

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Eviplera 200 mg/25 mg/245 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 200 mg emtricitabin, 25 mg rilpivirin (som hydroklorid) og 245 mg tenofovirdisoproksil (som fumarat).

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 277 mg laktosemonohydrat og 4 mikrogram paraoransje aluminiumlakk (E110).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Lillaaktig-rosa, kapselformet, filmdrasjert tablett med målene 19 mm x 8,5 mm, på den ene siden gravert med merket "GSI" og glatt på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Eviplera er indisert til behandling av voksne infisert med humant immunsviktvirus-type 1 (hiv-1) uten kjente mutasjoner assosiert med resistens overfor klassen av ikke-nukleoside revers transkriptasehemmere (NNRTI), tenofovir eller emtricitabin, og med en viral belastning $\leq 100\,000$ hiv-1 RNA kopier/ml (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

Genotypisk resistenstesting og/eller historiske resistensdata skal veilede bruken av Eviplera (se pkt. 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Eviplera bør iverksettes av lege med erfaring fra behandling av hiv-infeksjon.

Dosering

Voksne

Anbefalt dose av Eviplera er én tablett tatt oralt én gang per dag. Eviplera **må tas med mat** (se pkt. 5.2).

Der seponering av behandling med et av virkestoffene i Eviplera er indisert, eller der dosejustering er nødvendig, er separate preparater med emtricitabin, rilpivirinhydroklorid og tenofovirdisoproksil tilgjengelige. Se også preparatomtalen for disse legemidlene.

Dersom en pasient glemmer en dose med Eviplera og det er mindre enn 12 timer etter tidspunktet den normalt tas, skal pasienten ta Eviplera med mat så snart som mulig og fortsette med den normale doseringsplanen. Dersom en pasient glemmer en dose med Eviplera og det har gått mer enn 12 timer, skal pasienten ikke ta den glemte dosen og bare fortsette med den vanlige doseringsplanen.

Dersom en pasient kaster opp innen 4 timer etter at Eviplera er tatt, skal en ny tablett Eviplera tas med mat. Dersom en pasient kaster opp mer enn 4 timer etter at Eviplera er tatt er det ikke nødvendig å ta en ny dose Eviplera før neste planlagte dose.

Dosejustering

Dersom Eviplera administreres sammen med rifabutin, er det anbefalt å ta én ekstra 25 mg tablett med rilpivirin per dag sammen med Eviplera, så lenge rifabutin administreres samtidig (se pkt. 4.5).

Spesielle populasjoner

Eldre

Eviplera har ikke vært studert hos pasienter eldre enn 65 år. Eviplera skal administreres med forsiktighet til eldre pasienter (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Behandling med Eviplera førte til en tidlig svak økning i gjennomsnittlige kreatininnivåer som forble stabile over tid og anses ikke som klinisk relevant (se pkt. 4.8).

Begrensede data fra kliniske studier støtter dosering én gang per dag med Eviplera hos pasienter med mildt nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance (CrCl) 50–80 ml/min). Sikkerhetsdata for langtidsbehandling med komponentene emtricitabin og tenofoviridisoproksil i Eviplera har imidlertid ikke blitt evaluert hos pasienter med mildt nedsatt nyrefunksjon. Derfor skal Eviplera kun brukes hos pasienter med mildt nedsatt nyrefunksjon dersom de potensielle fordelene ved behandlingen anses å oppveie for de potensielle risikoene (se pkt. 4.4 og 5.2).

Eviplera er ikke anbefalt til pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CrCl < 50 ml/min). Pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon trenger en justering av doseringsintervallet for emtricitabin og tenofoviridisoproksil som ikke kan oppnås med kombinasjonstabletten (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Det er begrenset informasjon vedrørende bruk av Eviplera hos pasienter med mildt eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-Turcotte (CPT)-skår A eller B). Det er ikke nødvendig med en dosejustering av Eviplera hos pasienter med mildt eller moderat nedsatt leverfunksjon. Eviplera skal brukes med forsiktighet hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon. Eviplera har ikke vært studert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (CPT-skår C). Derfor er Eviplera ikke anbefalt til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

Dersom behandlingen med Eviplera seponeres hos pasienter som samtidig er infisert med hiv og hepatitt B-virus (HBV), må disse pasientene overvåkes nøye vedrørende tegn på forverring av hepatitt (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Eviplera hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Graviditet

Lavere eksponering for rilpivirin (et av virkestoffene i Eviplera) ble observert under graviditet. Viral belastning bør derfor overvåkes nøye. Alternativt kan det vurderes å bytte til et annet antiretroviralt regime (se pkt. 4.4, 4.6, 5.1 og 5.2).

Administrasjonsmåte

Eviplera må tas oralt én gang per dag, samtidig med mat (se pkt. 5.2). Det anbefales at Eviplera svelges hel med vann. Den filmdrasjerte tablett skal ikke tygges, knuses eller deles, da det kan påvirke absorpsjonen av Eviplera.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Eviplera må ikke administreres samtidig med følgende legemidler, da signifikant reduksjon i plasmakonsentrasjonen av rilpivirin kan forekomme (pga. induksjon av enzymet cytokrom P450 [CYP]3A eller økning i gastrisk pH), som kan føre til tap av terapeutisk effekt av Eviplera:

- de antiepiletiske midlene karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital, fenytoin
- de antimykobakterielle midlene rifampicin, rifapentin
- protonpumpehemmere, som omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol
- det systemiske glukokortikoidet deksametason, bortsett fra som enkeltdosebehandling
- johannesurt (*Hypericum perforatum*)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Virologisk svikt og utvikling av resistens

Eviplera har ikke blitt evaluert hos pasienter med tidligere virologisk svikt overfor andre antiretrovirale behandlinger. Det er ikke tilstrekkelige data til å forsvare bruk hos pasienter med tidligere NNRTI-svikt. Resistenstesting og/eller historiske resistensdata skal veilede bruken av Eviplera (se pkt. 5.1).

I den samlede effektanalysen fra de to kliniske fase III-studiene (C209 [ECHO] og C215 [THRIVE]) gjennom 96 uker, hadde pasienter behandlet med emtricitabin/tenofoviridisoprosil + rilpivirin med en baseline viral belastning > 100 000 hiv-1 RNA kopier/ml, en større risiko for virologisk svikt (17,6 % med rilpivirin mot 7,6 % med efavirenz) sammenlignet med pasienter med en baseline viral belastning ≤ 100 000 hiv-1 RNA kopier/ml (5,9 % med rilpivirin mot 2,4 % med efavirenz). Graden av virologisk svikt hos pasienter behandlet med emtricitabin/tenofoviridisoprosil + rilpivirin ved uke 48 og uke 96, var henholdsvis 9,5 % og 11,5 %, og 4,2 % og 5,1 % i gruppen behandlet med emtricitabin/tenofoviridisoprosil + efavirenz. Forskjellen i graden av ny virologisk svikt i analysen fra uke 48 til uke 96 mellom rilpivirin- og efavirenzgruppene var ikke statistisk signifikant. Pasienter med en baseline viral belastning > 100 000 hiv-1 RNA kopier/ml som opplevde virologisk svikt, viste en høyere rate av behandlingsfremkalt resistens overfor NNRTI-klassen. Flere pasienter med virologisk svikt på rilpivirin enn de med virologisk svikt på efavirenz, utviklet lamivudin/emtricitabin-assosiert resistens (se pkt. 5.1).

Kardiovaskulær

Ved supra-terapeutiske doser (75 mg og 300 mg én gang daglig), har rilpivirin vært assosiert med forlengelse av QTc-intervallet i elektrokardiogrammet (EKG) (se pkt. 4.5 og 5.1). Rilpivirin ved den anbefalte dosen på 25 mg én gang daglig er ikke assosiert med en klinisk relevant effekt på QTc. Eviplera skal brukes med forsiktighet ved samtidig administrasjon med legemidler med en kjent risiko for Torsade de Pointes.

Samtidig administrasjon av andre legemidler

Eviplera skal ikke administreres samtidig med andre legemidler som inneholder emtricitabin, tenofoviridisoprosil, tenofoviralfenamid eller andre cytidinaloger, som lamivudin (se pkt. 4.5). Eviplera skal ikke administreres samtidig med rilpivirinhydroklorid med mindre det er nødvendig for dosejustering med rifabutin (se pkt. 4.2 og 4.5). Eviplera må ikke administreres samtidig med adefovirdipivoksil (se pkt. 4.5).

Samtidig administrasjon av Eviplera og didanosin er ikke anbefalt (se pkt. 4.5).

Nedsatt nyrefunksjon

Eviplera er ikke anbefalt for pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CrCl < 50 ml/min). Pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon trenger en justering av doseringsintervallet av emtricitabin og tenofovirdisoprosil som ikke kan oppnås med kombinasjonstabletten (se pkt. 4.2 og 5.2). Bruk av Eviplera bør unngås ved samtidig eller nylig bruk av nyretoksiske legemidler (se pkt. 4.5). Dersom samtidig bruk av Eviplera og nyretoksiske midler ikke kan unngås, må nyrefunksjonen overvåkes ukentlig (se pkt. 4.5 og 4.8).

Tilfeller av akutt nyresvikt etter start av en høy dose eller flere ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) har blitt rapportert hos pasienter behandlet med tenofovirdisoprosil og med risikofaktorer for nyredysfunksjon. Dersom Eviplera administreres samtidig med et NSAID, bør nyrefunksjonen overvåkes tilstrekkelig.

Nyresvikt, nedsatt nyrefunksjon, forhøyet kreatinin, hypofosfatemi og proksimal tubulopati (inkludert Fanconis syndrom) har vært rapportert etter bruk av tenofovirdisoprosil i klinisk praksis (se pkt. 4.8).

Det anbefales at CrCl beregnes hos alle pasienter før behandling med Eviplera igangsettes, og at nyrefunksjon (CrCl og serumfosfat) også kontrolleres etter to til fire ukers behandling, etter tre måneders behandling og deretter hver tredje til sjette måned hos pasienter uten risikofaktorer som gjelder nyrefunksjon. Hos pasienter med risiko for nedsatt nyrefunksjon er det nødvendig å kontrollere nyrefunksjonen oftere.

Hvis serumfosfatnivået er < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) eller CrCl synker til < 50 ml/min hos en pasient som får Eviplera, bør det foretas en ny kontroll av nyrefunksjonen innen en uke, herunder målinger av glukose- og kaliumkonsentrasjonen i blodet og konsentrasjonen av glukose i urinen (se pkt. 4.8, proksimal tubulopati). Da Eviplera er et kombinasjonsprodukt og doseringsintervallet for de individuelle komponentene ikke kan endres, må behandling med Eviplera avbrytes hos pasienter med bekreftet nedsatt CrCl til < 50 ml/min eller nedsatt serumfosfat til < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). Avbryting av behandling med Eviplera bør også vurderes i tilfeller med progressiv nedsettelse av nyrefunksjonen dersom ingen annen årsak kan identifiseres. Når seponering av behandling med et av virkestoffene i Eviplera er indisert, eller når det er nødvendighet med endring av dosen, er separate preparater med emtricitabin, rilpivirinhydroklorid og tenofovirdisoprosil tilgjengelige.

Beineffekter

En understudie med DXA (*dual-energy X ray absorptiometry*) for begge fase III-studiene (C209 og C215) undersøkte effekten av rilpivirin sammenlignet med kontroll, generelt og basert på bakgrunnsregime på endringer i beinmineraltettheten (BMD) og beinmineralinnholdet (BMC) i hele kroppen ved uke 48 og uke 96. DXA-understudiene viste at små, men statistisk signifikante reduksjoner fra baseline i BMD og BMC i hele kroppen var de samme for rilpivirin og kontroll ved uke 48 og uke 96. Det var ingen forskjell i endringen fra baseline i BMD eller BMC i hele kroppen for rilpivirin sammenlignet med kontrollen, i den samlede populasjonen eller hos de pasientene som ble behandlet med et bakgrunnsregime inneholdende tenofovirdisoprosil.

Beinmisdannelser som osteomalasi, som kan manifestere seg som vedvarende eller forverrede beinsmerter og i sjeldne tilfeller bidra til beinbrudd, kan være forbundet med tenofovirdisoprosil-indusert proksimal renal tubulopati (se pkt. 4.8).

Redusert BMD er observert med tenofovirdisoprosil i randomiserte kontrollerte kliniske studier som varte i opptil 144 uker hos hiv- eller HBV-infiserte pasienter. Disse reduksjonene i BMD ble generelt bedre etter seponering av behandlingen.

I andre studier (prospektive studier og tverrsnittstudier) ble de mest uttalte reduksjonene i BMD sett hos pasienter som ble behandlet med tenofovirdisoprosil som del av et regime som inneholdt en forsterket proteasehemmer (PI). I lys av beinmisdannelsene forbundet med tenofovirdisoprosil og begrensningene i langsiktige data vedrørende hvilken påvirkning tenofovirdisoprosil har på

beinhelsen og risiko for frakturer, bør alternative behandlingsregimer vurderes for pasienter med osteoporose eller med en historikk med benfrakturer.

Hvis beinmisdannelser mistenkes eller oppdages, bør en egnet undersøkelse gjennomføres.

