló mutációval, beleértve a leggyakoribb K103N és Y181C szubsztitúciókat, rendelkező 67 HIV-1 rekombináns laboratóriumi törzs esetén a rilpivirin 64 (96%) esetben mutatott antivirális aktivitást. A rilpivirinnel szembeni érzékenység elvesztéséért felelős rezisztenciával társuló mutációk az alábbiak voltak: K101P és Y181V/I. Önmagában a K103N-szubsztitúció nem eredményezett csökkent érzékenységet a rilpivirinnel szemben, de a K103N és az L100I kombinációja a rilpivirinnel szembeni érzékenység 7-szeres csökkenését eredményezte. Egy másik vizsgálatban, az Y188L szubsztitúció a rilpivirinnel szembeni érzékenység 9-szeres csökkenéséhez vezetett a klinikai izolátumok és 6-szoros csökkenéshez vezetett a helyspecifikus (*site-directed*) mutánsok esetén.

Tenofovir-dizoproxil

A K65R és a K70E szubsztitúció is az abakavirral, didanozinnal, lamivudinnal, emtricitabinnal és tenofovirral szembeni érzékenység csökkenéséhez vezet, de megmarad a zidovudinnal szembeni érzékenység.

Az olyan betegek, akiknél három vagy több, az M41L vagy az L210W RT szubsztitúciót tartalmazó HIV-1 TAM jelent meg, csökkent választ mutattak a tenofovir-dizoproxillal szemben.

Az abakavir/emtricitabin/lamivudin rezisztenciával társult M184V szubsztitúciót expresszáló HIV-1-el fertőzött betegeknél nem csökkent a tenofovir-dizoproxilra adott virológiai válasz.

A K103N, Y181C, vagy rilpivirin rezisztenciával társuló szubsztitúciókat tartalmazó, NNRTI-kre rezisztens HIV-1 vírusok érzékenyek voltak a tenofovirra.

Korábban kezelésben nem részesült betegeknél

A III. fázisú vizsgálatok során (C209 és C215 összegzett adatok) a rilpivirin-hidrokloridot emtricitabinnal/tenofovir-dizoproxillal kombinációban kapó, és virológiai hatástalanságot mutató betegek rezisztencia-eredményei, beleértve az egyéb NNRTI-kel kapcsolatos keresztrezisztenciát is, az alábbi, 3. táblázatban láthatók.

3. táblázat: A C209 és C215 vizsgálatok (összegzett adatok) fenotípusos rezisztencia- és keresztrezisztencia-eredményei a rilpivirin-hidrokloridot emtricitabinnal/tenofovir-dizoproxilal kombinációban kapott betegek vonatkozásán, a 96. héten (a rezisztenciaelemzés alapján)

	Fenotípus adatokkal rendelkező betegeknek (n = 66)	Azoknál a betegeknek, akiknél a kiindulási vírusterhelés $\leq 100\,000$ kópia/ml volt (n = 22)	Azoknál a betegeknek, akiknél a kiindulási vírusterhelés $> 100\,000$ kópia/ml volt (n = 44)
Rilpivirin-rezisztencia ¹	31/66	4/22	27/44
Keresztrezisztencia ²			
etravirinre	28/31	3/4	25/27
efavirenzre	27/31	3/4	24/27
nevirapinra	13/31	1/4	12/27
Emtricitabin-lamivudin-rezisztencia (M184I/V)	40/66	9/22	31/44
Tenofovir-rezisztencia (K65R)	2/66	0/22	2/44

1 Fenotípusos rilpivirin-rezisztencia ($>3,7$ -szeres változás a kontrollhoz képest).

2 Fenotípusos rezisztencia (Antivirogram).

Virologiailag szupprimált, HIV-1-fertőzött betegeknek

A GS-US-264-0106 vizsgálatban a ritonavirral megerősített proteáz inhibitor (PI)-alapú kezeléssel Eviplera-ra áttérő 469 beteg közül 4 betegnek volt csökkent érzékenysége a HIV-1-az Eviplera legalább egy összetevőjével szemben a 48. hét folyamán. *De novo* rezisztenciát észleltek 4 esetben emtricitabinre/lamivudinra és 2 esetben rilpivirinre is, ebből következően efavirenz (2/2), nevirapin (2/2) és etravirin (1/2) keresztrezisztenciával.

Az elektrokardiogramra kifejtett hatások

A naponta egyszeri 25 mg-os javasolt dózisban adagolt rilpivirin-hidroklorid QTcF intervallumra gyakorolt hatását egy randomizált, placebo- és hatóanyag- (moxifloxacin 400 mg naponta egyszer) kontrollos keresztvizsgálatban vizsgálták 60 egészséges felnőtt bevonásával, 13 mérést végezve 24 óra alatt telítési állapotban. A naponta egyszeri 25 mg-os javasolt dózisban adagolt rilpivirin-hidroklorid nem jár klinikailag jelentőshatással a QTc intervallumra.

Egészséges felnőtteknek naponta egyszeri 75 mg-os és naponta egyszeri 300 mg-os, a terápiás dózist meghaladó mennyiségben adagolt rilpivirin-hidroklorid hatásainak vizsgálatok a QTcF intervallum átlagos, időkorrigált maximális (95% felső konfidencia határ) különbsége a placebohoz viszonyítva, a kiindulási értékkel történt korrekció után 10,7 (15,3), illetve 23,3 (28,4) ms volt. A rilpivirin-hidroklorid *steady-state* adagolása naponta egyszeri 75 mg-os és naponta egyszeri 300 mg-os dózisban a javasolt naponta egyszeri 25 mg-os rilpivirin-hidroklorid átlagos telítési állapot C_{max} értékénél 2,6-szor, illetve 6,7-szer magasabb C_{max} értéket eredményezett.

Klinikai tapasztalat

Korábban kezelésben nem részesült HIV-1 fertőzött betegek

Az Eviplera hatásossági vizsgálata két randomizált, kettős-vak, kontrollos vizsgálat (C209 és C215) 96 hét alatt összesített adatain alapszik. Olyan korábban antiretrovirális kezelésben nem részesült HIV-1 fertőzött betegeket vontak be (n = 1368), akik plazma HIV-1 RNS-szintje ≥ 5000 kópia/ml volt, és N(t)RTI-érzékenységet, illetve bizonyos NNRTI rezisztenciával társuló mutációk hiányát igazoló szűrésen estek át. A háttérkezelés (BR) kivételével a vizsgálatok felépítése azonos. A betegek 1:1 arányban kerültek randomizálásra, a BR mellett vagy a naponta egyszer 25 mg rilpivirin-hidrokloridot (n = 686) kapó, vagy a naponta egyszer 600 mg efavirenz (n = 682) kapó csoportba. A C209-es vizsgálatban (n = 690), a BR emtricitabin/tenofovir-dizoproxil volt. A C215-ös vizsgálatban (n = 678), a BR a vizsgáló által kiválasztott 2 N(t)RTI-t foglalt magában: emtricitabin/tenofovir-dizoproxil (60%, n = 406) vagy lamivudin/zidovudin (30%, n = 204) vagy abakavir plusz lamivudin (10%, n = 68).

A C209 és C215 vizsgálatokban részt vevő, emtricitabin/tenofovir-dizoproxil háttérkezelést kapó betegek összesített elemzése során a demográfiai és kiindulási jellemzők egyenletes megoszlást mutattak a rilpivirin és efavirenz karok között. A 4. táblázat mutatja a kiválasztott demográfiai és kiindulási betegséggel kapcsolatos jellemzőket. Az átlagos plazma HIV-1 RNS-szint 5,0 és 5,0 log₁₀ kópia/ml volt, és az átlagos CD4+-szám 247 × 10⁶ sejt/l és 261 × 10⁶ sejt/l volt a rilpivirin és efavirenz karba randomizált betegek esetében.

4. táblázat: A C209 és C215 vizsgálatban részt vevő, korábban antiretrovirálisan nem kezelt, HIV-1 fertőzött felnőtt betegek demográfiai és kiindulási jellemzői (rilpivirin-hidrokloridot vagy efavirenzet emtricitabin/tenofovir-dizoproxil kombinációban kapó betegek összesített adatai) a 96. héten

	Rilpivirin + emtricitabin/tenofovir-dizoproxil n = 550	Efavirenz + emtricitabin/tenofovir-dizoproxil n = 546
Demográfiai jellemzők		
Átlagéletkor (tartomány), év	36,0 (18–78)	36,0 (19–69)
Nem		
Férfi	78%	79%
Nő	22%	21%
Származás		
Fehér	64%	61%
Fekete/Afroamerikai	25%	23%
Ázsiai	10%	13%
Egyéb	1%	1%
Kérdezését a helyi jogszabályok nem teszik lehetővé	1%	1%
Kiindulási betegségjellemzők		
Átlagos kiindulási plazma HIV-1 RNS (intervallum) log ₁₀ kópia/ml	5,0 (2–7)	5,0 (3–7)
Átlagos kiindulási CD4+ sejtszám (intervallum), × 10 ⁶ sejt/l	247 (1–888)	261 (1–857)
HBV/HCV-társfertőzéssel rendelkező betegek százaléka	7,7%	8,1%

Az 5. táblázat a 48. heti és 96. heti virológiai válasz (<50 HIV-1 RNS kópia/ml) alcsoport elemzését, és a vírusválasz elmaradását a kiindulási vírusterhelés függvényében (a két III. fázisú vizsgálat, C209 és C215, összesített adatai emtricitabin/tenofovir-dizoproxil háttérkezelést kapó betegek számára) mutatja be. A 96. heti válaszarány (igazoltan kimutathatatlan, <50 HIV-1 RNS-kópia/ml alatti vírusterhelés) hasonló volt a rilpivirin- és az efavirenz-karon. A 96. héten a virológiai hatástalanság előfordulási gyakorisága nagyobb volt a rilpivirin-karon az efavirenz-karhoz képest, ugyanakkor a legtöbb virológiai hatástalanság a kezelés első 48 hetében jelentkezett. A nemkívánatos események miatti megszakítások aránya a 96. héten vizsgálva magasabb volt az efavirenz-karon, mint a rilpivirin-karon.