Pasienter som samtidig er infisert med hiv eller hepatitt B- eller C-virus

Pasienter med kronisk hepatitt B- eller hepatitt C-infeksjon som samtidig behandles med antiretrovirale legemidler, har økt risiko for å oppleve alvorlige og potensielt dødelige, hepatiske bivirkninger.

Legene må følge gjeldende retningslinjer for behandling av hiv for optimal behandling av hiv-infeksjon hos pasienter som samtidig er infisert med HBV.

Ved samtidig antiviral behandling for hepatitt B eller C, se også relevant preparatomtale for disse legemidlene.

Sikkerheten og effekten til Eviplera er ikke påvist ved behandling av kronisk HBV-infeksjon. Emtricitabin og tenofovir har individuelt og i kombinasjon vist aktivitet mot HBV i farmakodynamiske studier (se pkt. 5.1).

Seponering av behandling med Eviplera hos pasienter som er infisert med både hiv og HBV kan være assosiert med alvorlig akutt forverring av hepatitt. Pasienter som er infisert med både hiv og HBV og som slutter å bruke Eviplera, må overvåkes nøye med både klinisk oppfølging og laboratorieoppfølging i minst flere måneder etter at behandlingen med Eviplera er avsluttet. Dersom dette er relevant, kan det være berettiget å gjenoppta behandlingen av hepatitt B. Hos pasienter med fremskredet leversykdom eller cirrhose anbefales det ikke å seponere behandlingen, ettersom forverring av hepatitt etter seponert behandling kan føre til hepatisk dekompensasjon.

Leversykdommer

Sikkerheten og effekten til Eviplera er ikke påvist hos pasienter med signifikante underliggende leversykdommer. Farmakokinetikken til emtricitabin er ikke studert hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Emtricitabin metaboliseres ikke signifikant av leverenzymene. Effekten av nedsatt leverfunksjon vil derfor være begrenset. Det trengs ingen doseringsjustering av rilpivirinhydroklorid hos pasienter med mildt eller moderat nedsatt leverfunksjon (CPT-skår A eller B). Rilpivirinhydroklorid er ikke studert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (CPT-skår C). Farmakokinetikken til tenofovir er studert hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, og det er ikke nødvendig med en dosejustering hos disse pasientene.

Det er lite trolig at en dosejustering er nødvendig for Eviplera hos pasienter med mildt eller moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 5.2). Eviplera skal brukes med forsiktighet hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (CPT-skår B) og er ikke anbefalt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (CPT-skår C).

Hos pasienter som tidligere har hatt leverdysfunksjon, inkl. kronisk aktiv hepatitt, er det en økt frekvens av leverfunksjonsforstyrrelser under antiretroviral kombinasjonsterapi (CART), og disse bør overvåkes i samsvar med vanlig praksis. Hvis det viser seg at leversykdommen forverres hos slike pasienter, må man vurdere å avbryte eller avslutte behandlingen.

Alvorlige hudreaksjoner

Tilfeller av alvorlige hudreaksjoner med systemiske symptomer har blitt rapportert under erfaring med Eviplera etter markedsføring, inkludert, men ikke begrenset til utslett ledsaget av feber, blemmer, konjunktivitt, angioødem, forhøyede leverfunksjonstester og/eller eosinofili. Disse symptomene ble løst etter at Eviplera ble seponert. Så fort det observeres alvorlige hud- og/eller slimhinnereaksjoner må Eviplera seponeres og aktuell behandling skal startes.

Vekt og metabolske parametre

Vektøkning og en økning i lipid- og glukosenivåene i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Slike endringer kan være forbundet med både kontroll av sykdommen og livsstil. For lipider er det i noen tilfeller bevis for at det er en effekt av behandlingen, mens for vektøkning er det ingen sterke bevis som relaterer dette til noen spesiell behandling. For monitorering av lipidnivåer og glukose i blodet, vises det til etablerte retningslinjer for hiv-behandling. Lipidforstyrrelser skal behandles slik det anses klinisk hensiktsmessig.

Mitokondriell dysfunksjon etter eksponering *in utero*

Nukleos(t)idanaloger kan påvirke mitokondriefunksjonen i varierende grad, noe som er mest tydelig med stavudin, didanosin og zidovudin. Det er rapportert mitokondriell dysfunksjon hos hiv-negative spedbarn eksponert *in utero* og/eller postnatalt for nukleosidanaloger. Disse behandles hovedsakelig med regimer som inneholder zidovudin. De viktigste bivirkningene som er rapportert, er hematologiske forstyrrelser (anemi, nøytropeni) og metabolske forstyrrelser (hyperlaktatemi, hyperlipasemi). Disse bivirkningene har ofte vært forbigående. I sjeldne tilfeller har senere forekommende nevrologiske forstyrrelser blitt rapportert (hypertoni, kramper, unormal atferd). Om slike nevrologiske forstyrrelser er forbigående eller permanente er for tiden ukjent. Disse funnene skal vurderes for alle barn eksponert for nukleos(t)idanaloger *in utero*, som presenterer alvorlige kliniske funn med ukjent etiologi, spesielt nevrologiske funn. Disse funnene påvirker ikke gjeldende nasjonale retningslinjer for bruk av antiretroviral behandling av gravide kvinner for å forhindre vertikal overføring av hiv.

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av CART, kan en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske patogener oppstå og medføre alvorlige kliniske tilstander, eller forverrelse av symptomer. Slike reaksjoner har særlig vært sett i løpet av de første ukene eller månedene etter oppstart av CART. Relevante eksempler er cytomegalovirus retinitt, generaliserte og/eller fokale mykobakterieinfeksjoner og *Pneumocystis jirovecii* pneumonier. Ethvert symptom på inflammasjon bør utredes og om nødvendig bør behandling startes.

Autoimmune sykdommer (som Graves sykdom og autoimmun hepatitt) har også vært rapportert i forbindelse med immun reaktivering. Tidspunktet for når disse hendelsene inntreffer er imidlertid mer variabelt, og slike reaksjoner kan oppstå flere måneder etter behandlingsstart.

Osteonekrose

Selv om det anses å være flere etiologiske faktorer (inkludert kortikosteroidbruk, alkoholbruk, alvorlig immunsuppresjon, høyere kroppsmasseindeks (BMI)), er osteonekrose rapportert i særlig grad hos pasienter med fremskreden hiv-sykdom og/eller langtidseksponering overfor CART. Pasienter bør rådes til å kontakte lege hvis de opplever leddverk og smerte, leddstivhet eller bevegelsesproblemer.

Eldre

Eviplera er ikke studert hos pasienter over 65 år. Eldre pasienter har større sannsynlighet for å ha nedsatt nyrefunksjon, og det bør derfor utvises forsiktighet ved behandling av eldre pasienter med Eviplera (se pkt. 4.2 og 5.2).

Graviditet

Lavere eksponering for rilpivirin ble observert når rilpivirin 25 mg én gang daglig ble tatt under graviditet. I fase III-studiene (C209 og C215), har lavere eksponering for rilpivirin, tilsvarende det som observeres under graviditet, blitt assosiert med økt risiko for virologisk svikt. Derfor bør viral

belastning overvåkes nøye (se pkt. 4.6, 5.1 og 5.2). Alternativt kan det vurderes å bytte til et annet antiretroviralt regime.

Hjelpestoffer

Eviplera inneholder laktosemonohydrat. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Eviplera inneholder fargestoffet paraoransje aluminiumlakk (E110), som kan forårsake allergiske reaksjoner.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Da Eviplera inneholder emtricitabin, rilpivirinhydroklorid og tenofovirdisoproksil, kan enhver interaksjon som er identifisert for disse virkestoffene individuelt forekomme med Eviplera. Interaksjonsstudier med disse virkestoffene har kun blitt utført hos voksne.

Rilpivirin metaboliseres primært av CYP3A. Legemidler som induserer eller hemmer CYP3A, kan derfor påvirke clearance av rilpivirin (se pkt. 5.2).

Samtidig bruk er kontraindisert

Det har vært observert at samtidig administrasjon av Eviplera og legemidler som induserer CYP3A reduserer plasmakonsentrasjonen av rilpivirin, noe som potensielt kan føre til tap av den terapeutiske effekten av Eviplera (se pkt. 4.3).

Det har vært observert at samtidig administrasjon av Eviplera med protonpumpehemmere reduserer plasmakonsentrasjonen av rilpivirin (på grunn av økt gastrisk pH-verdi), noe som potensielt kan føre til tap av den terapeutiske effekten av Eviplera (se pkt. 4.3).

Samtidig bruk med andre legemidler som er kontraindisert

Eviplera skal ikke administreres samtidig med andre legemidler som inneholder emtricitabin, tenofovirdisoproksil eller tenofoviralafenamid. Eviplera skal ikke administreres samtidig med rilpivirinhydroklorid med mindre det er nødvendig for dosejustering med rifabutin (se pkt. 4.2).

På grunn av likheten med emtricitabin skal ikke Eviplera administreres samtidig med andre cytidinanaloger, som f.eks. lamivudin (se pkt. 4.4). Eviplera må ikke administreres samtidig med adefovirdipivoksil.

Didanosin

Samtidig administrasjon av Eviplera og didanosin er ikke anbefalt (se pkt. 4.4 og tabell 1).

Legemidler som elimineres via nyrene

Ettersom emtricitabin og tenofovir primært elimineres i nyrene, kan samtidig administrasjon av Eviplera og legemidler som reduserer nyrefunksjonen eller konkurrerer om aktiv tubulær sekresjon (for eksempel cidofovir), øke serumkonsentrasjonen av emtricitabin, tenofovir og/eller legemidlene som administreres samtidig.

Bruk av Eviplera skal unngås ved samtidig eller nylig bruk av nyretoksiske legemidler. Noen eksempler kan være, men er ikke begrenset til, aminoglykosider, amfotericin B, foscarnet, ganciklovir, pentamidin, vankomycin, cidofovir eller interleukin-2 (også kalt aldesleukin).

Andre NNRTI-er

Det er ikke anbefalt å administrere Eviplera samtidig med andre NNRTI-er.

Samtidig bruk hvor forsiktighet anbefales

Cytokrom P450-enzymhemmere

Det har vært observert at samtidig administrasjon av Eviplera med legemidler som hemmer CYP3A-enzymaktiviteten øker plasmakonsentrasjonen av rilpivirin.

QT-forlengende legemidler

Eviplera skal administreres med forsiktighet ved samtidig administrasjon med legemidler med en kjent risiko for Torsade de Pointes. Det er begrenset informasjon tilgjengelig om potensialet for en farmakodynamisk interaksjon mellom rilpivirin og legemidler som forlenger QTc-intervallet på elektrokardiogrammet. I en studie av friske forsøkspersoner har supratherapeutiske doser av rilpivirin (75 mg én gang daglig og 300 mg én gang daglig) blitt påvist å forlenge QTc-intervallet på EKG (se pkt. 5.1).

P-glykoproteinsubstrater

Rilpivirin hemmer P-glykoprotein (P-gp) *in vitro* (IC_{50} er 9,2 mikrom). En klinisk studie viste at rilpivirin ikke hadde signifikant innvirkning på farmakokinetikken til digoksin. Det kan imidlertid ikke utelukkes at rilpivirin kan øke eksponeringen for andre legemidler som transporteres av P-gp, som er mer sensitive for hemming av intestinalt P-gp (for eksempel dabigatraneteksilat).

Rilpivirin er en *in vitro* hemmer av MATE-2K-transportøren med en IC_{50} på $< 2,7$ nM. Den kliniske betydningen av disse funnene er for tiden ukjent.

Andre interaksjoner

Interaksjoner mellom Eviplera eller dets enkelte komponent(er) og legemidler gitt samtidig er inkludert i tabell 1 nedenfor (økning er vist ved "↑", reduksjon ved "↓", ingen endring ved "↔").

Tabell 1: Interaksjoner mellom Eviplera eller dets enkelte komponent(er) og andre legemidler

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekter på nivået av legemidler Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min}	Anbefaling ved samtidig administrering med Eviplera
ANTI-INFEKTIVA		
Antiretrovirale midler		
Nukleosid- eller nukleotid-reverstranskriptasehemmere (NRTI-er/N[t]RTI-er)		
Didanosin/emtricitabin	Interaksjon er ikke undersøkt.	Samtidig administrasjon av Eviplera og didanosin anbefales ikke (se pkt. 4.4). Økt systemisk eksponering for didanosin kan øke antall didanosinrelaterte bivirkninger. Det er rapportert om sjeldne tilfeller av pankreatitt og laktacidose, noen ganger dødelig. Samtidig administrasjon av tenofoviridisoprosil og didanosin i en dose på 400 mg daglig har vært assosiert med en betydelig reduksjon i CD4+-celleantallet, muligens på grunn av en intracellulær interaksjon som øker fosforylert (dvs. aktivt) didanosin. En lavere dose på 250 mg didanosin administrert samtidig med tenofoviridisoprosil har vært assosiert med rapporter om høy forekomst av virologisk svikt innen flere testede kombinasjoner for behandling av hiv-1 infeksjon.
Didanosin (400 mg én gang daglig)/ rilpivirin ¹	Didanosin: AUC: ↑ 12 % C _{min} : IR C _{max} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
Didanosin/tenofoviridisoprosil	Samtidig administrasjon av tenofoviridisoprosil og didanosin fører til en 40–60 % økning i systemisk eksponering for didanosin.	

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekter på nivået av legemidler Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min}	Anbefaling ved samtidig administrering med Eviplera
Proteasehemmere (PI) – forsterket med samtidig administrasjon av lav-dose ritonavir		
Atazanavir/ritonavir/emtricitabin	Interaksjonen er ikke undersøkt.	Samtidig bruk av Eviplera med ritonavir-forsterket PI forårsaker en økning i plasmakonsentrasjonene av rilpivirin (hemming av CYP3A-enzymet). Ingen dosejustering er nødvendig.
Atazanavir/ritonavir/rilpivirin	Interaksjonen er ikke undersøkt.	
Atazanavir (300 mg én gang daglig)/ritonavir (100 mg én gang daglig)/tenofovirdisoproksil (245 mg én gang daglig)	Atazanavir: AUC: ↓ 25 % C _{max} : ↓ 28 % C _{min} : ↓ 26 % Tenofovir: AUC: ↑ 37 % C _{max} : ↑ 34 % C _{min} : ↑ 29 %	
Darunavir/ritonavir/emtricitabin	Interaksjonen er ikke undersøkt.	
Darunavir (800 mg én gang daglig)/ritonavir (100 mg én gang daglig)/rilpivirin ¹	Darunavir: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 11 % C _{max} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↑ 130 % C _{min} : ↑ 178 % C _{max} : ↑ 79 %	
Darunavir (300 mg én gang daglig)/ritonavir (100 mg én gang daglig)/tenofovirdisoproksil (245 mg én gang daglig)	Darunavir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 22 % C _{min} : ↑ 37 %	
Lopinavir/ritonavir/emtricitabin	Interaksjonen er ikke undersøkt.	
Lopinavir (400 mg to ganger daglig)/ritonavir (100 mg to ganger daglig)/rilpivirin ¹ (myk kapsel)	Lopinavir: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 11 % C _{max} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↑ 52 % C _{min} : ↑ 74 % C _{max} : ↑ 29 %	
Lopinavir (400 mg to ganger daglig)/ritonavir (100 mg to ganger daglig)/tenofovirdisoproksil (245 mg én gang daglig)	Lopinavir/Ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 32 % C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51 %	

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekter på nivået av legemidler Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min}	Anbefaling ved samtidig administrering med Eviplera
CCR5-antagonister		
Maraviroc/emtricitabin	Interaksjonen er ikke undersøkt.	Ingen klinisk relevant legemiddelinteraksjon er forventet.
Maraviroc/rilpivirin	Interaksjonen er ikke undersøkt.	
Maraviroc (300 mg to ganger daglig)/ tenofovirdisoproksil (245 mg én gang daglig)	AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovirkonsentrasjoner er ikke målt, ingen effekt er forventet	Ingen dosejustering er nødvendig.
Integrasehemmere		
Raltegravir/emtricitabin	Interaksjonen er ikke undersøkt.	Ingen klinisk relevant legemiddelinteraksjon er forventet. Ingen dosejustering er nødvendig.
Raltegravir/rilpivirin	Raltegravir: AUC: ↑ 9 % C _{min} : ↑ 27 % C _{max} : ↑ 10 % Rilpivirin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
Raltegravir (400 mg to ganger daglig)/tenofovirdisoproksil	Raltegravir: AUC: ↑ 49 % C _{12h} : ↑ 3 % C _{max} : ↑ 64 % (interaksjonsmekanisme er ukjent) Tenofovir: AUC: ↓ 10 % C _{12h} : ↓ 13 % C _{max} : ↓ 23 %	

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekter på nivået av legemidler Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min}	Anbefaling ved samtidig administrering med Eviplera
Andre antivirale midler		
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg én gang daglig)/emtricitabin/ rilpivirin/tenofoviridisoprosil (200 mg/25 mg/245 mg én gang daglig)	Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007⁴: 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 %	Ingen dosejustering er anbefalt. Økt eksponering for tenofovir kan potencere bivirkninger forbundet med tenofoviridisoprosil, inkludert nyresykdommer. Nyrefunksjonen bør overvåkes nøye (se pkt. 4.4).
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg én gang daglig)/emtricitabin/rilpivirin/tenofoviridisoprosil (200 mg/25 mg/245 mg én gang daglig)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007⁴: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40 % C_{max}: ↑ 44 % C_{min}: ↑ 84 %	Ingen dosejustering er anbefalt. Økt eksponering for tenofovir kan potencere bivirkninger forbundet med tenofoviridisoprosil, inkludert nyresykdommer. Nyrefunksjonen bør overvåkes nøye (se pkt. 4.4).

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekter på nivået av legemidler Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min}	Anbefaling ved samtidig administrering med Eviplera
Sofosbuvir/velpatasvir voksilaprevir (400 mg/100 mg/ 100 mg + 100 mg én gang daglig) ⁵ / rilpivirin/emtricitabin (25 mg/200 mg én gang daglig) ⁶	Interaksjonen er ikke undersøkt med Eviplera. <i>Forventet:</i> Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007⁴: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Voksilaprevir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ C_{max}: ↑ C_{min}: ↑	Ingen dosejustering er anbefalt. Økt eksponering for tenofovir kan potensierte bivirkninger forbundet med tenofovirdisoproksil, inkludert nyresykdommer. Nyrefunksjonen bør overvåkes nøye (se pkt. 4.4).

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekter på nivået av legemidler Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min}	Anbefaling ved samtidig administrering med Eviplera
Sofosbuvir/emtricitabin Sofosbuvir (400 mg én gang daglig)/rilpivirin (25 mg én gang daglig)	Interaksjon er ikke undersøkt. Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 21 % GS-331007 ⁴ : AUC: ↔ C _{max} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Ingen dosejustering er nødvendig.
Sofosbuvir/tenofoviridisoprosil	Interaksjon er ikke undersøkt.	
Ribavirin/ tenofoviridisoprosil	Ribavirin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : IR	Ingen dosejustering er nødvendig.
Antivirale midler mot herpesvirus		
Famciklovir/emtricitabin	Famciklovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : IR Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : IR	Ingen dosejustering er nødvendig.
Antimykotika		
Ketokonazol/emtricitabin Ketokonazol (400 mg én gang daglig)/rilpivirin ¹ Flukonazol ² Itrakonazol ² Posakonazol ² Vorikonazol ²	Interaksjon er ikke undersøkt. Ketokonazol: AUC: ↓ 24 % C _{min} : ↓ 66 % C _{max} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↑ 49 % C _{min} : ↑ 76 % C _{max} : ↑ 30 %	Samtidig bruk av Eviplera med antimykotika av azoltypen kan forårsake en økning i plasmakonsentrasjonen av rilpivirin (hemming av CYP3A-enzymet). Ved en dose på 25 mg rilpivirin, er ingen dosejustering nødvendig.
Ketokonazol/tenofoviridisoprosil	Interaksjon er ikke undersøkt.	

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekter på nivået av legemidler Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min}	Anbefaling ved samtidig administrering med Eviplera
Antimykobakterielle midler		
Rifabutin/emtricitabin	Interaksjon er ikke undersøkt.	Det er sannsynlig at samtidig administrasjon forårsaker signifikant reduksjon i plasmakonsentrasjonen av rilpivirin (induksjon av CYP3A-enzymet). Når Eviplera administreres samtidig med rifabutin, er det anbefalt å ta én ekstra 25 mg tablett med rilpivirin per dag sammen med Eviplera, så lenge rifabutin administreres samtidig.
Rifabutin (300 mg én gang daglig)/rilpivirin ³	Rifabutin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ 25-O-desacetyl-rifabutin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
Rifabutin (300 mg én gang daglig)/rilpivirin (25 mg én gang daglig)	Rilpivirin: AUC: ↓ 42 % C _{min} : ↓ 48 % C _{max} : ↓ 31 %	
Rifabutin (300 mg én gang daglig)/rilpivirin (50 mg én gang daglig)	Rilpivirin: AUC: ↑ 16 %* C _{min} : ↔* C _{max} : ↑ 43 %* *sammenlignet med rilpivirin 25 mg én gang daglig alene	
Rifabutin/tenofovir-disoproksil	Interaksjon er ikke undersøkt.	Eviplera må ikke brukes i kombinasjon med rifampicin da det er sannsynlig at samtidig administrasjon forårsaker signifikant reduksjon i plasmakonsentrasjonen av rilpivirin (induksjon av CYP3A-enzymet). Dette kan føre til tap av terapeutisk effekt for Eviplera (se pkt. 4.3).
Rifampicin/emtricitabin	Interaksjon er ikke undersøkt.	
Rifampicin (600 mg én gang daglig)/rilpivirin ¹	Rifampicin: AUC: ↔ C _{min} : IR C _{max} : ↔ 25-desacetyl-rifampicin: AUC: ↓ 9 % C _{min} : IR C _{max} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↓ 80 % C _{min} : ↓ 89 % C _{max} : ↓ 69 %	
Rifampicin (600 mg én gang daglig)/tenofovir-disoproksil (245 mg én gang daglig)	Rifampicin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Rifapentin ²	Interaksjonen er ikke undersøkt med noen av komponentene i Eviplera.	Eviplera må ikke brukes i kombinasjon med rifapentin da det er sannsynlig at samtidig administrasjon forårsaker signifikant reduksjon i plasmakonsentrasjonen av rilpivirin (induksjon av CYP3A-enzymet). Dette kan føre til tap av terapeutisk effekt for Eviplera (se pkt. 4.3).

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekter på nivået av legemidler Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min}	Anbefaling ved samtidig administrering med Eviplera
Makrolidantibiotika		
Klaritromycin Erytromycin	Interaksjonen er ikke undersøkt med noen av komponentene i Eviplera.	Kombinasjonen av Eviplera og disse makrolidantibiotika kan forårsake en økning i plasmakonsentrasjonen av rilpivirin (hemming av CYP3A-enzymen). Alternativer, som azitromycin, bør om mulig vurderes.
ANTI-KONVULSIVA		
Karbamazepin Okskarbazepin Fenobarbital Fenytoin	Interaksjon er ikke undersøkt med noen av komponentene i Eviplera.	Eviplera må ikke brukes i kombinasjon med disse antikonvulsive midlene da samtidig administrasjon kan forårsake signifikant reduksjon i plasmakonsentrasjonen av rilpivirin (induksjon av CYP3A-enzymen). Dette kan føre til tap av terapeutisk effekt for Eviplera (se pkt. 4.3).
GLUKOKORTIKOIDER		
Deksametason (systemisk, unntatt bruk som enkeltdose)	Interaksjon er ikke undersøkt med noen av komponentene i Eviplera.	Eviplera skal ikke brukes i kombinasjon med systemisk deksametason (bortsett fra som enkeltdose) da samtidig administrasjon kan forårsake signifikant doseavhengig reduksjon i plasmakonsentrasjonen av rilpivirin (induksjon av CYP3A-enzymen). Dette kan føre til tap av terapeutisk effekt for Eviplera (se pkt. 4.3). Alternativer bør vurderes, spesielt for langvarig bruk.
PROTONPUMPEHEMMERE		
Omeprazol/emtricitabin Omeprazol (20 mg én gang daglig)/rilpivirin ¹	Interaksjon er ikke undersøkt. Omeprazol: AUC: ↓ 14 % C _{min} : IR C _{max} : ↓ 14 % Rilpivirin: AUC: ↓ 40 % C _{min} : ↓ 33 % C _{max} : ↓ 40 %	Eviplera må ikke brukes i kombinasjon med protonpumpehemmere da samtidig administrasjon sannsynligvis kan føre til signifikant reduksjon i plasmakonsentrasjonen av rilpivirin (reduert absorpsjon, økning i gastrisk pH). Dette kan føre til tap av terapeutisk effekt for Eviplera (se pkt. 4.3).
Lanzoprazol ² Rabeprazol ² Pantoprazol ² Esomeprazol ²		
Omeprazol/tenofovirdisoproksil	Interaksjon er ikke undersøkt.	