5. táblázat: A C209 és C215 vizsgálatokban alkalmazott randomizált kezelés virológiai kimenetele (rilpivirin-hidrokloridot vagy efavirenzet emtricitabin/tenofovir-dizoproxil kombinációban kapó betegek összesített adatai) a 48. héten (elsődleges) és a 96. héten

	Rilpivirin + emtricitabin/ tenofovir- dizoproxil n = 550	Efavirenz + emtricitabin/ tenofovir- dizoproxil n = 546	Rilpivirin + emtricitabin/ tenofovir- dizoproxil n = 550	Efavirenz + emtricitabin/ tenofovir- dizoproxil n = 546
	48. hét		96. hét	
Teljes válasz (HIV-1 RNS <50 kópia/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)
Kiindulási vírusterhelés szerint (kópia/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)
Kiindulási CD4+ sejtszám szerint (x 10⁶ sejt/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)
Válaszhiány				
Virológiai hatástalanság (összes beteg)	9,5% (52/550)	4,2% (23/546)	11,5% (63/550) ^c	5,1% (28/546) ^d
Kiindulási vírusterhelés szerint (kópia/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)
Elhalálozás	0	0,2% (1/546)	0	0,7% (4/546)
Nemkívánatos esemény miatti megszakítás	2,2% (12/550)	7,1% (39/546)	3,6% (20/550)	8,1% (44/546)
Nemkívánatos eseménytől eltérő okból való megszakítás^e	4,9% (27/550)	6,0% (33/546)	8% (44/550)	8,8% (48/546)

n = a betegek teljes száma kezelési csoportonként.

a ITT TLOVR = kezelési szándék, a virológiai válasz elvesztéséig eltelt idő.

b A válaszarány különbsége 1% (95% konfidencia intervallum –3% – 6%), normál megközelítés alkalmazásával.

c A 48. heti elsődleges elemzés és a 96. heti elemzés között 17 új virológiai hatástalanság jelent meg (6 beteg, akiknek a kiindulási vírusterhelése ≤100 000 kópia/ml alatt volt, és 11 beteg, akiknek a kiindulási vírusterhelésük >100 000 kópia/ml felett volt). Átsorolások is történtek a 48. heti elsődleges elemzésben, leggyakrabban a virológiai hatástalanságot sorolták át a nemkívánatos eseménytől eltérő okból való megszakítás kategóriájába.

d A 48. heti elsődleges elemzés és a 96. heti elemzés között 10 új virológiai hatástalanság jelent meg (3 beteg, akiknek a kiindulási vírusterhelése ≤100 000 kópia/ml alatt volt, és 7 beteg, akiknek a kiindulási vírusterhelése >100 000 kópia/ml felett volt). Átsorolások is történtek a 48. heti elsődleges elemzésben, leggyakrabban a virológiai hatástalanságot sorolták át a nemkívánatos eseménytől eltérő okból való megszakítás kategóriájába.

e pl. eltűnt az utánkövetés számára, előírások be nem tartása, beleegyezés visszavonása.

Kimutatták, hogy az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil + rilpivirin-hidroklorid hasonló eredményeket ért el a HIV-1 RNS <50 kópia/ml érték elérésében, mint az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil +efavirenz.

A 96. héten, az átlagos eltérés a CD4 sejtszám kezdeti értékétől a rilpivirin és efavirenz kezelési karon levő, emtricitabin/tenofovir-dizoproxil háttérkezelést kapó betegekben $+226 \times 10^6$ sejt/l, illetve $+222 \times 10^6$ sejt/l volt.

A 48. héthez viszonyítva a keresztrezisztencia mintázatában nem észleltek változást a 96. héten. A protokollban meghatározottak szerint virológiai hatástalanságot és fenotípusos rezisztenciát mutató betegek rezisztenciaeredményei a 96. héten a 6. táblázatban láthatók.

6. táblázat: A C209 és C215 vizsgálatok fenotípusos rezisztenciaeredményei (rilpivirin-hidrokloridot vagy efavirenzet emtricitabin/tenofovir-dizoproxil kombinációban kapó betegek összesített adatai) a 96. héten (a rezisztenciaelemzés alapján)

	Rilpivirin + emtricitabin/tenofovir-dizoproxil n = 550	Efavirenz + emtricitabin/tenofovir-dizoproxil n = 546
Emtricitabin/lamivudin rezisztencia	7,3% (40/550)	0,9% (5/546)
Rilpivirin rezisztencia	5,6% (31/550)	0
Efavirenz rezisztencia	5,1% (28/550)	2,2% (12/546)

Azon betegeknél, akiknél az Eviplera-kezelés sikertelen volt és az Eviplerára rezisztencia alakult ki, általában keresztrezisztenciát észleltek más engedélyezett NNRTI-kre (etravirin, efavirenz, nevirapin) is.

Virológiailag szupprimált, HIV-1-fertőzött betegek

A GS-US-264-0106 vizsgálat

A két NRTI-vel kombinációban alkalmazott, ritonavirrel megerősített PI-kezelésről Eviplera-ra történő áttérés hatásosságát és biztonságosságát egy randomizált, nyílt elrendezésű vizsgálat során értékelték virológiailag szupprimált, HIV-1-gyel fertőzött felnőtteknél. A vizsgálatban azok a betegek vehettek részt, akik az első vagy a második antiretrovirális kezelésben részesültek, kórelőzményükben nem szerepelhetett a virológiai válasz hiánya, az Eviplera három összetevője közül eggyel szemben sem fordulhatott elő aktuálisan fennálló vagy korábbi rezisztencia, valamint a szűrést megelőző legalább 6 hónap során stabil szuppresszióknak kellett fennállnia (HIV-1 RNS-szint <50 kópia/ml). A betegeket 2:1 arányban randomizálták Eviplera-ra történő áttérésre a kiinduláskor (Eviplera-kar, n = 317), illetve a kiinduláskor alkalmazott kezelés 24 héten át történő fenntartására (SBR-kar, n = 159), mielőtt további 24 hétre áttértek volna az Eviplera-kezelésre (később kezelést váltó kar, n = 152). A betegek átlagéletkora 42 év volt (tartomány: 19–73), 88%-uk férfi, 77%-uk fehér, 17%-uk fekete, valamint 17%-uk hispán/latin volt. A CD4 sejtek átlagos száma kiinduláskor 584×10^6 sejt/l(tartomány: 42–1484) volt. A randomizáció során rétegzést végeztek a tenofovir-dizoproxil és/vagy a lopinavir/ritonavir kiindulási kezelés részeként történt alkalmazása szerint.

A 24 hetes kezelési eredményeket a 7. táblázat mutatja be.

7. táblázat: A randomizált kezelés kimenetele a GS-US-264-0106 vizsgálatban a 24. héten^a

	Eviplera-kar, n = 317	A kiindulási kezelést folytató (SBR) kar, n = 159
Sikeres virológiai válasz 24. heti kezelés után^b HIV-1 RNS <50 kópia/ml	94% (297/317)	90% (143/159)
Virológiai hatástalanság^c	1% (3/317)	5% (8/159)
A 24. heti ablakperiódusban nincs virológiai adat		
Nemkívánatos esemény vagy elhalálozás miatt abbahagyta a vizsgálati gyógyszer szedését ^d	2% (6/317)	0%
Egyéb ok miatt abbahagyta a vizsgálatot, és az utolsó meglévő HIV-1 RNS adata <50 kópia/ml ^e	3% (11/317)	3% (5/159)
Nincs adat az ablakperiódusban, de szedi a vizsgálati gyógyszert	0%	2% (3/159)
A CD4 sejtszám kiinduláshoz képesti emelkedésének mediánja (x 10 ⁶ sejt/l)	+10	+22

a A 24. heti ablakperiódus a 127. és 210. (beleszámított) nap között van.

b Pillanatfelvétel.

c Azok a betegek, tartoznak ide, akiknek a 48. és 96. heti ablakperiódusban a HIV-1 RNS-e ≥ 50 kópia/ml volt, illetve akik a hatásosság hiánya vagy megszűnése miatt idő előtt abbahagyták a kezelést, illetve akik a nemkívánatos esemény kialakulásán vagy elhalálozáson kívül egyéb ok miatt kiléptek a vizsgálatból, és a kilépés időpontjában ≥ 50 kópia/ml-es vírusterheléssel rendelkeztek.

d Azok a betegek tartoznak ide, akik az 1. naptól a 24. heti ablakperiódus végéig bármikor abbahagyták a vizsgálatot nemkívánatos esemény kialakulása vagy elhalálozás miatt, és emiatt nem volt a kezelésre vonatkozóan virológiai adat a megadott ablakperiódusban.

e Azok a betegek tartoznak ide, akik nemkívánatos esemény kialakulásán, elhalálozáson vagy a hatásosság hiányán, illetve megszűnésén kívül egyéb ok miatt léptek ki a vizsgálatból, például visszavonták bekegyezését, nem jelentek meg az utánkövetésen stb.