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekter på nivået av legemidler Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min}	Anbefaling ved samtidig administrering med Eviplera
H₂-RESEPTORANTAGONISTER		
Famotidin/emtricitabin	Interaksjon er ikke undersøkt.	Kombinasjonen av Eviplera og H ₂ -reseptor antagonister skal brukes med særlig forsiktighet da samtidig administrasjon kan forårsake signifikant reduksjon i plasmakonsentrasjonen av rilpivirin (reduert absorpsjon, økning i gastrisk pH). Kun H ₂ -reseptorantagonister som kan doseres én gang per dag skal brukes. En streng doseringstimeplan med inntak av H ₂ -reseptorantagonister minst 12 timer før eller minst 4 timer etter Eviplera skal brukes.
Famotidin (40 mg enkeltdose tatt 12 timer før rilpivirin)/rilpivirin ¹	Rilpivirin: AUC: ↓ 9 % C _{min} : IR C _{max} : ↔	
Cimetidin ² Nizatidin ² Ranitidin ²		
Famotidin (40 mg enkeltdose tatt 2 timer etter rilpivirin)/rilpivirin ¹	Rilpivirin: AUC: ↓ 76 % C _{min} : IR C _{max} : ↓ 85 %	
Famotidin (40 mg enkeltdose tatt 4 timer etter rilpivirin)/rilpivirin ¹	Rilpivirin: AUC: ↑ 13 % C _{min} : IR C _{max} : ↑ 21 %	
Famotidin/tenofovirdisoprosil	Interaksjon er ikke undersøkt.	
ANTACIDA		
Antacida (f.eks aluminium- eller magnesiumhydroksid, kalsiumkarbonat)	Interaksjon er ikke undersøkt med noen av komponentene i Eviplera.	Kombinasjonen av Eviplera og antacida skal brukes med forsiktighet da samtidig administrasjon kan forårsake signifikant reduksjon i plasmakonsentrasjonen av rilpivirin (reduert absorpsjon, økning i gastrisk pH). Antacida skal kun administreres enten minst 2 timer før eller minst 4 timer etter Eviplera.
NARKOTISKE ANALGETIKA		
Metadon/emtricitabin	Interaksjon er ikke undersøkt.	Ingen dosejustering er nødvendig ved initiering av samtidig administrasjon av metadon med Eviplera. Klinisk overvåking er imidlertid anbefalt da vedlikeholdsbehandling med metadon kan måtte justeres hos enkelte pasienter.
Metadon (60–100 mg én gang daglig, individualisert dose)/rilpivirin	R(-) metadon: AUC: ↓ 16 % C _{min} : ↓ 22 % C _{max} : ↓ 14 % Rilpivirin: AUC: ↔* C _{min} : ↔* C _{max} : ↔* *basert på historiske kontroller	
Metadon/tenofovirdisoprosil	Metadon: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekter på nivået av legemidler Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min}	Anbefaling ved samtidig administrering med Eviplera
ANALGETIKA		
Paracetamol/emtricitabin	Interaksjon er ikke undersøkt.	Ingen dosejustering er nødvendig.
Paracetamol (500 mg enkeltdose)/rilpivirin ¹	Paracetamol: AUC: ↔ C _{min} : IR C _{max} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C _{min} : ↑ 26 % C _{max} : ↔	
Paracetamol/tenofovirdisoprosil	Interaksjon er ikke undersøkt.	
ORALE PREVENSJONSMIDLER		
Etinyløstradiol/noretindron/emtricitabin	Interaksjon er ikke undersøkt.	Ingen dosejustering er nødvendig.
Etinyløstradiol (0,035 mg én gang daglig)/rilpivirin	Etinyløstradiol: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↑ 17 %	
Noretindron (1 mg én gang daglig)/rilpivirin	Noretindron: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↔* C _{min} : ↔* C _{max} : ↔* *basert på historiske kontroller	
Etinyløstradiol/noretindron/tenofovirdisoprosil	Etinyløstradiol: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Norgestimat/etinyløstradiol/tenofovirdisoprosil	Norgestimat: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : N/A Etinyløstradiol: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Ingen dosejustering er nødvendig.
ANTIARYTMIKA		
Digoksin/emtricitabin	Interaksjon er ikke undersøkt.	Ingen dosejustering er nødvendig.
Digoksin/rilpivirin	Digoksin: AUC: ↔ C _{min} : IR C _{max} : ↔	
Digoksin/tenofovirdisoprosil	Interaksjon er ikke undersøkt.	

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekter på nivået av legemidler Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min}	Anbefaling ved samtidig administrering med Eviplera
ANTIKOAGULANTER		
Dabigatraneteksilat	Interaksjon er ikke undersøkt med noen av komponentene i Eviplera.	Det kan ikke utelukkes risiko for økning i plasmakonsentrasjonen av dabigatran (hemming av intestinalt P-gp). Kombinasjonen av Eviplera og dabigatraneteksilat skal brukes med forsiktighet.
IMMUNSUPPRESSIVA		
Takrolimus/ tenofovirdisoproksil/ emtricitabin	Takrolimus: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : IR Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : IR Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : IR	Ingen dosejustering er nødvendig.
ANTIDIABETIKA		
Metformin/emtricitabin	Interaksjon er ikke undersøkt.	Ingen dosejustering er nødvendig.
Metformin (850 mg enkeltdose)/rilpivirin	Metformin: AUC: ↔ C _{min} : IR C _{max} : ↔	
Metformin/tenofovirdisoproksil	Interaksjon er ikke undersøkt.	
URTEPRODUKTER		
Johannesurt (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interaksjon er ikke undersøkt med noen av komponentene i Eviplera.	Eviplera må ikke brukes i kombinasjon med produkter som inneholder johannesurt da samtidig administrasjon kan forårsake signifikant reduksjon i plasmanivået av rilpivirin. Dette kan føre til tap av terapeutisk effekt av Eviplera (se pkt. 4.3).
HMG-COA-REDUKTASEHEMMERE		
Atorvastatin/emtricitabin	Interaksjon er ikke undersøkt.	Ingen dosejustering er nødvendig.
Atorvastatin (40 mg én gang daglig)/rilpivirin ¹	Atorvastatin: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 15 % C _{max} : ↑ 35 % Rilpivirin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↓ 9 %	
Atorvastatin/tenofovirdisoproksil	Interaksjon er ikke undersøkt.	

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekter på nivået av legemidler Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min}	Anbefaling ved samtidig administrering med Eviplera
HEMMERE AV FOSFODIESTERASE TYPE 5 (PDE-5)		
Sildenafil/emtricitabin	Interaksjon er ikke undersøkt.	Ingen dosejustering er nødvendig.
Sildenafil (50 mg enkeltdose)/rilpivirin ¹	Sildenafil: AUC: ↔ C _{min} : IR C _{max} : ↔	
Vardenafil ² Tadalafil ²	Rilpivirin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
Sildenafil/tenofoviridisoprosil	Interaksjon er ikke undersøkt.	

IR = ikke relevant

- 1 Denne interaksjonsstudien har vært utført med en dose som er høyere enn den anbefalte dosen for rilpivirinhydroklorid, for å fastslå den maksimale effekten på samtidig administrerte legemidler. Doseringsanbefalingen gjelder den anbefalte dosen av rilpivirin på 25 mg én gang daglig.
- 2 Dette er legemidler innen klassen hvor liknende interaksjoner kunne forutsies.
- 3 Denne interaksjonsstudien har vært utført med en dose som er høyere enn den anbefalte dosen for rilpivirinhydroklorid, for å fastslå den maksimale effekten på samtidig administrerte legemidler.
- 4 Den dominerende sirkulerende metabolitten til sofosbuvir.
- 5 Denne studien ble gjennomført med ytterligere 100 mg voksilaprevir for å oppnå voksilaprevireksponeringer som forventes hos hepatitt C-virus (HCV)-infiserte pasienter.
- 6 Denne studien ble gjennomført med emtricitabin/rilpivirin/tenofoviridisoprosil kombinasjonstablett med fast dose.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner / prevensjon hos menn og kvinner

Bruk av Eviplera må ledsages av bruk av effektive prevensjonsmidler.

Graviditet

Det finnes ingen tilstrekkelige og velkontrollerte studier av Eviplera eller dets komponenter hos gravide kvinner. En moderat mengde data (utfallet av mellom 300-1000 graviditeter) indikerer ikke potensial for misdannelser eller føto/neonatal-toksisitet forårsaket av rilpivirin (se pkt. 4.4, 5.1 og 5.2). Lavere eksponering for rilpivirin ble observert under graviditet. Viral belastning bør derfor overvåkes nøye. En stor mengde data (utfallet av mer enn 1000 graviditeter) indikerer ingen potensial for misdannelser eller føtal/neonatal-toksisitet assosiert med emtricitabin og tenofoviridisoprosil.

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se punkt 5.3) med komponentene i Eviplera.

Hvis nødvendig kan bruk av Eviplera under graviditet vurderes.

Amming

Det er påvist at emtricitabin og tenofoviridisoprosil skilles ut i morsmelk hos mennesker. Det er ukjent om rilpivirin blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Rilpivirin skilles ut i melk hos rotter.

Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon om effektene av Eviplera på nyfødte/spedbarn.

På grunn av potensiell fare for bivirkninger hos spedbarn som ammes, skal kvinner instrueres om å ikke amme dersom de får Eviplera.

For å unngå at spedbarnet smittes av hiv anbefales det at hiv-smittede kvinner ikke ammer.

Fertilitet

Ingen data vedrørende effekten av Eviplera på fertilitet hos mennesker er tilgjengelig. Dyrestudier indikerer ingen skadelige effekter av emtricitabin, rilpivirinhydroklorid eller tenofovirdisoproksil med hensyn til fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Eviplera har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter bør imidlertid informeres om at det er rapportert om tretthet, svimmelhet og søvnighet under behandling med komponentene i Eviplera (se pkt. 4.8). Dette bør tas til etterretning når pasientens evne til å kjøre bil eller bruke maskiner vurderes.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Kombinasjonen av emtricitabin, rilpivirin og tenofovirdisoproksil har vært studert som komponentprodukter hos behandlings-naive pasienter (fase III-studier C209 og C215). Regimet med én tablett (STR), Eviplera, har vært studert hos virologisk suppresserte pasienter som byttet fra et regime med en ritonavirforsterket PI (fase III-studie GS-US-264-0106) eller fra efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproksil (fase IIb-studie GS-US-264-0111). Hos behandlings-naive pasienter var de hyppigst rapporterte bivirkningene med antatt eller mulig sammenheng med rilpivirinhydroklorid og emtricitabin/tenofovirdisoproksil kvalme (9 %), svimmelhet (8 %), unormale drømmer (8 %), hodepine (6 %), diaré (5 %) og søvnløshet (5 %) (samlede data fra de kliniske fase III-studiene C209 og C215, se pkt. 5.1). Hos virologisk suppresserte pasienter som byttet til Eviplera, var de hyppigst rapporterte bivirkningene med antatt eller mulig sammenheng med Eviplera tretthet (3 %), diaré (3 %), kvalme (2 %) og søvnløshet (2 %) (48 ukers data fra fase III-studien GS-US-264-0106). Sikkerhetsprofilen for emtricitabin og tenofovirdisoproksil i disse studiene var konsistente med tidligere erfaringer med midlene, administrert hver for seg sammen med andre antiretrovirale midler.

Hos pasienter som får tenofovirdisoproksil har det vært rapportert sjeldne tilfeller av nedsatt nyrefunksjon, nyresvikt og mindre vanlige tilfeller av proksimal tubulopati (inkludert Fanconis syndrom) som noen ganger har ført til beinmisdannelser (som i sjeldne tilfeller kan bidra til beinbrudd). Overvåking av nyrefunksjonen er anbefalt for pasienter som mottar Eviplera (se pkt. 4.4).

Seponering av behandling med Eviplera hos pasienter som er infisert med både hiv og HBV kan være assosiert med alvorlig akutt forverring av hepatitt (se pkt. 4.4).

Bivirkningstabell

Bivirkningene med antatt, eller mulig sammenheng med virkestoffene i Eviplera fra kliniske studier og erfaring etter markedsføring er beskrevet i tabell 2 nedenfor etter organklassesystem og frekvens. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad. Frekvenser er definert som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$) eller sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$).

Tabell 2: Bivirkningstabell for Eviplera basert på erfaring fra kliniske studier og etter markedsføring med Eviplera og de enkelte virkestoffene

Frekvens	Bivirkning
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>	
Vanlige:	nøytropeni ¹ , redusert antall hvite blodceller ² , redusert hemoglobinnivå ² , redusert blodplateantall ²
Mindre vanlige:	anemi ^{1, 4}
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>	
Vanlige:	allergisk reaksjon ¹
Mindre vanlige:	immunreaktiveringssyndrom
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>	
Svært vanlige:	forhøyet total kolesterol (fastende) ² , forhøyet LDL-kolesterol (fastende) ² , hypofosfatemi ^{3, 5}
Vanlige:	hypertriglyseridemi ^{1, 2} , hyperglykemi ¹ , redusert appetitt ²
Mindre vanlige:	hypokalemi ^{3, 5}
Sjeldne:	laktatacidose ³
<i>Psykiatriske lidelser</i>	
Svært vanlige:	søvnløshet ^{1, 2}
Vanlige:	depresjon ² , nedstemthet ² , søvnforstyrrelser ² , unormale drømmer ^{1, 2}
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	
Svært vanlige:	hodepine ^{1, 2, 3} , svimmelhet ^{1, 2, 3}
Vanlige:	søvnløshet ²
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	
Svært vanlige:	forhøyet pankreatisk amylase ² , oppkast ^{1, 2, 3} , diaré ^{1, 3} , kvalme ^{1, 2, 3}
Vanlige:	forhøyet amylase inkludert forhøyet pankreatisk amylase ¹ , forhøyet serumlipase ^{1, 2} , abdominale smerter ^{1, 2, 3} , abdominalt ubehag ² , abdominal distensjon ³ , dyspepsi ¹ , flatulens ³ , munntørrehet ²
Mindre vanlige:	pankreatitt ³
<i>Sykdommer i lever og galleveier</i>	
Svært vanlige:	forhøyede transaminaser (ASAT og/eller ALAT) ^{1, 2, 3}
Vanlige:	forhøyet bilirubin ^{1, 2}
Sjeldne:	hepatitt ³ , leversteatose ³
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>	
Svært vanlige:	utslett ^{1, 2, 3}
Vanlige:	vesikulobulløse utslett ¹ , pustuløse utslett ¹ , urticaria ¹ , misfarget hud (økt pigmentering) ^{1, 4} , makulopapulære utslett ¹ , pruritus
Mindre vanlige:	angioødem ^{1, 3, 6} , alvorlige hudreaksjoner med systemiske symptomer ⁷
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>	
Svært vanlige:	forhøyet kreatinkinase ¹
Vanlige:	redusert benmineralitet ³
Mindre vanlige:	rabdomyolyse ^{3, 5} , muskelsvakhet ^{3, 5}
Sjeldne:	osteomalasi (manifestert som beinsmerter og som i sjeldne tilfeller kan bidra til beinbrudd) ^{3, 5, 8} , myopati ^{3, 5}
<i>Sykdommer i nyre og urinveier</i>	
Mindre vanlige:	proksimal renal tubulopati inkludert Fanconis syndrom ³ , forhøyet kreatinin ³ , proteinuri ³
Sjeldne:	nyresvikt (akutt og kronisk) ³ , akutt tubulær nekrose ³ , nefritt (inkludert akutt interstitiell nefritt) ^{3, 8} , nefrogen diabetes insipidus ³
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>	
Svært vanlige:	asteni ^{1, 3}
Vanlige:	smerter ¹ , tretthet ²

1 Bivirkning identifisert for emtricitabin.

2 Bivirkning identifisert for rilpivirinhydroklorid.

3 Bivirkning identifisert for tenofovirdisoproksil.

4 Anemi var vanlig og misfarget hud (økt pigmentering) var svært vanlig ved administrasjon av emtricitabin til pediatriske pasienter (se pkt. 4.8, *Pediatrisk populasjon*).

- 5 Denne bivirkningen kan oppstå som følge av proksimal renal tubulopati. Den anses ikke for å være kausalt forbundet med tenofovirdisoprosil ved fravær av denne tilstanden.
- 6 Dette var en sjelden bivirkning for tenofovirdisoprosil. Den ble også identifisert som en bivirkning for emtricitabin ved overvåkning etter markedsføring, men ble ikke sett i randomiserte kontrollerte kliniske studier hos voksne eller pediatriske kliniske hiv-studier av emtricitabin. Frekvenskategorien mindre vanlig ble estimert fra en statistisk beregning basert på det totale antallet pasienter eksponert for emtricitabin i disse kliniske studiene (n = 1563).
- 7 Denne bivirkningen ble identifisert ved overvåkning etter markedsføring for Eviplera (fastdosekombinasjon), men ikke sett i randomiserte kontrollerte kliniske studier av Eviplera. Frekvenskategorien ble estimert fra en statistisk beregning basert på det totale antallet pasienter eksponert for Eviplera eller alle dets komponenter i randomiserte kontrollerte kliniske studier (n = 1261). Se pkt. 4.8, *Beskrivelse av utvalgte bivirkninger*.
- 8 Denne bivirkningen ble identifisert ved overvåkning etter markedsføring for tenofovirdisoprosil, men ikke sett i randomiserte kontrollerte kliniske studier eller det utvidede tilgangsprogrammet for tenofovirdisoprosil. Frekvenskategorien ble estimert fra en statistisk beregning basert på det totale antallet pasienter eksponert for tenofovirdisoprosil i randomiserte kontrollerte kliniske studier og det utvidete tilgangsprogrammet (n = 7319).

Laboratorieavvik

Lipider

Ved 96 uker i de samlede fase III-studiene C209 og C215 av behandlingsnaive pasienter var gjennomsnittlig endring fra baseline 5 mg/dl i totalkolesterol (fastende), 4 mg/dl i høytetthets lipoprotein (HDL)-kolesterol (fastende), 1 mg/dl i lavtetthets lipoprotein (LDL)-kolesterol (fastende) og -7 mg/dl i triglyserider (fastende) i rilpivirinarmen. Etter 48 uker i fase III-studien GS-US-264-0106 av virologisk suppresserte pasienter som byttet til Eviplera fra et regime med en ritonavirforsterket PI, var gjennomsnittlig endring fra baseline -24 mg/dl i totalkolesterol (fastende), -2 mg/dl i HDL-kolesterol (fastende), -16 mg/dl i LDL-kolesterol (fastende) og -64 mg/dl i triglyserider (fastende).

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Nedsatt nyrefunksjon

Ettersom Eviplera kan forårsake nyreskader, anbefales overvåkning av nyrefunksjonen (se pkt. 4.4 og 4.8, *Oppsummering av sikkerhetsprofilen*). Proksimal renal tubulopati opphører eller bedrer seg vanligvis etter seponering av tenofovirdisoprosil. Men hos noen pasienter opphørte ikke nedgangen i CrCl helt på tross av seponering av tenofovirdisoprosil. Pasienter med risiko for nedsatt nyrefunksjon (for eksempel pasienter med baseline risikofaktorer som gjelder nyrene, fremskreden hiv-sykdom, eller pasienter som samtidig får nyretoksiske legemidler) har økt risiko for ufullstendig gjenoppretelse av nyrefunksjonen på tross av seponering av tenofovirdisoprosil (se pkt. 4.4).

Laktacidose

Tilfeller av laktacidose har blitt rapportert med tenofovirdisoprosil alene eller i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler. Pasienter med predisponerende faktorer som dekompensert leversykdom, eller pasienter som samtidig mottar legemidler kjent for å indusere laktacidose, har økt risiko for å oppleve alvorlig laktacidose under behandling med tenofovirdisoprosil, inkludert med dødelig utfall.

Metabolske parametre

Vekt og nivåer av lipider og glukose i blodet kan øke i løpet av antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av CART, kan en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske infeksjoner oppstå. Autoimmune sykdommer (som Graves sykdom og autoimmun hepatitt) har også vært rapportert. Tidspunktet for når disse hendelsene inntreffer er imidlertid mer variabelt, og slike reaksjoner kan oppstå flere måneder etter behandlingsstart å (se pkt. 4.4).

Osteonekrose

Tilfeller av osteonekrose er rapportert, særlig hos pasienter med generelt kjente risikofaktorer, fremskreden hiv-sykdom eller langtidseksponering overfor CART. Hyppigheten av dette er ikke kjent (se pkt. 4.4).

Alvorlige hudreaksjoner

Det har blitt rapportert om alvorlige hudreaksjoner med systemiske symptomer under erfaringen med Eviplera etter markedsføring, inkludert utslett ledsaget av feber, blemmer, konjunktivitt, angioødem, forhøyede leverfunksjonstester og/eller eosinofili (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Det finnes utilstrekkelige data vedrørende sikkerhet for barn under 18 år. Eviplera anbefales ikke for denne populasjonen (se pkt. 4.2).

Da emtricitabin (en av komponentene i Eviplera) ble administrert til pediatriske pasienter, ble de følgende bivirkningene observert hyppigere i tillegg til de bivirkningene som ble rapportert hos voksne: anemi var vanlig (9,5 %) og misfarget hud (økt pigmentering) var svært vanlig (31,8 %) hos pediatriske pasienter (se pkt. 4.8, *Bivirkningstabell*).

Andre spesielle populasjoner

Eldre

Eviplera er ikke studert hos pasienter over 65 år. Eldre pasienter har større sannsynlighet for å ha nedsatt nyrefunksjon, og det bør derfor utvises forsiktighet ved behandling av eldre pasienter med Eviplera (se pkt. 4.4).

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Ettersom tenofovirdisoproksil kan føre til nyretoksisitet, anbefales nøye overvåkning av nyrefunksjonen hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon som behandles med Eviplera (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.2).

Pasienter som samtidig er infisert med hiv og HBV eller HCV

Bivirkningsprofilen for emtricitabin, rilpivirinhydroklorid og tenofovirdisoproksil hos pasienter som samtidig var infisert med hiv/HBV eller hiv/HCV, lignet den som er observert hos pasienter kun infisert med hiv. Som en kan forvente hos denne pasientpopulasjonen, oppsto derimot økning i ASAT og ALAT hyppigere enn hos den øvrige hiv-infiserte populasjonen.

Forverring av hepatitt etter seponering av behandling

Hos hiv-infiserte pasienter, som samtidig er infisert med HBV, har kliniske- og laboratoriemessige tegn på hepatitt forekommet etter seponering av behandling (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

En økt risiko for bivirkninger forbundet med Eviplera og dets enkeltkomponenter kan ses ved en overdosering.

Hvis overdosering forekommer, må pasienten overvåkes for tegn på toksisitet (se pkt. 4.8) og standard støttebehandling gis om nødvendig, inkludert observasjon av pasientens kliniske status og overvåkning av vitale tegn og EKG (QT-intervall).

Det er ingen spesifikk motgift for overdose med Eviplera. Opptil 30 % av emtricitabindosen og omtrent 10 % av tenofovirdosen kan fjernes ved hemodialyse. Det er ikke kjent om emtricitabin eller tenofovir kan fjernes ved peritoneal dialyse. Da proteinbindingen til rilpivirin er svært høy, er det lite

sannsynlig at en signifikant mengde av virkestoffet fjernes ved dialyse. Ytterligere behandlingstiltak bør baseres på kliniske funn eller følge anbefalinger fra Giftinformasjonen, om mulig.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antivirale midler til systemisk bruk; antivirale midler til behandling av hiv-infeksjoner, kombinasjoner. ATC-kode: J05AR08.

Virkningsmekanisme og farmakodynamiske effekter

Emtricitabin er en nukleosidanalogue av cytidin. Tenofovirdisoproksil omdannes *in vivo* til tenofovir, som er en nukleosid monofosfat-(nukleotid)-analogue av adenosinmonofosfat. Både emtricitabin og tenofovir har aktivitet som er spesifikk for hiv-1, hiv-2 og HBV.

Rilpivirin er en diarylpyrimidin-NNRTI av hiv-1. Rilpivirinaktivitet medieres av ikke-kompetitiv hemming av hiv-1 revers transkriptase (RT).

Emtricitabin og tenofovir fosforyles av cellulære enzymer og danner henholdsvis emtricitabintrifosfat og tenofovirdifosfat. Studier *in vitro* har vist at både emtricitabin og tenofovir kan fosforyles fullt ut når de kombineres i celler. Emtricitabintrifosfat og tenofovirdifosfat hemmer kompetitivt hiv-1 RT, noe som fører til DNA-kjedeterminering.

Både emtricitabintrifosfat og tenofovirdifosfat er svake hemmere av mammalsk DNA-polymerase, og det var ikke tegn til mitokondriektoksisitet *in vitro* eller *in vivo*. Rilpivirin hemmer ikke de humane cellulære DNA-polymerasene alfa, beta og den mitokondrielle DNA-polymerasen gamma.

Antiviral aktivitet *in vitro*

Trippel kombinasjon av emtricitabin, rilpivirin og tenofovir viste synergistisk antiviral aktivitet i cellekultur.

Den antivirale aktiviteten av emtricitabin i laboratoriske og kliniske isolater av hiv-1 ble analysert i lymfoblastoide cellelinjer, MAGI-CCR5-cellelinjer og perifere mononukleære celler. Verdier for 50 % effektiv konsentrasjon (EC_{50}) av emtricitabin var mellom 0,0013 og 0,64 mikromol.

Emtricitabin viste antiviral aktivitet i cellekulturer mot hiv-1-subtypene A, B, C, D, E, F og G, (EC_{50} -verdier varierte fra 0,007 til 0,075 mikromol) og stammespesifikk aktivitet mot hiv-2 (EC_{50} -verdier varierte fra 0,007 til 1,5 mikromol).

I kombinasjonsstudier av emtricitabin sammen med legemidler av typen NRTI (abakavir, didanosin, lamivudin, stavudin, tenofovir og zidovudin), NNRTI (delavirdin, efavirenz, nevirapin, og rilpivirin), og PI (amprenavir, nelfinavir, ritonavir og saquinavir), ble det sett additive til synergistiske effekter.

Rilpivirin viste aktivitet mot laboratoriestammer av villtype-hiv-1 i en akutt infisert T-cellelinje med en median EC_{50} -verdi for hiv-1/IIIB på 0,73 nM (0,27 ng/ml). Selv om rilpivirin viste begrenset *in vitro*-aktivitet mot hiv-2 med EC_{50} -verdier fra 2510 til 10 830 nM (920 til 3970 ng/ml), anbefales ikke rilpivirinhydroklorid som behandling mot hiv-2-infeksjon på grunn av mangel på kliniske data.

Rilpivirin viste også antiviral aktivitet mot et stort antall hiv-1 gruppe M- (subtyper A, B, C, D, F, G, H) primærisolater med EC_{50} -verdier fra 0,07 til 1,01 nM (0,03 til 0,37 ng/ml) og gruppe O-primærisolater med EC_{50} -verdier fra 2,88 til 8,45 nM (1,06 til 3,10 ng/ml).

Den antivirale aktiviteten av tenofovir i laboratoriske og kliniske isolater mot hiv-1 ble analysert i lymfoblastoide cellelinjer, primære monocytter/makrofagceller og perifere blodlymfocytter. EC₅₀-verdiene for tenofovir lå mellom 0,04 og 8,5 mikrom.