Az Eviplera-ra történő áttérés hasonló eredményekkel járt az <50 kópia/ml alatti HIV-1 RNS szint fenntartása tekintetében a két NRTI-vel kombinációban adott, ritonavirrel megerősített PI-kezelést folytató betegekhez viszonyítva [kezelési különbség (95%-os CI): + 3,8% (–1,6% és 9,1% között)].

Az SBR-karon lévő betegek közül a kiinduláskor alkalmazott kezelést 24 héten át folytató, majd Eviplera-kezelésre áttérő betegek 92%-ának (140/152) volt <50 kópia/ml alatti HIV-1 RNS szintje 24 hetes Eviplera-kezelés után, ami megegyezett azon betegek 24 hetes eredményeivel, akik a kiinduláskor áttértek az Eviplera-kezelésre.

A 48. héten a kiinduláskor Eviplera-ra történő áttérésre randomizált betegek 89%-ának (283/317) volt <50 kópia/ml alatti a HIV-1 RNS szintje, a betegek 3%-ánál (8/317) állapítottak meg virológiai hatástalanságot (HIV-1 RNS-szint ≥ 50 kópia/ml), illetve 8%-ánál (26/317) nem állt rendelkezésre adat a 48. heti ablakperiódus során. A 26 beteg közül, akikről nem voltak adatok a 48. heti ablakperiódusban, 7 beteg nemkívánatos esemény vagy elhalálozás miatt abbahagyta a kezelést, 16 beteg egyéb okból hagyta abba a kezelést, 3 beteg esetében pedig hiányoztak az adatok, de a betegek folytatták a kezelést. A CD4 sejtszámban bekövetkezett változás mediánja a 48. héten $+17 \times 10^6$ sejt/l volt a kezelés során végzett elemzés során.

Az Eviplera-karon 317 beteg közül 7 beteg (2%), illetve a későbbi kezelést váltó karon 152 beteg közül 6 beteg (4%) hagyta abba végleg a kezelést a kezelésből eredő nemkívánatos esemény (*treatment-emergent adverse events* – TEAE) miatt. Az SBR-karon egy beteg sem hagyta abba a vizsgálati részvételt TEAE miatt.

A GS-US-264-0111 vizsgálat

Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-kezelésről Eviplera-ra való áttérés hatásosságát, biztonságosságát és farmakokinetikáját egy nyílt elrendezésű vizsgálat során értékelték, virológiailag szupprimált, HIV-1-fertőzött felnőttekkel. Azok a betegek vehettek részt a vizsgálatban, akik első

antiretrovirális kezelésként csak efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-kezelést kaptak legalább három hónapon át, és efavirenz-intolerancia miatt kezelést szerettek volna váltani. A betegeknek a vizsgálatba való belépést megelőző legalább 8 hét során stabil szuppresszióknak kellett fennállnia, az Eviplera három összetevője közül eggyel szemben sem fordulhatott elő aktuálisan fennálló vagy korábbi rezisztencia, valamint szűréskor a HIV-1 RNS-szintnek <50 kópia/ml alatt kellett lennie. Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-kezelésről kimosási periódus nélkül állították át a betegeket Eviplera-ra. A 49 beteg közül, akik legalább egy adagot kaptak az Eviplera-ból, a betegek 100%-ánál fennmaradt a szuppresszió (HIV-1 RNS-szint <50 kópia/ml) a 12. és 24. héten vizsgálva. A 48. héten vizsgálva a betegek 94%-ánál (46/49) maradt fenn a szuppresszió, és 4%-uknál (2/49) állapítottak meg virológiai hatástalanságot (HIV-1 RNS-szint ≥ 50 kópia/ml). Egy betegnél (2%) nem állt rendelkezésre adat a 48. heti ablakperiódusban; a vizsgálati gyógyszert a protokoll megsértése (vagyis a nemkívánatos eseményen vagy elhalálozáson kívüli egyéb ok miatt) hagyta abba a beteg, és az utolsó rendelkezésre álló HIV-1 RNS szintje <50 kópia/ml alatt volt.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a HIV-1-gyel kezelt gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint az Eviplera vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

Terhesség

A rilpivirint (amelyet 19 betegből 16 Evipleraként, és 19 betegből 3 másik háttér kezelési rendként szedett) a TMC114HIV3015 vizsgálatban értékelték terhes nőknél a 2. és 3. trimeszter alatt, illetve szülés után. A farmakokinetikai adatok azt mutatták, hogy antiretrovirális kezelési rend részeként adva a teljes rilpivirin-expozíció (AUC) körülbelül 30%-kal alacsonyabb volt terhesség alatt, mint szülés után (6–12 hét). A virológiai válasz a vizsgálat ideje alatt általában mindvégig fennmaradt: a vizsgálatot befejező 12 betegből 10 betegnél a vizsgálat végére elérték a szuppressziót; a másik 2 betegnél a vírusterhelés növekedését csak szülés után figyelték meg, legalább 1 betegnél azért, mert a kezelés betartása az optimálisnál gyaníthatóan gyengébb volt. Nem fordult elő a betegség anyáról gyermekre történő transzmissziója annál a 10 csecsemőnél, akik a vizsgálatot befejező olyan anyáktól születtek, akiknél a HIV státusz fennállt. A rilpivirin jól tolerálható volt a terhesség alatt és a szülés után. A rilpivirinnek a HIV-1-fertőzött felnőtteknél ismert biztonságossági profiljához képest nem találtak új biztonságossági eltéréseket (lásd 4.2, 4.4 és 5.2 pont).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Az Eviplera filmtabletta biológiai egyenértékűségét egy 200 mg-os emtricitabin keménykapszulával, egy 25 mg-os rilpivirin (hidroklorid formájában) filmtablettával és egy 245 mg-os tenofovir-dizoproxil filmtablettával egészséges egyéneknek étkezés után adott egyszeri dózis vizsgálata támasztja alá. Az Eviplera-t orálisan alkalmazva étkezés után az emtricitabin gyorsan és nagymértékben felszívódik, és maximális plazmakoncentrációját a dózis beadását követő 2,5 órán belül éri el. A maximális tenofovir koncentráció 2 órán belül figyelhető meg a plazmában, miközben a rilpivirin a maximális plazmakoncentrációját általában 4–5 órán belül éri el. A tenofovir-dizoproxil HIV-fertőzött betegeknek való orális adagolását követően, a tenofovir-dizoproxil gyorsan felszívódik és tenofovirrál alakul. Az emtricitabin 200 mg-os keménykapszula bevitelét követő abszolút biológiai hasznosulását 93%-ra becsülték. Az éhgyomorra bevett tenofovir tenofovir-dizoproxil tablettával orális biológiai hasznosulása körülbelül 25% volt. A rilpivirin abszolút biológiai hasznosulása nem ismert. Az Eviplera egészséges felnőtt egyéneknél könnyű étellel (390 kcal) vagy hagyományos étellel (540 kcal) történő egyidejű alkalmazása az éhgyomri állapothoz viszonyítva fokozott rilpivirin- és tenofovir-expozíciót eredményezett. A rilpivirin C_{max} és AUC értéke 34, illetve 9%-kal (könnyű étel esetében), illetve 26, valamint 16%-kal (hagyományos étel esetében) nőtt. A tenofovir C_{max} és AUC értéke 12, illetve 28%-kal (könnyű étel esetében), illetve 32, valamint 38%-kal (hagyományos étel esetében) nőtt. Az emtricitabin-expozíciót nem befolyásolta az étkezés. A legkedvezőbb felszívódás érdekében javasolt az Eviplera-t étkezés közben bevenni (lásd 4.2 pont).

Eloszlás

Intravénás alkalmazást követően a külön adott emtricitabin eloszlási volumene körülbelül 1400 ml/kg, a tenofoviré 800 ml/kg volt. Az emtricitabin és a tenofovir-dizoproxil külön-külön való orális alkalmazását követően az emtricitabin és tenofovir nagymértékben eloszlik a szervezetben. *In vitro* körülmények között az emtricitabin kötődése az emberi plazmafehérjékhez <4% alatt van és a 0,02–200 µg/ml-es intervallumban nem függ a koncentrációtól. *In vitro* körülmények között a rilpivirin kötődése a humán plazmafehérjékhez, elsősorban az albuminhoz, körülbelül 99,7%-os. *In vitro* körülmények között a tenofovir kötődése a plazma- vagy szérumfehérjékhez a tenofovir koncentráció 0,01–25 µg/ml-es tartományában kevesebb, mint 0,7%, illetve 7,2%.

Biotranszformáció

Az emtricitabin metabolizmusa kismértékű. Az emtricitabin biotranszformációja során a tiol csoport oxidálódik és 3'-szulfoxid diasztereomerekké alakul (a dózis körülbelül 9%-a), illetve glükuronsavval konjugálva 2'-O-glükuronid keletkezik (a dózis körülbelül 4%-a). *In vitro* kísérletek arra utalnak, hogy a rilpivirin-hidroklorid elsődlegesen a CYP3A rendszer által mediált oxidatív lebomláson megy át. *In vitro* vizsgálatok kimutatták, hogy sem a tenofovir-dizoproxil, sem a tenofovir nem szubsztrátja a CYP450 enzimeknek. Sem az emtricitabin, sem pedig a tenofovir nem gátolja a gyógyszerek biotranszformációjában szerepet játszó legfontosabb humán CYP450 izoformák bármelyike által mediált *in vitro* gyógyszeranyagcserét. Az emtricitabin a glükuronidációért felelős enzimet, az uridin-5'-difoszfo-glükuronil transzferázt sem gátolja.

Elimináció

Az emtricitabin elsősorban a vese útján távozik a szervezetből. A vizeletben (körülbelül 86%), valamint a székletben (körülbelül 14%) a teljes dózis kimutatható. A vizeletben az emtricitabin dózis 13%-át három metabolit formájában nyerték vissza. Az emtricitabin szisztémás clearance-e átlagban 307 ml/min volt. Orális alkalmazás esetén az emtricitabin eliminációs féleletideje körülbelül 10 óra.

A rilpivirin terminális eliminációs féleletideje körülbelül 45 óra. A [¹⁴C]-rilpivirin egyszeri dózisban való orális alkalmazását követően, a székletből átlagosan a radioaktivitás 85%-a és a vizeletből átlagosan 6,1%-a volt visszanyerhető. A székletben változatlan formában levő rilpivirin átlagosan a beadott dózis 25%-át tette ki. A vizeletben a rilpivirin változatlan formában mindössze nyomokban (a dózis <1%-a) volt kimutatható.

A tenofovir elsősorban a vese útján távozik a szervezetből, filtráció és aktív tubuláris transzporter rendszer (humán szerves-anion transzporter 1 [hOAT1]) révén; intravénás alkalmazást követően a dózis körülbelül 70–80%-a változatlan formában a vizelettel távozik. A tenofovir látszólagos clearance átlagosan 307 ml/min volt. A renális clearance-et körülbelül 210 ml/min-re becsülték, ami több mint a glomeruláris filtrációs ráta. Ez arra utal, hogy az aktív tubuláris szekréció jelentős szerepet játszik a tenofovir kiürítésében. Orális alkalmazás esetén a tenofovir eliminációs féleletideje körülbelül 12–18 óra.

Farmakokinetika speciális populációkban

Idősek

HIV-fertőzött betegek bevonásával végzett populációs farmakokinetikai elemzés kimutatta, hogy a rilpivirin farmakokinetikája nem változik a vizsgált életkor-tartományban (18–78 év), amely mindössze két 65 éves vagy annál idősebb beteget tartalmazott.

Nem

Az emtricitabin és a tenofovir farmakokinetikája női és férfi betegeknél hasonló. Klinikailag jelentős farmakokinetikai különbséget nem mutattak ki férfiak és nők között a rilpivirin esetében.

Etnikai csoport

Etnikai különbségen alapuló, klinikailag jelentős farmakokinetikai eltérést nem mutattak ki.

Gyermekek és serdülők

Az emtricitabin farmakokinetikája csecsemők, gyermekek és serdülők esetében (4 hónap és 18 év között) általában hasonló a felnőtt populációnál tapasztaltnak. A rilpivirin és tenofovir-dizoproxil farmakokinetikája gyermekeknél és serdülőknél jelenleg vizsgálják. Az adatok hiányosságai miatt nem fogalmazhatók meg az adagolásra vonatkozó javaslatok (lásd 4.2 pont).

Veseelégtelenség

Klinikai vizsgálatokból származó korlátozott mennyiségű adatok támasztják alá az enyhe veseelégtelenségben szenvedő betegeknél (CrCl 50–80 ml/min) az Eviplera napi egyszeri adagolását. Az Eviplera emtricitabin és tenofovir-dizoproxil összetevőinek hosszú távú biztonságosságára vonatkozó adatok azonban enyhe veseelégtelenségben szenvedő betegek esetén még nem kerültek kiértékelésre. Ezért az enyhe veseelégtelenségben szenvedő betegeknél az Eviplera csak akkor alkalmazható, ha a kezelés lehetséges előnyei meghaladják a lehetséges kockázatokat (lásd 4.2 és 4.4 pont).

A közepes mértékű vagy súlyos veseelégtelenségben (CrCl < 50 ml/min) szenvedő betegek esetén az Eviplera alkalmazása nem javasolt. A közepes mértékű vagy súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegeknél el kell végezni az emtricitabin és a tenofovir-dizoproxil dózistartomány-beállítását, amely nem végezhető el a kombinációs tablettával (lásd 4.2 és 4.4 pont).

A farmakokinetikai tulajdonságokat különböző mértékű veseelégtelenségben szenvedő, nem HIV-fertőzött betegek esetében főként 200 mg-os emtricitabin vagy 245 mg-os tenofovir-dizoproxil egyszeri dózisait követően határozták meg. A veseelégtelenség mértékét a CrCl alapszintje szerint csoportosították (normális vesefunkció: CrCl > 80 ml/min; enyhe veseelégtelenség: CrCl = 50–79 ml/min; közepes mértékű veseelégtelenség: CrCl = 30–49 ml/min; súlyos veseelégtelenség: CrCl = 10–29 ml/min).

Az átlagos emtricitabin-expozíció (% szórás tényező) a normális vesefunkcióval rendelkező betegeknél mért 12 (25%) µg•h/ml-ről az enyhe veseelégtelenségben szenvedőknél 20 (6%) µg•h/ml-re, közepes mértékű veseelégtelenségben szenvedőknél 25 (23%) µg•h/ml-re, súlyos veseelégtelenségben szenvedőknél 34 (6%) µg•h/ml-re emelkedett.

Az átlagos tenofovir-expozíció (% szórás tényező) a normális vesefunkcióval rendelkező betegeknél mért 2185 (12%) ng•h/ml-ről az enyhe veseelégtelenségben szenvedőknél 3064 (30%) ng•h/ml-re, közepes mértékű veseelégtelenségben szenvedőknél 6009 (42%) ng•h/ml-re, súlyos veseelégtelenségben szenvedőknél 15 985 (45%) ng•h/ml-re emelkedett.

A végstádiumú veseelégtelenségben szenvedő (VSVE) és hemodialízisre szoruló betegek esetében a gyógyszer-expozíció jelentős növekedését jelezték a dialízisek között, 72 óra alatt az emtricitabin expozíció 53 (19%) µg•h/ml-re, valamint 48 óra alatt a tenofovir expozíció 42 857 (29%) ng•h/ml-re emelkedett.

Egy kisebb klinikai vizsgálatban az együttesen adott tenofovir-dizoproxil és emtricitabin biztonságosságát, antivirális hatását és farmakokinetikáját értékelték HIV-fertőzött, veseelégtelenségben szenvedő betegek esetén. A betegek azon alcsoportjában, ahol a CrCl kiindulási szintje 50 és 60 ml/min között volt, és amelyet napi egyszeri dózissal kezeltek, 2–4-szeresére növekedett a tenofovir-expozíció és romlott a vesefunkció.

A rilpivirin farmakokinetikáját nem vizsgálták veseelégtelenségben szenvedő betegeknél. A rilpivirin vesén keresztül történő eliminációja elhanyagolható. Súlyos veseelégtelenségben vagy VSVE-ben szenvedő betegekben a plazmakoncentráció emelkedhet a gyógyszer felszívódásának, eloszlásának és/vagy metabolizmusának változásai miatt, ami a veseműködési zavar következménye. Mivel a rilpivirin nagymértékben kötődik a plazmafehérjékhez, nem valószínű, hogy a hemodialízis vagy peritoneális dialízis jelentős mértékben eltávolítaná azt (lásd 4.9 pont).

Májkárosodás

Közepes mértékű májkárosodásban szenvedő betegeknek az Eviplera dózisének módosítása nem javasolt, de az Eviplera elővigyázattal alkalmazható. A súlyos májkárosodásban (CPT C fokozat) szenvedő betegeknek az Eviplera-t nem vizsgálták. Ennek értelmében az Eviplera alkalmazása nem javasolt súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknek (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Az emtricitabin farmakokinetikáját eddig nem vizsgálták különböző mértékű májelégtelenségben szenvedő betegeknek.

A rilpivirin-hidroklorid metabolizálását és eliminációját elsősorban a máj végzi. Egy vizsgálatban, amely 8 enyhe májkárosodásban (CPT A fokozat) szenvedő beteget hasonlított össze 8 megfelelő kontrollal, és 8 közepes mértékű májkárosodásban (CPT B fokozat) szenvedő beteget hasonlított össze 8 megfelelő kontrollal a többszörös rilpivirin dózisexpozíció 47%-kal volt magasabb az enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknek, és 5%-kal a közepes mértékű májkárosodásban szenvedő betegeknek. A súlyos májkárosodásban (CPT C fokozat) szenvedő betegeknek a rilpivirint nem vizsgálták (lásd 4.2 pont). Ugyanakkor nem zárható ki, hogy a farmakológiailag aktív, nem kötött rilpivirinnel szembeni expozíció szignifikánsan emelkedik közepes mértékű májkárosodásban.