Tenofovir viste antiviral aktivitet i cellekultur mot hiv-1-subtypene A, B, C, D, E, F, G og O (EC₅₀-verdier varierte fra 0,5 til 2,2 mikrom) og stammespesifikk aktivitet mot hiv-2 (EC₅₀-verdier fra 1,6 til 5,5 mikrom).

I kombinasjonsstudier av tenofovir sammen med legemidler av typen NRTI (abakavir, didanosin, emtricitabin, lamivudin, stavudin og zidovudin), NNRTI (delavirdin, efavirenz, nevirapin og rilpivirin) og PI (amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir og saquinavir), ble det sett additiv til synergistiske effekter.

Resistens

Hvis man tar i betraktning alle tilgjengelige *in vitro*-data og data generert fra tidligere ubehandlede pasienter, kan følgende resistensassosierte mutasjoner i hiv-1 RT, dersom tilstede ved baseline, påvirke aktiviteten til Eviplera: K65R, K70E, K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138Q, E138R, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, M184I, M184V, Y188L, H221Y, F227C, M230I, M230L og kombinasjonen av L100I og K103N.

En negativ effekt fra NNRTI-mutasjoner foruten dem som er oppført ovenfor (for eksempel mutasjon K103N eller L100I som enkeltstående mutasjoner), kan ikke utelukkes, ettersom dette ikke ble undersøkt *in vivo* hos et tilstrekkelig antall pasienter.

Som med andre antiretrovirale legemidler skal resistenstesting og/eller historiske resistensdata veilede bruken av Eviplera (se pkt. 4.4).

I cellekulturer

Det er sett resistens mot emtricitabin eller tenofovir *in vitro* og hos noen hiv-1-infiserte pasienter på grunn av utvikling av M184V- eller M184I-substitusjon i RT med emtricitabin eller K65R-substitusjon i RT med tenofovir. I tillegg har en K70E-substitusjon i hiv-1 RT blitt selektert av tenofovir, og dette forårsaker lavgradig redusert følsomhet for abakavir, emtricitabin, tenofovir og lamivudin. Ingen andre årsaker til resistens mot emtricitabin eller tenofovir er identifisert. Emtricitabinresistente virus med M184V/I-mutasjon var kryssresistente mot lamivudin, men beholdt sensitiviteten for didanosin, stavudin, tenofovir, zalcitabin og zidovudin. K65R-mutasjonen kan også selekteres av abakavir eller didanosin og forårsaker redusert følsomhet for disse midlene pluss for lamivudin, emtricitabin og tenofovir. Tenofovirdisoproksil bør unngås hos antiretroviralt behandlede pasienter med hiv-1-stammer med K65R-mutasjoner. K65R-, M184V-, og K65R+M184V-mutantene av hiv-1 er følsomme for rilpivirin.

Rilpivirinresistente stammer ble selektert i cellekultur som stammet fra ulike villtyper og subtyper av hiv-1, i tillegg til NNRTI-resistent hiv-1. De vanligst observerte resistensassosierte mutasjonene som oppsto, omfattet L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C og M230I.

Hos behandlings-naive hiv-1-infiserte pasienter

For resistensanalyser ble det brukt en bredere definisjon av virologisk svikt enn i den primære effektanalysen. I den kumulative samlede resistensanalysen ved uke 96, for pasienter som mottok rilpivirin i kombinasjon med emtricitabin/tenofovirdisoproksil, ble det observert en større risiko for virologisk svikt for pasientene i rilpivirinarmen innen de første 48 ukene av disse studiene (11,5 % i rilpivirinarmen og 4,2 % i efavirenzarmen), mens lave nivåer av virologisk svikt, liknende mellom behandlingsarmene, ble observert i analysen fra uke 48 til uke 96 (15 pasienter eller 2,7 % i rilpivirinarmen og 14 pasienter eller 2,6 % i efavirenzarmen). Av disse virologiske sviktene var 5/15 (rilpivirin) og 5/14 (efavirenz) hos pasienter med en baseline viral belastning på $\leq 100\,000$ kopier/ml.

I den samlede resistensanalysen ved uke 96 av pasienter som mottok emtricitabin/tenofoviridisoprosil + rilpivirinhidroklorid i de kliniske fase III-studiene C209 og C215, var det 78 pasienter med virologisk svikt. For 71 av disse pasientene var genotypisk resistensinformasjon tilgjengelig. NNRTI-resistensassosierte mutasjoner som oftest utviklet seg hos disse pasientene var V90I, K101E, E138K/Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y og F227C i denne analysen. De mest vanlige mutasjonene var de samme i analysene ved uke 48 og uke 96. Mutasjonene V90I og V189I ved baseline påvirket ikke den virale responsen i studiene. E138K-substitusjonen kom fram hyppigst under rilpivirinbehandling, vanligvis i kombinasjon med M184I-substitusjonen. 52 % av pasientene med virologisk svikt i rilpivirinarmen utviklet samtidig NNRTI- og NRTI-mutasjoner. Mutasjonene forbundet med NRTI-resistens som utviklet seg hos 3 eller flere pasienter i behandlingsperioden, var K65R, K70E, M184V/I og K219E.

Frem til uke 96 hadde færre pasienter i rilpivirinarmen med baseline viral belastning $\leq 100\,000$ kopier/ml utviklet resistensassosierte substitusjoner og/eller fenotypisk resistens mot rilpivirin (7/288) enn pasienter med baseline viral belastning $> 100\,000$ kopier/ml (30/262). Blant de pasientene som utviklet resistens mot rilpivirin hadde 4/7 pasienter med baseline viral belastning $\leq 100\,000$ kopier/ml og 28/30 pasienter med baseline viral belastning $> 100\,000$ kopier/ml kryssresistens mot andre NNRTI-er.

Hos virologisk supprimerte pasienter med hiv-1-infeksjon

Studie GS-US-264-0106

Av de 469 pasientene som ble behandlet med Eviplera [317 pasienter som byttet til Eviplera ved baseline (Eviplera-armen) og 152 pasienter som byttet i uke 24 (Utsatt bytte-armen)], ble totalt 7 pasienter analysert for resistensutvikling, og alle hadde tilgjengelige genotypiske og fenotypiske data. Frem til uke 24 utviklet to pasienter som byttet til Eviplera ved baseline (2 av 317 pasienter, 0,6 %) og én pasient som opprettholdt sitt regime med ritonavirforsterket PI [Forble på baselineregime (SBR)-armen] (1 av 159 pasienter, 0,6 %), genotypisk og/eller fenotypisk resistens mot studielegemidler. Etter uke 24 utviklet hiv-1 fra ytterligere 2 pasienter i Eviplera-armen resistens innen uke 48 (totalt 4 av 469 pasienter, 0,9 %). De gjenværende 3 pasientene som fikk behandling med Eviplera, hadde ikke fremkalt resistens.

De vanligste fremkalte resistensmutasjonene hos pasienter som fikk behandling med Eviplera, var M184V/I og E138K i RT. Alle pasientene forble følsomme overfor tenofovir. Av de 24 pasientene som ble behandlet med Eviplera, som allerede hadde NNRTI-assosiert K103N-substitusjon ved baseline i sin hiv-1, opprettholdt 17 av 18 pasienter i Eviplera-armen og 5 av 6 pasienter i SBR-armen virologisk suppresjon etter å ha byttet til Eviplera gjennom behandling i henholdsvis 48 uker og 24 uker. Én pasient som hadde K103N ved baseline fikk virologisk svikt med ytterligere fremkalt resistens innen uke 48.

Studie GS-US-264-0111

Frem til uke 48 ble det ikke utviklet noen fremkalt resistens hos de to pasientene med virologisk svikt blant pasientene som byttet til Eviplera fra efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil (0 av 49 pasienter).

Kryssresistens

Det er ikke funnet signifikant kryssresistens mellom rilpivirinresistente hiv-1-varianter og emtricitabin eller tenofovir, eller mellom emtricitabin- eller tenofovir-resistente varianter og rilpivirin.

I cellekultur

Emtricitabin

Emtricitabinresistente virus med M184V/I-substitusjonen var kryssresistente mot lamivudin, men følsomme ovenfor didanosin, stavudin, tenofovir og zidovudin.

Virus med substitusjoner som gir redusert følsomhet for stavudin og zidovudin (tymidin-analogassosierte mutasjoner – TAMs; M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, K219Q/E) eller didanosin (L74V), forble sensitive for emtricitabin. hiv-1 som inneholdt K103N-substitusjon eller

andre substitusjoner assosierte med resistens mot rilpivirin og andre NNRTI-legemidler var følsomme for emtricitabin.

Rilpivirinhydroklorid

I en gruppe med 67 hiv-1-rekombinante laboratoriestammer med en resistensassosiert mutasjon ved RT-posisjoner forbundet med NNRTI-resistens, inkludert de mest vanlige K103N og Y181C, viste rilpivirin antiviral aktivitet mot 64 (96 %) av disse stammene. De eneste resistensassosierte mutasjonene forbundet med redusert følsomhet for rilpivirin var K101P og Y181V/I. K103N-substitusjonen alene resulterte ikke i redusert følsomhet overfor rilpivirin, men kombinasjonen av K103N og L100I resulterte i en syv ganger redusert følsomhet overfor rilpivirin. I en annen studie resulterte Y188L-substitusjonen i en ni ganger redusert følsomhet overfor rilpivirin for kliniske isolater og seks ganger for steds-rettede mutanter.

Tenofovirdisoproksil

K65R- og også K70E-substitusjonen resulterer i redusert følsomhet for abakavir, didanosin, lamivudin, emtricitabin og tenofovir, men beholder sensitivitet mot zidovudin.

Pasienter med hiv-1 som uttrykker tre eller flere TAMs som omfattet enten M41L- eller L210W-substitusjon i RT, viste redusert respons for tenofovirdisoproksil.

Virologisk respons på tenofovirdisoproksil ble ikke redusert hos pasienter med hiv-1 som uttrykte abakavir/emtricitabin/lamivudin resistensassosiert M184V-substitusjon.

hiv-1 som inneholder K103N, Y181C, eller rilpivirin-assosierte substitusjoner med resistens mot NNRTI-er, var følsomme overfor tenofovir.

Hos behandlings-naive pasienter

Resistensutfall, inkludert kryssresistens mot andre NNRTI-er, hos pasienter som mottok rilpivirinhydroklorid i kombinasjon med emtricitabin/tenofovirdisoproksil i fase III-studiene (samlede data fra C209 og C215) og som opplevde virologisk svikt, er vist i tabell 3 nedenfor.

Tabell 3: Fenotypisk resistensutfall og kryssresistensutfall fra studiene C209 og C215 (samlede data) for pasienter som mottok rilpivirinhydroklorid i kombinasjon med emtricitabin/tenofovirdisoproksil ved uke 96 (basert på resistensanalyser)

	Hos pasienter med fenotypiske data (n = 66)	Hos pasienter med baseline viral belastning ≤ 100 000 kopier/ml (n = 22)	Hos pasienter med baseline viral belastning > 100 000 kopier/ml (n = 44)
Resistens mot rilpivirin ¹	31/66	4/22	27/44
Kryssresistens ² mot			
etravirin	28/31	3/4	25/27
efavirenz	27/31	3/4	24/27
nevirapin	13/31	1/4	12/27
Resistens mot emtricitabin/lamivudin (M184I/V)	40/66	9/22	31/44
Resistens mot tenofovir (K65R)	2/66	0/22	2/44

1 Fenotypisk resistens mot rilpivirin (> 3,7 gangers endring sammenlignet med kontroll).

2 Fenotypisk resistens (Antivirogram).

Hos virologisk supprimerte pasienter med hiv-1-infeksjon

I studie GS-US-264-0106 hadde 4 av de 469 pasientene som byttet fra et ritonavirforsterket proteasehemmer (PI)-basert regime til Eviplera, hiv-1 med redusert følsomhet overfor minst én komponent i Eviplera frem til uke 48. Ny resistens overfor emtricitabin/lamivudin ble observert i fire tilfeller, og også overfor rilpivirin i to tilfeller, med resulterende kryssresistens overfor efavirenz (2/2), nevirapin (2/2) og etravirin (1/2).

Effekter på elektrokardiogram

Effekten av rilpivirinhydroklorid ved anbefalt dose på 25 mg én gang daglig på QTcF-intervallet ble evaluert i en randomisert, placebokontrollert og aktivt (moksifloksacin 400 mg én gang daglig) kontrollert crossover-studie med 60 friske voksne, med 13 målinger over 24 timer ved steady-state. Rilpivirinhydroklorid ved anbefalt dose 25 mg én gang daglig assosieres ikke med klinisk relevant effekt på QTc.

Når supratherapeutiske doser av rilpivirinhydroklorid på 75 mg én gang daglig og 300 mg én gang daglig ble studert hos friske voksne, var det maksimale gjennomsnittstid-matchende (95 % øvre konfidensintervall) forskjeller i QTcF-intervallet fra placebo etter baselinekorreksjonen henholdsvis 10,7 (15,3) og 23,3 (28,4) ms. Steady-state administrasjon av 75 mg rilpivirinhydroklorid én gang daglig og 300 mg én gang daglig resulterte i gjennomsnittlig $C_{\max}$ som var omtrent henholdsvis 2,6 ganger og 6,7 ganger høyere enn den gjennomsnittlige steady-state $C_{\max}$ som ble observert med anbefalt dose av rilpivirinhydroklorid på 25 mg én gang daglig.