Nem HIV-fertőzött, a CPT besorolás szerint különböző mértékű májkárosodásban szenvedő betegeknek egyszeri 245 mg dózisu tenofovir-dizoproxilt alkalmaztak. A tenofovir farmakokinetikai tulajdonságai nem változtak meg lényegesen a májkárosodásban szenvedő személyek esetében, ami arra utal, hogy ezeknél a személyeknél nincs szükség a dózis módosítására. Az átlagos (% szórás tényező) tenofovir C_{max} értéke az egészséges személyeknél mért 223 (34,8%) ng/ml-rel szemben a közepes mértékű májkárosodásban szenvedőknél 289 (46,0%) ng/ml, súlyos májkárosodásban szenvedőknél 305 (24,8%) ng/ml volt, míg az $AUC_{0-\infty}$ értéke az egészséges személyeknél mért 2.050 (50,8%) ng•h/ml-rel szemben a közepes mértékű májkárosodásban szenvedőknél 2.310 (43,5%) ng•h/ml, súlyos májkárosodásban szenvedőknél 2.740 (44,0%) ng•h/ml volt.

Hepatitis B és/vagy hepatitis C társfertőzés

Az emtricitabin farmakokinetikája a HBV-fertőzött betegekben általában hasonló volt az egészséges betegekéhez, illetve a HIV-fertőzöttekéhez.

A populációs farmakokinetikai elemzés azt mutatta, hogy a hepatitis B és/vagy C vírussal való társfertőzésnek nem volt klinikailag jelentős hatása a rilpivirin expozícióra.

Efavirenz alapú kezeléstről történő áttérés

A GS-US-264-0111 vizsgálatból származó hatásossági adatok (lásd 5.1 pont) azt jelzik, hogy a rövid ideig tartó alacsonyabb rilpivirin expozíció nem befolyásolja az Eviplera antivirális hatásosságát. Az efavirenz plazmakoncentrációjának csökkenése miatt csökkent az indukáló hatás, és a rilpivirin-koncentráció normalizálódni kezdett. Az áttérés után az efavirenz-plazmakoncentráció csökkenésének és rilpivirin-plazmakoncentráció emelkedésének időszakában egy betegnek sem volt az efavirenz-, illetve rilpivirin-koncentráció egyidejűleg a vonatkozó IC_{90} -koncentráció alatt. Efavirenz tartalmú kezeléstről való áttérés után nincs szükség a dózis módosítására.

Terhesség és postpartum

Naponta egyszer 25 mg rilpivirin antiretrovirális kezelési rend részeként történő szedését követően a rilpivirin teljes expozíciója alacsonyabb volt terhesség alatt (a 2. és 3. trimeszterben hasonló módon), mint a szülés után. A rilpivirin-expozíció nem kötött, szabad (vagyis aktív) frakciójának csökkenése terhesség alatt, összehasonlítva a szülés utánival, kevésbé kifejezett volt, mint a rilpivirin teljes expozíciójának csökkenése.

Azoknál a nőknél, akik a terhesség 2. trimesztere alatt naponta egyszer 25 mg rilpivirint kaptak, a teljes rilpivirin átlagos, adott egyénnél megfigyelt C_{max} -értéke 21%-kal, AUC_{24h} -értéke 29%-kal, C_{min} -értéke 35%-kal alacsonyabb volt, mint a szülés utáni érték. A terhesség 3. trimeszterében a C_{max} -, AUC_{24h} -és C_{min} -értékek sorrendben 20%-kal, 31%-kal, illetve 42%-kal voltak alacsonyabbak, mint a szülés utáni érték.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási, reprodukcióra- és fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem-klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy az emtricitabin alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, gyógyszer-diszpozíciós, genotoxicitási, karcinogenitási, reprodukcióra-, és fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem-klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a rilpivirin-hidroklorid alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható. Rágcsálókban a májenzimek indukciójával összefüggő májtoxicitást figyeltek meg. Kutyákban cholestasishoz hasonló hatásokat jegyeztek fel.

Patkányokon és egereken rilpivirinnel végzett karcinogenitási vizsgálatok ezen fajokra jellemző daganatképző potenciált mutattak ki, de nem valószínű, hogy ennek humán jelentősége lenne.

Állatkísérletes vizsgálatok során kimutatták, hogy a rilpivirin korlátozott mértékben átjut a placentán. Nincs információ arra vonatkozóan, hogy a rilpivirin placentán történő átjutása terhes nőknél is előfordulna. Patkányokon és nyulakon végzett vizsgálatok során kimutatták, hogy a rilpivirin nem rendelkezik teratogén hatással.

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, genotoxicitási, karcinogenitási, reprodukcióra-, és fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem-klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a tenofovir-dizoproxil alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható. Patkányokkal, kutyákkal és majmokkal végzett ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatok során, amelyeket humán klinikai expozíciós szintekkel megegyező vagy annál magasabb expozíciós szintekkel végeztek, és amelyek klinikai jelentőséggel bírhatnak, vese- és csontelváltozásokat, valamint csökkent szérumszulfátkoncentrációt észleltek. A csontokra kifejtett toxikus hatás osteomalacia (majmokban) és csökkent BMD-érték (patkányokban és kutyákban) formájában jelentkezett.

Az egy hónapig vagy annál kevesebb ideig tartó genotoxicitási és ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatok szerint az emtricitabin és a tenofovir-dizoproxil kombinációja nem jár a toxikológiai hatások súlyosbodásával a két vegyület külön-külön történő alkalmazásához viszonyítva.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

Kroszkarmellóz-nátrium
Laktóz-monohidrát
Magnézium-sztearát
Mikrokristályos cellulóz
Poliszorbát 20
Povidone
Hidegen duzzadó kukoricakeményítő

Filmbevonat

Hipromellóz
Indigókármin alumínium lakk
Laktóz-monohidrát
Polietilén-glikol
Vörös vasoxid
Sunset yellow alumínium lakk (E110)
Titán-dioxid
Triacetin

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. A tartályt tartsa jól lezárva.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Nagy sűrűségű polietilén (HDPE) műanyagból készült, polipropilén gyermekbiztos zárással ellátott, 30 db filmtablettát tartalmazó tartály, amely nedvességmegkötő szilikagél betétet tartalmaz.

Az alábbi kiszerelések kaphatók: 30 filmtablettát tartalmazó tartály, dobozban, és 90 (3 tartály, tartályonként 30) filmtablettát tartalmazó, dobozban. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2011. november 28.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2016. július 22.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS
GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI
ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic Safety Update Reports, PSURs)

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TARTÁLY ÉS DOBOZ CÍMKESZÖVEGE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Eviplera 200 mg/25 mg/245 mg filmtabletta
emtricitabin/rilpivirin/tenofovir-dizoproxil

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg emtricitabin, 25 mg rilpivirin (hidroklorid formájában) és 245 mg tenofovir-dizoproxil (fumarát formájában) filmtablettaként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidrátot és sunset yellow alumínium lakkot (E110) tartalmaz, további információért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 db filmtabletta
90 (3 tartály, tartályonként 30) filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Oralis alkalmazás

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. A tartályt tartsa jól lezárva.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/737/001 30 db filmtabletta
EU/1/11/737/002 90 (3 tartály, tartályonként 30) filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Eviplera [csak a külső csomagoláson]

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva. [Csak a külső csomagoláson]

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC {szám} [termékkód]
SN {szám} [sorozatszám]
NN {szám} [nemzeti visszatérítési vagy nemzeti azonosító szám]
[csak a külső csomagoláson]

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Eviplera 200 mg/25 mg/245 mg filmtabletta emtricitabin/rilpivirin/tenofovir-dizoproxil

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Eviplera és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Eviplera szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Eviplera-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Eviplera-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Eviplera és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Eviplera a humán immundeficiencia vírus (HIV)-fertőzés kezelésére alkalmazott három hatóanyagot tartalmaz:

- az emtricitabin egy nukleozid reverz-transzkriptáz inhibitor (NRTI).
- a rilpivirin nem-nukleozid reverz-transzkriptáz inhibitor (NNRTI).
- a tenofovir-dizoproxil egy nukleotid reverz-transzkriptáz inhibitor (NtRTI).

Ezen antiretrovirális gyógyszerekként is ismert hatóanyagok mindegyike a vírus szaporodásához nélkülözhetetlen enzimmel („reverz-transzkriptáznak” nevezett fehérje) kölcsönhatásba lépve fejt ki hatását.

Az Eviplera csökkenti a szervezetében levő HIV mennyiségét. Ez javítja az immunrendszerét és csökkenti a HIV-fertőzéshez kapcsolódó betegségek kifejlődésének kockázatát.

Az Eviplera a humán immundeficiencia vírus (HIV) fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszer, 18. életévüket már betöltött felnőttek részére.

2. Tudnivalók az Eviplera szedése előtt

Ne szedje az Eviplera-t

- **Ha allergiás** az emtricitabinra, rilpivirinre, tenofovir-dizoproxilra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

→ Ha ez vonatkozik Önre, azonnal keresse fel kezelőorvosát.

- **Ha jelenleg az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi**
 - **karbamazepin, oxkarbazepin, fenobarbitál és fenitoin** (az epilepszia kezelésére és a rohamok megelőzésére alkalmazott gyógyszerek)
 - **rifampicin és rifapentin** (bizonyos bakteriális fertőzések, mint a tuberkulózis, kezelésére alkalmazott)
 - **omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol és ezomeprazol** (protonpumpa gátlók, amelyeket a gyomorfekély, gyomorégés és gyomorsav-refluxbetegség megelőzésére és kezelésére használnak)
 - **dexametazon** (gyulladások kezelésére és az immunrendszer gátlására alkalmazott kortikoszteroid) szájon át szedve vagy injektálva (kivéve egyszeri adagolású kezelésként)
 - **orbáncfűvet**(*Hypericum perforatum*) **tartalmazó termékek** (depresszió és szorongás kezelésére alkalmazott gyógynövény alapú orvosság)

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Eviplera szedése alatt kezelőorvosa felügyelete alatt kell maradnia.

- Ez a gyógyszer nem gyógyítja a HIV fertőzést. Az Eviplera szedése alatt továbbra is megkaphat fertőzéseket vagy egyéb, a HIV fertőzéshez kapcsolódó megbetegedéseket.
- **Tájékoztassa kezelőorvosát, ha vesebetegsége volt,** illetve ha vizsgálatok vese-rendellenességre utaltak. Az Eviplera hatással lehet a veseműködésére. A kezelés előtt és alatt kezelőorvosa vérvizsgálatokat kérhet veseműködésének ellenőrzése céljából. Ha közepes mértékű vagy súlyos vesebetegsége van, az Eviplera nem ajánlott.

Az Eviplera-t általában nem szedik olyan gyógyszerekkel együtt, amelyek a vesét károsíthatják (lásd az *Egyéb gyógyszerek és az Eviplera* című részt). Ha ez elkerülhetetlen, kezelőorvosa hetente egyszer meg fogja vizsgálni az Ön veseműködését.

- Beszéljen kezelőorvosával, ha csonttritkulásban (osteoporózis) szenved, anamnézisében csonttörés szerepel vagy csontrendszeri problémái vannak.
- **Beszéljen kezelőorvosával, ha korábban májbetegségben, például hepatitiszben szenvedett.** Azon májbetegségben (például krónikus hepatitisz B vagy C) szenvedő HIV-betegek esetén, akik antiretrovirális kezelést kapnak, a súlyos és potenciálisan végzetes májszövődmények kialakulásának kockázata magasabb. Ha hepatitisz B-ben szenved, kezelőorvosa körültekintően határozza meg, hogy melyik a legjobb kezelési mód az Ön számára. Az Eviplera-ban található hatóanyagok közül kettő (a tenofovir-dizoproxil és az emtricitabin) bizonyos mértékű hepatitisz B vírus ellenes aktivitással rendelkezik. Ha korábban májbetegségben vagy krónikus hepatitisz B fertőzésben szenvedett, kezelőorvosa vérvizsgálatokat kérhet májműködésének ellenőrzésére.

Ha hepatitisz B fertőzésben szenved, az Eviplera szedésének abbahagyása után a májproblémák súlyosbodhatnak. Fontos, hogy ne hagyja abba az Eviplera szedését anélkül, hogy tájékoztatná kezelőorvosát: lásd 3. pont, *Ne hagyja abba az Eviplera szedését*.

- **Haladéktalanul hagyja abba az Eviplera szedését és tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbi tünetekkel kísért bőrkiütés alakul ki Önnél: láz, hólyagok, szemvörösség és az arc, a száj feldagadása, vagy testszerte kialakuló vizenyő.** Ez súlyossá vagy esetleg életveszélyessé is válhat.
- **Ha 65 évesnél idősebb beszéljen kezelőorvosával.** Nem vizsgáltak elegendő számú 65 évesnél idősebb beteget. Ha Ön 65 évesnél idősebb és Eviplera kezelést írtak fel Önnek, állapotát a kezelőorvosa fokozott figyelemmel fogja kísérni.

Az Eviplera szedése alatt

Az Eviplera szedésének elkezdése után figyeljen az alábbiakra:

- gyulladásra vagy fertőzésre utaló jelek
- csontproblémák (amelyek tartós vagy romló csontfájdalomként jelentkeznek, és néha csonttörést eredményeznek) a vesecsatornák hámsejtjeinek károsodása következtében is előfordulhatnak (lásd 4. pont, *Lehetséges mellékhatások*). Tájékoztassa kezelőorvosát, ha csontfájdalom lép fel, vagy csonttörést szenved.
A tenofovir-dizoproxil (az Eviplera egyik összetevője) a csonttömeg csökkenését is okozhatja. Összességében a tenofovir-dizoproxilnak a csontok hosszú távú egészségére és a csonttörés jövőbeni kockázatára gyakorolt hatásai felnőtt betegeknél bizonytalanok.

→ Ha ezen tünetek bármelyikét észleli, azonnal értesítse kezelőorvosát.

Gyermekek és serdülők

Ne adja ezt a gyógyszert gyermekeknek és 18 év alatti serdülőknek.

Egyéb gyógyszerek és az Eviplera

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ez magában foglalja a vény nélkül kapható gyógyszereket és gyógynövénykészítményeket is.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha jelenleg az alábbiak bármelyikét szedi:

- **A következőket tartalmazó bármely más gyógyszer:**
 - emtricitabin
 - rilpivirin
 - tenofovir-dizoproxil
 - tenofovir-alafenamid
 - bármilyen egyéb, lamivudint vagy adefovir dipivoxilt tartalmazó antivirális gyógyszer

Az Eviplera kölcsönhatásba léphet más gyógyszerekkel, aminek a következtében az Eviplera vagy más gyógyszerek mennyisége megváltozhat a vérben. Ez meggátolhatja a gyógyszerek megfelelő működését, vagy súlyosbíthatja a mellékhatásokat. Egyes esetekben szükséges lehet, hogy kezelőorvosa módosítsa az adagot vagy ellenőrizze a vérképét.

- **Olyan gyógyszerek, melyek károsíthatják a vesét, mint például:**
 - aminoglikozidok (mint a sztreptomycin, neomicin és a gentamicin), vankomicin (bakteriális fertőzések kezelésére)
 - foszkarnet, ganciklovir, cidofovir (vírusfertőzések kezelésére)
 - amfotericin B, pentamidin (gombás fertőzések kezelésére)
 - interleukin 2 (más néven aldesleukin) (rákos megbetegedések kezelésére)
 - nem-szteroid gyulladásgátló gyógyszerek (NSAID-ok, csont- vagy izomfájdalom enyhítésére)
- **Didanozint tartalmazó gyógyszerek (HIV-fertőzésre):** Az Eviplera és más, didanozint tartalmazó vírusellenes gyógyszerek együttes szedése a vér didanozinszintjének emelkedéséhez vezethet, és csökkentheti a CD4+ sejtek számát. Tenofovir-dizoproxilt és didanozint tartalmazó gyógyszerek egyidejű szedése esetén ritkán hasnyálmirigy-gyulladásról és tejsavas acidózisról (túl sok tejsav a vérben) – mely néha halálos kimenetelű volt – számoltak be. Kezelőorvosa alaposan meg fogja fontolni, hogy Ön kezelhető-e a HIV-fertőzés kezelésére használatos egyéb gyógyszerekkel (lásd a *HIV-fertőzés kezelésében használatos egyéb gyógyszerek*).
- **A HIV-fertőzés kezelésében használatos egyéb gyógyszerek:** Nem-nukleozid reverz-transzkriptáz inhibitorok (NNRTI-k). Az Eviplera NNRTI-t (rilpivirin) tartalmaz és emiatt az

Eviplera nem adható együtt más, hasonló típusú gyógyszerekkel. Ha szükséges, kezelőorvosa egy másik gyógyszert javasol.

- **Rifabutin**, bizonyos bakteriális fertőzések kezelésére szolgáló gyógyszer. Ez a gyógyszer csökkentheti a vérében a rilpivirin (az Eviplera egyik összetevője) szintjét. Előfordulhat, hogy kezelőorvosának kiegészítő adag rilpivirint kell adnia Önnek a HIV-fertőzés kezelésére (lásd 3. pont *Hogyan kell szedni az Eviplera-t?*).
 - **Bakteriális fertőzések** (beleértve a tuberkulózist) **kezelésére alkalmazott antibiotikumok:**
 - klaritromicin
 - eritromicinEzek a gyógyszerek növelhetik a vérében levő rilpivirin (az Eviplera egy összetevője) mennyiségét. Szükségessé válhat, hogy kezelőorvosa módosítsa az antibiotikum adagját vagy más antibiotikumot írjon fel Önnek.
 - **Gyomorfekély, gyomorégés vagy gyomorsav-refluxbetegség kezelésére alkalmazott gyógyszerek**, mint az:
 - antacidumok (alumínium-/magnézium-hidroxid vagy kalcium-karbonát)
 - H₂-antagonisták (famotidin, cimetidin, nizatidin vagy ranitidin)Ezek a gyógyszerek csökkenthetik a vérében levő rilpivirin (az Eviplera egy összetevője) mennyiségét. Ha ezen gyógyszerek egyikét szedi, kezelőorvosa vagy egy másik gyógyszert ír fel Önnek a gyomorfekély, gyomorégés vagy gyomorsav-refluxbetegség kezelésére, vagy utasításokkal látja el arra vonatkozóan, hogy mikor és hogyan vegye be az adott gyógyszert.
 - **Antacidum** (például magnézium-, illetve káliumtartalmú gyógyszerek) **szedése esetén** annak bevétele az Eviplera előtt legalább 2 órával, vagy azt követően legalább 4 órával kell történni (lásd 3. pont *Hogyan kell szedni az Eviplera-t?*).
 - **H₂-antagonista szedése esetén** (a gyomorsav túltengés és a gyomorsav nyelőcsőbe történő visszafolyásának kezelésére is szolgáló gyógyszer) annak bevétele az Eviplera előtt legalább 12 órával, vagy azt követően legalább 4 órával kell történni. Az Eviplera szedése alatt a H₂-antagonista csak naponta egyszer vehető be. A H₂-antagonisták nem szedhetők napi kétszeri adagolásban. A másik lehetséges adagolással kapcsolatban kérdezze meg kezelőorvosát (lásd 3. pont *Hogyan kell szedni az Eviplera-t?*).
 - **Metadon**, az ópiátfüggőség kezelésében használatos gyógyszer; szükséges lehet, hogy kezelőorvosa módosítsa a metadon adagját.
 - **Dabigatrán-etexilát**, szívbetegségek kezelésében használatos gyógyszer; kezelőorvosának lehet, hogy figyelemmel kell kísérnie ezen gyógyszer szintjét az Ön vérében.
- **Ha ezen gyógyszerek bármelyikét szedi, tájékoztassa erről kezelőorvosát.** Ne hagyja abba a kezelést anélkül, hogy orvosát értesítené.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

- Az Eviplera szedése alatt **alkalmazzon hatásos fogamzásgátlást.**
- **Ha teherbe esik, vagy terhességet tervez, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát.** A terhes nőknek az Eviplera alkalmazását meg kell beszélniük kezelőorvosukkal. Kezelőorvosa megbeszéli Önnel az Eviplera szedésének lehetséges előnyeit és veszélyeit Önre és gyermekére nézve.
- **Ha terhessége ideje alatt Eviplera szedett,** kezelőorvosa rendszeres vérvizsgálatokat és más diagnosztikai vizsgálatokat végeztethet, hogy figyelemmel követhesse gyermeke fejlődését.