Klinisk erfaring

Behandlings-naive hiv-1-infiserte pasienter

Effektiviteten av Eviplera er basert på analyser av 96 ukers data fra de to randomiserte, dobbeltblinde, kontrollerte studiene C209 og C215. Antiretrovirale behandlings-naive hiv-1-infiserte pasienter ble tatt opp (n = 1368), disse hadde plasma hiv-1 RNA ≥ 5000 kopier/ml og ble undersøkte for følsomhet for N(t)RTI og fravær av spesifikke NNRTI-resistensassosierte mutasjoner. Studiene er identiske, med unntak av bakgrunnsregimet (BR). Pasienter ble randomisert 1:1 for å motta enten 25 mg rilpivirinhydroklorid (n = 686) én gang daglig, eller 600 mg efavirenz (n = 682) én gang daglig i tillegg til et BR. I studien C209 (n = 690) var BR emtricitabin/tenofoviridisoprosil. I studien C215 (n = 678) besto BR av 2 N(t)RTI valgt av utprøver: emtricitabin/tenofoviridisoprosil (60 %, n = 406) eller lamivudin/zidovudin (30 %, n = 204) eller abakavir pluss lamivudin (10 %, n = 68).

I den samlede analysen for C209 og C215 av pasienter som mottok et bakgrunnsregime med emtricitabin/tenofoviridisoprosil, var demografiske og baseline kjennetegn balansert mellom rilpivirin- og efavirenzarmen. Tabell 4 viser utvalgte karakteristikk for demografi og sykdom ved baseline. Median plasma hiv-1 RNA var 5,0 og 5,0 $\log_{10}$ kopier/ml og median CD4⁺-antall var 247×10^6 celler/l og 261×10^6 celler/l for pasienter som var randomiserte til henholdsvis rilpivirin- og efavirenzarmen.

Tabell 4: Demografiske og baseline kjennetegn hos antiretrovirale behandlingsnaive hiv-1-infiserte voksne pasienter i studiene C209 og C215 (samlede data for pasienter som mottok rilpivirinhydroklorid eller efavirenz i kombinasjon med emtricitabin/tenofoviridisoprosil) ved uke 96

	Rilpivirin + emtricitabin/tenofoviridisoprosil n = 550	Efavirenz + emtricitabin/tenofoviridisoprosil n = 546
Demografiske kjennetegn		
Median alder (område), år	36,0 (18–78)	36,0 (19–69)
Kjønn		
Mann	78 %	79 %
Kvinne	22 %	21 %
Etnisk tilhørighet		
Hvit	64 %	61 %
Svart/ afroamerikaner	25 %	23 %
Asiat	10 %	13 %
Annet	1 %	1 %
Ikke lov å spørre i henhold til lokale regler	1 %	1 %
Baseline sykdomskjennetegn		
Median baseline plasma hiv-1 RNA (område), log ₁₀ kopier/ml	5,0 (2–7)	5,0 (3–7)
Median baseline CD4+ celleantall (område), × 10 ⁶ celler/l	247 (1–888)	261 (1–857)
Prosentandel pasienter med samtidig HBV/HCV-infeksjon	7,7 %	8,1 %

En undergruppeanalyse av den virologiske responsen (< 50 hiv-1 RNA kopier/ml) ved både 48 uker og 96 uker, og virologisk svikt ut fra baseline viral belastning (samlede data fra de to kliniske fase III-studiene, C209 og C215, for pasienter som fikk et bakgrunnsregime med emtricitabin/tenofoviridisoprosil) er presentert i tabell 5. Responsandelen (bekreftet ikke påvisbar viral belastning < 50 hiv-1 RNA kopier/ml) ved uke 96 var sammenlignbar mellom rilpivirinarmen og efavirenzarmen. Forekomsten av virologisk svikt var høyere i rilpivirinarmen enn i efavirenzarmen ved uke 96, men hoveddelen av virologiske svikter forekom i løpet av de første 48 ukene med behandling. Seponering på grunn av bivirkninger var høyere i efavirenzarmen ved uke 96 enn i rilpivirinarmen.

Tabell 5: Virologiske utfall av randomisert behandling i studiene C209 og C215 (samlede data for pasienter som fikk rilpivirinhydroklorid eller efavirenz i kombinasjon med emtricitabin/tenofovirdisoproksil) ved uke 48 (primært) og uke 96

	Rilpivirin + emtricitabin/ tenofovir- disoproksil	Efavirenz + emtricitabin/ tenofovir- disoproksil	Rilpivirin + emtricitabin/ tenofovir- disoproksil	Efavirenz + emtricitabin/ tenofovir- disoproksil
	n = 550	n = 546	n = 550	n = 546
	Uke 48		Uke 96	
Samlet respons (hiv-1 RNA < 50 kopier/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)
Ved baseline viral belastning (kopier/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)
Ved baseline CD4+-celletall (x 10⁶ celler/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)
Non-respons				
Virologisk svikt (alle pasienter)	9,5 % (52/550)	4,2 % (23/546)	11,5 % (63/550) ^c	5,1 % (28/546) ^d
Ved baseline viral belastning (kopier/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)
Død	0	0,2 % (1/546)	0	0,7 % (4/546)
Seponering pga. bivirkninger	2,2 % (12/550)	7,1 % (39/546)	3,6 % (20/550)	8,1 % (44/546)
Seponering pga. annen grunn enn bivirkninger ^e	4,9 % (27/550)	6,0 % (33/546)	8 % (44/550)	8,8 % (48/546)

n = totalt antall pasienter per behandlingsgruppe.

a ITT TLOVR = *Intention to treat time to loss of virologic response* (Intention to treat – tid til tap av virologisk respons).

b Forskjell i responsandel er 1 % (95 % konfidensintervall –3 % til 6 %) ved bruk av normaltilnærming.

c Det var 17 nye virologiske svikter mellom primæranalysene ved uke 48 og uke 96 (6 pasienter med baseline viral belastning ≤ 100 000 kopier/ml og 11 pasienter med baseline viral belastning > 100 000 kopier/ml). Det var også reklassifiseringer i primæranalysen for uke 48 hvor det mest vanlige var reklassifisering fra virologisk svikt til seponering av grunner som ikke var relatert til bivirkninger.

d Det var 10 nye virologiske svikter mellom primæranalysene ved uke 48 og uke 96 (3 pasienter med baseline viral belastning ≤ 100 000 kopier/ml og 7 pasienter med baseline viral belastning > 100 000 kopier/ml). Det var også reklassifiseringer i primæranalysen for uke 48 hvor det mest vanlige var reklassifisering fra virologisk svikt til seponering av grunner som ikke var relatert til bivirkninger.

e f.eks. uteblitt fra oppfølging, manglende etterlevelse, tilbaketrukket samtykke.

Emtricitabin/tenofovirdisoproksil + rilpivirinhydroklorid er påvist å være *non-inferior* sammenlignet med emtricitabin/tenofovirdisoproksil + efavirenz med hensyn til å oppnå hiv-1 RNA < 50 kopier/ml.

Ved uke 96 var de gjennomsnittlige endringene i CD4+-celleantall fra baseline +226 x 10⁶ celler/l og + 222 x 10⁶ celler/l for henholdsvis rilpivirin- og efavirenz-behandlingsarmen hos pasienter som fikk bakgrunnsregime med emtricitabin/tenofoviridisoprosil.

Det var ingen nye kryssresistensmønstre ved uke 96 sammenlignet med uke 48. Resistensutfallet for pasienter med protokolldefinert virologisk svikt og fenotypisk resistens ved uke 96 er vist i tabell 6:

Tabell 6: Fenotypisk resistensutfall fra studiene C209 og C215 (samlede data for pasienter som mottok rilpivirinhydroklorid eller efavirenz i kombinasjon med emtricitabin/tenofoviridisoprosil) ved uke 96 (basert på resistensanalyser)

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

Hos de pasientene hvor behandling med Eviplera sviktet og som utviklet resistens mot Eviplera, ble det generelt sett kryssresistens mot andre godkjente NNRTI-er (etravirin, efavirenz, nevirapin).

Virologisk suppresserte pasienter med hiv-1-infeksjon

Studie GS-US-264-0106

Effekten og sikkerheten ved bytte fra en ritonavirforsterket PI i kombinasjon med to NRTI-er til Eviplera STR ble evaluert i en randomisert, åpen studie av virologisk suppresserte hiv-1-infiserte voksne. Pasientene måtte være på enten sitt første eller andre antiretrovirale regime uten noen historikk med virologisk svikt, ha ingen nåværende eller tidligere historikk med resistens overfor noen av de tre komponentene i Eviplera, og måtte ha vært stabilt suppressert (hiv-1 RNA < 50 kopier/ml) i minst 6 måneder før screening. Pasientene ble randomisert i et 2:1-forhold til enten å bytte til Eviplera ved baseline (Eviplera-arm, n = 317) eller forbli på sitt antiretrovirale baseline-regime i 24 uker (SBR-arm, n = 159) før bytte til Eviplera i ytterligere 24 uker (Utsatt bytte-arm, n = 152). Pasientene hadde en gjennomsnittsalder på 42 år (område 19–73), 88 % var menn, 77 % var hvite, 17 % var svarte og 17 % var spanske/latinamerikanske. Det gjennomsnittlige CD4-celleantallet ved baseline var 584 x 10⁶ celler/l (område 42–1484). Randomiseringen ble stratifisert ved bruk av tenofoviridisoprosil og/eller lopinavir/ritonavir i baseline-regimet.

Behandlingsutfall frem til 24 uker er presentert i tabell 7.

Tabell 7: Utfall av randomisert behandling i studie GS-US-264-0106 i uke 24^a

	Eviplera-arm n = 317	Forble på baselineregime (SBR)-arm n = 159
Virologisk effekt etter 24 ukers behandling^b hiv-1 RNA < 50 kopier/ml	94 % (297/317)	90 % (143/159)
Virologisk svikt^c	1 % (3/317)	5 % (8/159)
Ingen virologiske data i uke 24-vindu		
Seponert studielegemiddel pga. bivirkning eller død ^d	2 % (6/317)	0 %
Seponert studielegemiddel av andre grunner og siste tilgjengelige hiv-1 RNA < 50 kopier/ml ^e	3 % (11/317)	3 % (5/159)
Manglende data i løpet av vindu, men tar studielegemiddel	0 %	2 % (3/159)
Median økning i CD4+ fra baseline (x 10 ⁶ celler/l)	+ 10	+ 22

a Uke 24-vindu er mellom dag 127 og 210 (inkludert).

b Snapshot-analyse.

- c Inkluderer pasienter som hadde hiv-1 RNA ≥ 50 kopier/ml i uke 24-vinduet, pasienter som seponerte tidlig pga. mangel på eller tap av effekt, pasienter som seponerte av andre grunner enn en bivirkning (AE) eller død, og som på tidspunktet for seponering hadde en viral belastning på ≥ 50 kopier/ml.
- d Inkluderer pasienter som seponerte pga. AE eller død på ethvert tidspunkt fra dag 1 til og med uke 24-vinduet, slik at det ikke er noen virologiske data om behandling i løpet av det spesifiserte vinduet.
- e Inkluderer pasienter som seponerte av andre grunner enn en AE, død eller mangel på eller tap av effekt, f.eks. tilbaketrukket samtykke, uteblitt fra oppfølging osv.

Bytte til Eviplera var *non-inferior* i opprettholdelse av hiv-1 RNA < 50 kopier/ml sammenlignet med pasienter som forble på en ritonavirforsterket PI i kombinasjon med to NRTI-er [behandlingsforskjell (95 % KI): + 3,8 % (-1,6 % til 9,1 %)].

Blant pasienter i SBR-armen som opprettholdt baseline-regimet i 24 uker og deretter byttet til Eviplera, hadde 92 % (140/152) av pasientene hiv-1 RNA < 50 kopier/ml etter 24 uker med Eviplera, konsistent med resultatene etter 24 uker for pasienter som byttet til Eviplera ved baseline.

I uke 48 hadde 89 % (283/317) av pasientene som var randomisert til å bytte til Eviplera ved baseline (Eviplera), hiv-1 RNA < 50 kopier/ml, 3 % (8/317) ble ansett som virologisk svikt (hiv RNA ≥ 50 kopier/ml), og 8 % (26/317) hadde ikke tilgjengelige data i uke 48-vinduet. Av de 26 pasientene uten tilgjengelige data i uke 48-vinduet, seponerte 7 pasienter grunnet en bivirkning (AE) eller død, 16 pasienter seponerte av andre grunner, og 3 pasienter manglet data, men forble på studielegemidlet. Median endring i CD4+-celleantall i uke 48 var $+ 17 \times 10^6$ celler/l i analysen av pasienter på behandling.

Det var 7/317 pasienter (2 %) i Eviplera-armen og 6/152 pasienter (4 %) i Utsatt bytte-armen som seponerte studielegemidlet permanent grunnet en behandlingsfremkalt bivirkning (TEAE). Ingen pasienter i SBR-armen avbrøt studien på grunn av TEAE.