Azoknál a gyermekeknél, akiknek az édesanyja a terhesség ideje alatt NRTI-t szedett, a HIV elleni védelemmel járó előnyök felülmúlták a mellékhatások veszélyét.

Ne szoptasson az Eviplera-kezelés ideje alatt. Ezt azért szükséges betartani, mert ennek a gyógyszernek a hatóanyaga átjut az emberi anyatejbe.

A szoptatás nem javasolt HIV-fertőzött nőknek, mivel a HIV-fertőzés az anyatejen keresztül áterjedhet a csecsemőre.

Ha Ön szoptat vagy szoptatni szeretne, **a lehető leghamarabb beszélje ezt meg ezt kezelőorvosával.**

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

Amennyiben az Eviplera bevétele után fáradtnak, álmosnak érzi magát, vagy szédül, tilos gépjárművet vezetnie és gépekkel munkát végeznie.

Az Eviplera laktózt, sunset yellow alumínium lakkot (E110) és nátriumot tartalmaz

- Ha a kezelőorvosa említette, hogy Ön bizonyos cukrokra érzékeny, a gyógyszer szedése előtt forduljon kezelőorvosához.
- **Tájékoztassa kezelőorvosát, ha allergiás a sunset yellow alumínium lakkra (E110).** Az Eviplera sunset yellow alumínium lakkot (más néven E110) tartalmaz, ami allergiás reakciókat okozhat.
- Tablettánként kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

3. Hogyan kell szedni az Eviplera-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A készítmény szokásos adagja egy tablettá naponta, szájon át. A tablettát étkezés közben kell bevenni. Ez fontos a megfelelő mennyiségű hatóanyag szervezetbe való juttatásához. Egy tápítal önmagában nem felel meg egy étkezésnek.

A tablettát vízzel, egészben nyelje le.

A tablettát ne rágja össze, ne törje össze, illetve ne törje kettőbe – ez befolyásolhatja a gyógyszernek a szervezetben való felszabadulását.

Ha kezelőorvosa úgy dönt, hogy az Eviplera egyik összetevőjének szedését abba kell hagynia vagy az Eviplera adagját meg kell változtatni, a kombinált gyógyszer helyett szedhet emtricitabint, rilpivirint és/vagy tenofovir-dizoproxilt külön, illetve más gyógyszerekkel a HIV-fertőzés kezelésére.

Antacidumok, mint a magnézium-, illetve káliumtartalmú gyógyszerek, **szedése esetén.** Az Eviplera előtt legalább 2 órával, vagy azt követően legalább 4 órával vegye be.

H₂-antagonista mint a famotidin, cimetidin, nizatidin vagy ranitidin **szedése esetén.** Az Eviplera előtt legalább 12 órával, vagy azt követően legalább 4 órával vegye be. Az Eviplera szedése alatt a H₂-antagonista csak naponta egyszer vehető be. A H₂-antagonisták nem szedhetők naponta kétszer. A másik lehetséges adagolással kapcsolatban kérdezze meg kezelőorvosát.

Rifabutinszedése esetén. Előfordulhat, hogy kezelőorvosának kiegészítő adag rilpivirint kell adnia Önnek. A rilpivirin tablettát az Eviplera-val azonos időben vegye be. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Ha az előírtnál több Eviplera-t vett be

Amennyiben véletlenül a javasolt adagnál nagyobb mennyiségű Eviplera-t vett be, akkor fokozott veszélynek van kitéve, hogy mellékhatásokat tapasztal a gyógyszer szedése alatt (lásd4. pont *Lehetséges mellékhatások*).

Azonnal forduljon tanácsért kezelőorvosához, vagy a legközelebbi sürgősségi osztályhoz. Legyen Önnel a gyógyszer tartálya, így könnyen elmagyarázhatja, hogy mit vett be.

Ha elfelejtette bevenni az Eviplera-t

Fontos, hogy ne hagyjon ki egyetlen Eviplera adagot sem.

Ha mégis kihagyott egy adagot:

- Ha ezt az Eviplera szokásos bevételi időpontjához képest **12 órán belül észreveszi**, a lehető leghamarabb be kell vennie a tablettát. A tablettát mindig étkezés közben vegye be. Majd szokásos módon vegye be a következő adagot.
- Ha ezt az Eviplera szokásos bevételi időpontjához képest **12 óra vagy annál több idő múlva veszi észre**, ne vegye be a kihagyott adagot. Várjon, és étkezés közben vegye be a következő adagot a szokásos időben.

Ha az Eviplera bevitelét követő 4 órán belül hány, vegyen be egy másik tablettát étkezés közben.
Ha az Eviplera bevitelét követő 4 óránál később hány, nem szükséges másik tablettát bevennie a következő előírt tablettáig.

Ne hagyja abba az Eviplera szedését

Ne hagyja abba az Eviplera szedését anélkül, hogy megbeszélné ezt kezelőorvosával. Az Eviplera szedésének abbahagyása súlyosan érintheti a későbbi kezelésekre adott válaszát. Az Eviplera bármilyen okból történő abbahagyása esetén az Eviplera tabletták szedésének folytatása előtt beszéljen kezelőorvosával. Kezelőorvosa külön-külön is felírhatja Önnek az Eviplera összetevőit, ha problémái vannak, vagy ha az adagját módosítani kell, előfordulhat.

Ha az Eviplera tartaléka kifogyóban van, szerezzen be újabb tartalékot kezelőorvosától vagy gyógyszerészétől. Ez nagyon fontos, mivel a vírus mennyisége növekedésnek indulhat, ha a gyógyszer szedését akár rövid időre is abbahagyja. Ezután a vírus kezelése nehezebbé válhat.

Amennyiben HIV-fertőzött és hepatitisz B fertőzése van, különösen fontos, hogy ne szakítsa meg az Eviplera-kezelést anélkül, hogy először tájékoztatná kezelőorvosát. Egyes betegek esetében az emtricitabin vagy tenofovir-dizoproxil (az Eviplera három hatóanyagából kettő) kezelés megszakítását követően végzett vérvizsgálatok vagy más tünetek szerint hepatitisz fertőzésük súlyosbodott. Az Eviplera szedésének abbahagyása esetén kezelőorvosa javasolhatja a hepatitisz B kezelés újratekintését. A kezelés befejezése után 4 hónapig szükség lehet további vérvizsgálatokra a májműködés ellenőrzésére. Néhány, előrehaladott májbetegségben vagy májsugorodásban szenvedő beteg esetén nem javasolt a kezelés megszakítása, mert ez a hepatitisz súlyosbodásához vezethet, ami életveszélyes lehet.

→ **Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát** az olyan új vagy szokatlan tünetekről, melyeket a kezelés megszakítása után észlelt, ha ezek a tünetek a hepatitisz B tüneteire emlékeztetnek.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így a ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Lehetséges mellékhatások: azonnal forduljon orvoshoz

- **A tejsavas acidózis** (túlzott mennyiségű tejsav a vérben) egyes HIV-gyógyszerek ritka, de potenciálisan életveszélyes mellékhatása. A tejsavas acidózis gyakrabban fordul elő nőknél – különösen, ha túlsúlyosak, valamint májbetegségben szenvedő személyeknél. A tejsavas acidózis jelei az alábbiak lehetnek:
 - mély, gyors légzés
 - fáradtság vagy álmoság
 - hányinger, hányás
 - gyomorfájdalom

→ **Ha úgy gondolja, hogy tejsavas acidózisa van, azonnal forduljon kezelőorvosához.**

Gyulladásra vagy fertőzésre utaló jelek. Egyes előrehaladott HIV fertőzésben (AIDS-ben) szenvedő betegeknél, akik kórelőzményében opportunista fertőzések (gyenge immunrendszerű személyeknél kialakuló fertőzések) szerepelnek, az előző fertőzésekből származó gyulladás jelei és tünetei a HIV-kezelés elkezdése után hamarosan jelentkezhetnek. Úgy gondolják, hogy ezek a tünetek a szervezet immunválaszának javulása következtében jelentkeznek, ami lehetővé teszi a szervezet számára, hogy felvegye a harcot az előzőleg tünetmentesen már meglevő fertőzésekkel.

Az opportunista fertőzéseken kívül autoimmun betegségek (olyan állapotok, amikor az immunrendszer a szervezet egészséges szöveteit támadja meg) szintén előfordulhatnak a HIV-fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszerek szedésének elkezdését követően. Az autoimmun betegségek hónapokkal a kezelés elkezdését követően is jelentkezhetnek. Ha fertőzésre utaló bármilyen tünetet, vagy egyéb tünetet, pl. izomgyengeséget, a kezekben és a lábakban kezdődő, majd a törzs felé terjedő gyengeséget, szívdobogásérzést, remegést vagy hiperaktivitást észlel, azonnal forduljon kezelőorvosához, hogy a szükséges kezelést elkezdhesse.

→ **Ha gyulladás vagy fertőzés bármilyen tünetét észleli, azonnal forduljon kezelőorvosához.**

Nagyon gyakori mellékhatások

(10 -ből több mint 1 beteget érinthet)

- hasmenés, hányinger, hányás
- alvási nehézségek (*álmatlanság*)
- szédülés, fejfájás
- kiütés
- gyengeségérzés

A laborvizsgálatokban kimutatható még:

- a vér foszfátszintjének csökkenése
- a vér kreatin-kináz szintjének emelkedése, ami izomfájdalmat és gyengeséget okozhat
- a vér koleszterin és/vagy hasnyálmirigy-amiláz szintjének emelkedése
- a vér májenzimszintjeinek emelkedése

→ **Ha bármelyik mellékhatás súlyossá válik, forduljon kezelőorvosához.**

Gyakori mellékhatások

(10 -ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- étvágytalanság
- depresszió és nyomott hangulat
- fáradtság, álmoságérzet
- álmoság
- fájdalom, hasi fájdalom vagy rossz közérzet, puffadásérzés, szájszárazság
- különös álmok, alvászavarok
- emésztési problémák miatt étkezés után jelentkező rossz közérzet, bélgázképződés

- kiütések (többek között vörös foltok, vagy gennyes pörsenések, esetenként hólyagos, vagy duzzanattal járó kiütések), amelyek allergiás reakcióra utalhatnak, viszketés, bőrszínváltozások, közöttük sötétebb bőrfoltok kialakulása
- más allergiás reakciók, mint például zihálás, duzzanat vagy kábultság
- csonttömeg-vesztés

Laborvizsgálatokban kimutatható még:

- alacsony fehérvérsejtszám (a csökkent fehérvérsejtszám hajlamosabbá teheti Önt a fertőzésekre)
- alacsony vérlemezkeszám (a véralvadásban szerepet játszó vérsejttípus)
- csökkent hemoglobinszintet a vérben (alacsony vörösvértestszám)
- emelkedett zsírsav- (*trigliceridek*), bilirubin- vagy cukorszint a vérben
- hasnyálmirigy-problémák

→ **Ha bármelyik mellékhatás súlyossá válik, forduljon kezelőorvosához.**

Nem gyakori mellékhatások

(100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet)

- vérszegénység (alacsony vörösvértest-szám)
- hasnyálmirigygyulladás okozta hasi fájdalom
- az izomszövet szétesése, izomfájdalom vagy izomgyengeség
- az arc, az ajak, a nyelv vagy a torok megduzzadása
- gyulladásra vagy fertőzésre utaló jelek vagy tünetek
- súlyos bőrreakciók, többek között lázzal, duzzanattal vagy májproblémákkal kísért bőrkiütés
- a vesecsatornácskák sejtjeinek károsodása

Laborvizsgálatokban kimutatható még:

- a vér káliumszintjének csökkenése
- a vér kreatininszintjének emelkedése
- a vizelet megváltozása

→ **Ha bármelyik mellékhatás súlyossá válik, forduljon kezelőorvosához.**

Ritka mellékhatások

(1000-ból legfeljebb 1 beteget érinthet)

- tejsavas acidózis (lásd *Lehetséges mellékhatások: azonnal forduljon orvoshoz*)
- hátfájás, amit veseprobléma, például veseelégtelenség okoz. Kezelőorvosa vérvizsgálatot is végezhet az Ön veseműködésének ellenőrzése céljából.
- zsírmáj
- sárga bőr és szemek, viszketés, a máj gyulladása okozta hasi fájdalom
- vesegyulladás, fokozott vizeletürítés és szomjúság
- csontlágylás (melyet csontfájdalom kísér, és néha csonttöréshez vezet)

Az izomszövet szétesését, a csontlágylást (melyet csontfájdalom kísér, és néha csonttöréshez vezet), az izomfájdalmat, az izomgyengeséget, valamint a vér kálium- és foszfátszintjének csökkenését a vesecsatornácskák sejtjeinek károsodása okozhatja.

→ **Ha bármelyik mellékhatás súlyossá válik, forduljon kezelőorvosához.**

A HIV-fertőzés kezelése során felmerülő egyéb mellékhatások

Az alábbi mellékhatások gyakorisága nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

- **Csontproblémák.** Kombinált antiretrovirális gyógyszerekkel (mint az Eviplera) kezelt egyes betegeknél egy oszteonekrózisnak nevezett csontbetegség alakulhat ki (a csontszövet elhalása, amit a csont vérellátásának megszűnése okoz). A betegség kialakulásának lehetséges kockázati tényezői az alábbiak: az ilyen típusú gyógyszerek hosszú távú szedése, kortikoszteroidok

szedése, alkoholfogyasztás, nagyon legyengült immunrendszer, valamint a túlsúly. Az oszteonekrózis jelei az alábbiak:

- ízületi merevség
- fájdalom (különösen a csípő, térd és váll területén)
- mozgási nehézségek

→ Ha ezen tünetek bármelyikét észleli, forduljon kezelőorvosához.

A HIV-kezelés során testtömeg-növekedés, valamint a vérben a lipidek és a cukor szintjének emelkedése fordulhat elő. Ez részben a helyreállt egészségi állapotnak és életmódnak, a vérlipidszint esetében pedig időnként maguknak a HIV-fertőzés kezelésére alkalmazott gyógyszereknek tulajdonítható. Kezelőorvosa vizsgálatokat fog elrendelni ezen változások nyomonkövetése céljából.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az **V. függelékben található elérhetőségek** valamelyikén keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Eviplera-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A üvegen és a dobozon feltüntetett lejárati idő {EXP} után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. A tartályt tartsa jól lezárva.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Eviplera?

- **A készítmény hatóanyagai** az *emtricitabin*, a *rilpivirin* és a *tenofovir-dizoproxil*.
Filmtablettaként 200 mg emtricitabint, 25 mg rilpivirint (hidroklorid formájában) és 245 mg tenofovir-dizoproxilt (fumarát formájában) tartalmaz.
- **Egyéb összetevők:**
Tablettamag:
mikrokristályos cellulóz, laktóz-monohidrát, povidone, hidegen duzzadó kukoricakeményítő, poliszorbát 20, kroszkarmellóz-nátrium és magnézium-sztearát.

Filmbevonat:
hipromellóz, indigókármin alumínium lakk, laktóz-monohidrát, polietilén-glikol, vörös vasoxid, sunset yellow alumínium lakk (E110), titán-dioxid és triacetin.

Milyen az Eviplera külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Eviplera filmtabletta lilás-rózsaszínű, kapszula alakú tablettá, amelynek egyik oldalán a „GSI” felirat szerepel, a másik oldala sima. Az Eviplera filmtabletta 30 db tablettát tartalmazó tartályban és 3 tartályt (egyenként 30 tablettával) tartalmazó csomagban kapható. Minden tartály nedvességmegkötő

szilikagél betétet tartalmaz, amit a tableta védelme érdekében a tartályban kell hagyni. A nedvességmegkötő szilikagél különálló tasakban vagy dobozkában van, lenyelni nem szabad.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írország

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

IV. MELLÉKLET

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK ÉS A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY(EK) FELTÉTELEIT ÉRINTŐ MÓDOSÍTÁSOK INDOKLÁSA

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a farmakovigilancia-kockázatértékelési bizottságnak (PRAC) az emtricitabinra / rilpivirinre / tenofovir-dizoproxilra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel/jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

Tekintettel a csontsűrűség-csökkenésre vonatkozó, klinikai vizsgálatokból, szakirodalomból és spontán jelentésekből rendelkezésre álló adatokra és tekintettel a valószínűsíthető hatásmechanizmusra, a PRAC úgy ítéli meg, hogy az ok-okozati összefüggés az emtricitabin / rilpivirin / tenofovir-dizoproxil és a csontsűrűség csökkenése között legalább észszerű lehetőség. Továbbá a PRAC úgy ítéli meg, hogy a csontra gyakorolt hatásokra vonatkozó jelenlegi figyelmeztetéseket és óvintézkedéseket tovább kell hangsúlyozni. A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy az emtricitabint / rilpivirint / tenofovir-dizoproxilt tartalmazó készítmények kísérőiratait ennek megfelelően módosítani kell.

A PRAC ajánlásának áttekintése után a CHMP egyetért a PRAC általános következtetéseivel és az ajánlás indoklásával.

A forgalombahozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

Az emtricitabinra / rilpivirinre / tenofovir-dizoproxilra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CHMP-nek az a véleménye, hogy az emtricitabin / rilpivirin / tenofovir-dizoproxil hatóanyagokat tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CHMP a forgalombahozatali engedély(ek) feltételeinek a módosítását javasolja.