Studie GS-US-264-0111

Effekten, sikkerheten og farmakokinetikken ved å bytte fra efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil STR til Eviplera STR ble evaluert i en åpen studie av virologisk suppresserte hiv-1-infiserte voksne. Pasientene måtte tidligere bare ha fått efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil som sitt første antiretrovirale regime i minst tre måneder, og ønsket å bytte regime på grunn av intoleranse overfor efavirenz. Pasienten måtte være stabilt suppressert i minst 8 uker før studiestart, ikke ha noen nåværende eller tidligere historikk med resistens overfor noen av de tre komponentene i Eviplera, og ha hiv-1 RNA < 50 kopier/ml ved screening. Pasientene ble byttet fra efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil til Eviplera uten utvaskingsperiode. Blant 49 pasienter som fikk minst én dose Eviplera, forble 100 % av pasientene suppressert (hiv-1 RNA < 50 kopier/ml) i uke 12 og uke 24. I uke 48 forble 94 % (46/49) av pasientene suppressert, og 4 % (2/49) ble ansett å ha virologisk svikt (hiv-1 RNA ≥ 50 kopier/ml). Én pasient (2 %) hadde ikke tilgjengelige data i uke 48-vinduet, studielegemidlet ble seponert på grunn av brudd på protokoll (dvs. annen grunn enn bivirkning eller død) og siste tilgjengelige hiv-1 RNA var < 50 kopier/ml.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Eviplera i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av hiv-1 (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

Graviditet

Rilpivirin (tatt som Eviplera hos 16 av 19 pasienter og et annet bakgrunnsregime hos 3 av 19 pasienter) ble evaluert i studien TMC114HIV3015 hos gravide kvinner under 2. og 3. trimester, samt postpartum. Farmakokinetiske data viser at total eksponering (AUC) for rilpivirin som del av et antiretroviralt regime var ca. 30 % lavere under graviditet enn postpartum (6–12 uker). Den virologiske responsen ble stort sett opprettholdt gjennom studien: av de 12 pasientene som fullførte studien, var 10 pasienter suppresserte på slutten av studien, og hos de andre 2 pasientene ble det observert økt viral belastning kun postpartum, for minst 1 pasient på grunn av mistenkt suboptimal

adherens. Det forekom ingen mor-til-barn-overføring hos noen av de 10 spedbarna født av mødre som fullførte studien og som hiv-status var tilgjengelig for. Rilpivirin ble godt tolerert under graviditet og postpartum. Det var ingen nye sikkerhetsfunn sammenlignet med den kjente sikkerhetsprofilen til rilpivirin hos hiv-1-infiserte voksne (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.2).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Bioekvivalensen mellom én Eviplera filmdrasjert tablett og én emtricitabin 200 mg hard kapsel, én rilpivirin (som hydroklorid) 25 mg filmdrasjert tablett og én tenofovirdisoproksil 245 mg filmdrasjert tablett ble påvist etter administrasjon av en enkeltdose til ikke-fastende, friske forsøkspersoner. Etter oral administrasjon av Eviplera sammen med mat, blir emtricitabin raskt og til en stor grad absorbert, og maksimale plasmakonsentrasjoner forekommer innen 2,5 timer etter administrasjon. Maksimale tenofovirkonsentrasjoner er observert i plasma innen 2 timer og maksimale plasmakonsentrasjoner av rilpivirin oppnås generelt innen 4–5 timer. Etter oral administrasjon av tenofovirdisoproksil hos hiv-infiserte pasienter, absorberes og omdannes tenofovirdisoproksil raskt til tenofovir. Den absolutte biotilgjengeligheten av emtricitabin fra 200 mg hard kapsel ble estimert til 93 %. Den orale biotilgjengeligheten av tenofovir fra tenofovirdisoproksil-tabletter hos fastende pasienter var omtrent 25 %. Den absolutte biotilgjengeligheten av rilpivirin er ukjent. Administrasjon av Eviplera til friske voksne forsøkspersoner med enten ett lett måltid (390 kcal) eller et standard måltid (540 kcal) førte til økt eksponering av rilpivirin og tenofovir i forhold til ved fastende forhold. C_{max} og AUC for rilpivirin økte med henholdsvis 34 % og 9 % (lett måltid) og 26 % og 16 % (standard måltid). C_{max} og AUC for tenofovir økte med henholdsvis 12 % og 28 % (lett måltid) og 32 % og 38 % (standard måltid). Eksponeringen av emtricitabin ble ikke påvirket av mat. Eviplera må administreres sammen med mat for å sikre optimal absorpsjon (se pkt. 4.2).

Distribusjon

Etter intravenøs administrasjon var distribusjonsvolumet til enkeltkomponentene emtricitabin og tenofovir henholdsvis omtrent 1400 ml/kg og 800 ml/kg. Etter oral administrasjon av enkeltkomponentene emtricitabin og tenofovirdisoproksil fordeles emtricitabin og tenofovir i stor grad i hele kroppen. *In vitro* binding av emtricitabin til humane plasmaproteiner var < 4 % og uavhengig av konsentrasjon over området 0,02 til 200 mikrog/ml. *In vitro* binding av rilpivirin til humane plasmaproteiner er omtrent 99,7 %, primært til albumin. *In vitro* binding av tenofovir til plasma eller serumprotein var under henholdsvis 0,7 % og 7,2 %, i tenofovirkonsentrasjonsområdet 0,01 til 25 mikrog/ml.

Biotransformasjon

Metabolismen av emtricitabin er begrenset. Biotransformasjonen av emtricitabin omfatter oksidering av tiolgruppen til 3'-sulfoksiddiastereomerer (omtrent 9 % av dosen) og konjugering med glukuronsyre til 2'-O-glukuronid (omtrent 4 % av dosen). *In vitro*-forsøk indikerer at rilpivirinhydroklorid primært gjennomgår oksidativ metabolisme som er mediert av CYP3A-systemet. *In vitro*-studier har vist at verken tenofovirdisoproksil eller tenofovir er substrater for CYP 450-enzymene. Verken emtricitabin eller tenofovir hemmet legemiddelmetabolismen *in vitro* mediert av noen av de viktigere humane CYP450-isoformene som er involvert i biotransformasjonen av legemidler. Emtricitabin hemmet heller ikke uridin-5'-difosfoglukuronyltransferasen, enzymet som er ansvarlig for glukuronidering.

Eliminasjon

Emtricitabin utskilles hovedsakelig via nyrene med komplett gjenfinning av dosen i urin (omtrent 86 %) og feces (omtrent 14 %). Tretten prosent av emtricitabindosen ble gjenfunnet i urinen som tre metabolitter. Systemisk clearance av emtricitabin var gjennomsnittlig 307 ml/min. Etter oral administrasjon er eliminasjonshalveringstiden til emtricitabin omtrent 10 timer.

Den terminale eliminasjonshalveringstiden til rilpivirin er omtrent 45 timer. Etter oral administrasjon av en enkeltdose med [^{14}C]-rilpivirin kunne gjennomsnittlig 85 % og 6,1 % av radioaktiviteten gjenfinnes i henholdsvis feces og urin. I feces utgjorde uendret rilpivirin gjennomsnittlig 25 % av administrert dose. Kun spormengder av uendret rilpivirin (< 1 % av dosen) ble funnet i urin.

Tenofovir utskilles hovedsakelig via nyrene både via filtrasjon og et aktivt tubulært transportsystem (human, organisk aniontransportør 1 [hOAT1]) med omtrent 70–80 % av dosen utskilt uendret i urinen etter intravenøs administrasjon. Tilsynelatende clearance av tenofovir var i gjennomsnitt omtrent 307 ml/min. Clearance via nyrene er estimert til å være omtrent 210 ml/min, som er mer enn den glomerulære filtrasjonshastigheten. Dette indikerer at aktiv tubulær sekresjon er en viktig del av eliminasjonen av tenofovir. Etter oral administrasjon er eliminasjonshalveringstiden til tenofovir omtrent 12 til 18 timer.

Farmakokinetikk hos spesielle populasjoner

Eldre

Analyser av polulasjonsfarmakokinetikk hos hiv-infiserte pasienter viste at farmakokinetikken til rilpivirin ikke varierer mellom aldersgruppene (18 til 78 år) som ble evaluerte, med kun 2 pasienter 65 år eller eldre.

Kjønn

Farmakokinetikken til emtricitabin og tenofovir er tilsvarende hos mannlige og kvinnelige pasienter. Ingen klinisk relevante farmakokinetiske forskjeller for rilpivirin er observert mellom menn og kvinner.

Etnisk tilhørighet

Ingen klinisk viktige farmakokinetiske forskjeller på grunn av etnisk tilhørighet er identifisert.

Pediatrisk populasjon

Generelt sett er farmakokinetikken til emtricitabin hos spedbarn, barn og ungdom (mellom 4 måneder og 18 år) tilsvarende som hos voksne. Farmakokinetikken til rilpivirin og tenofovirdisoprosil hos barn og ungdom er under utredning. Doseringsanbefalinger for pediatriske pasienter kan ikke gis på grunn av utilstrekkelige data (se pkt. 4.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Begrensede data fra kliniske studier støtter dosering én gang per dag med Eviplera hos pasienter med mildt nedsatt nyrefunksjon (CrCl 50–80 ml/min). Langtids sikkerhetsdata for emtricitabin og tenofovirdisoprosilkomponentene i Eviplera har imidlertid ikke blitt evaluert hos pasienter med mildt nedsatt nyrefunksjon. Derfor skal Eviplera kun brukes hos pasienter med mildt nedsatt nyrefunksjon dersom de potensielle fordelene av behandlingen anses å oppveie for de potensielle risikoene (se pkt. 4.2 og 4.4).

Eviplera er ikke anbefalt til pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CrCl < 50 ml/min). Pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon trenger en justering av doseringsintervallet for emtricitabin og tenofovirdisoprosil som ikke kan oppnås med kombinasjonstabletten (se pkt. 4.2 og 4.4).

De farmakokinetiske parameterne ble i hovedsak fastsatt etter administrasjon av enkeltdoser av emtricitabin 200 mg eller tenofovirdisoprosil 245 mg til ikke-hiv-infiserte pasienter med varierende grad av nedsatt nyrefunksjon. Graden av nedsatt nyrefunksjon ble definert i henhold til baseline CrCl (normal nyrefunksjon når CrCl > 80 ml/min; mildt nedsatt nyrefunksjon med CrCl = 50–79 ml/min; moderat nedsatt nyrefunksjon med CrCl = 30–49 ml/min og alvorlig nedsatt nyrefunksjon med CrCl = 10–29 ml/min).

Gjennomsnittlig (% variasjonskoeffisient) emtricitabineksponering økte fra 12 (25 %) mikrog•time/ml hos pasienter med normal nyrefunksjon til 20 (6 %) mikrog•time/ml, 25 (23 %) mikrog•time/ml og

34 (6 %) mikrog•time/ml hos pasienter med henholdsvis mildt, moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Gjennomsnittlig (% variasjonskoeffisient) tenofovireksponering økte fra 2185 (12 %) ng•time/ml hos pasienter med normal nyrefunksjon til 3064 (30 %) ng•time/ml, 6009 (42 %) ng•time/ml og 15 985 (45 %) ng•time/ml hos pasienter med henholdsvis mildt, moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Hos pasienter med terminal nyresykdom (*End Stage Renal Disease*, ESRD) som trengte hemodialyse, økte legemiddeleksponeringen mellom dialyser betydelig i løpet av 72 timer til 53 mikrog•time/ml (19 %) for emtricitabin og i løpet av 48 timer til 42,857 ng•time/ml (29 %) for tenofovir.

Det ble gjennomført en liten klinisk studie for å evaluere sikkerhet, antiviral aktivitet og farmakokinetikken til tenofovirdisoproksil i kombinasjon med emtricitabin hos hiv-infiserte pasienter med nedsatt nyrefunksjon. En undergruppe pasienter med baseline CrCl mellom 50 og 60 ml/min som fikk dosering én gang daglig, fikk 2 til 4 ganger økning i eksponering for tenofovir og forverret nyrefunksjon.

Farmakokinetikken til rilpivirin er ikke studert hos pasienter med nyreinsuffisiens. Utskillingen av rilpivirin via nyrene er ubetydelig. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller ESRD kan plasmakonsentrasjonen øke på grunn av endret absorpsjon av legemidlet, distribusjon og/eller metabolisme som følge av nyredysfunksjon. Siden rilpivirin er bundet til plasmaproteiner i stor grad, er det ikke sannsynlig at en signifikant mengde vil fjernes ved hemodialyse eller peritoneal dialyse (se pkt. 4.9).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering av Eviplera er foreslått, men forsiktighet anbefales hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon. Eviplera har ikke blitt studert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (CPT-skår C). Derfor er ikke Eviplera anbefalt til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 4.4).

Farmakokinetikken til emtricitabin har ikke vært studert hos pasienter med varierende grad av leverinsuffisiens.

Rilpivirinhydroklorid metaboliseres og elimineres primært i leveren. I en studie som sammenlignet 8 pasienter med mildt nedsatt leverfunksjon (CPT-skår A) med 8 matchende kontroller, og 8 pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (CPT-skår B) med 8 matchende kontroller, var eksponeringen for rilpivirin ved gjentatt dosering 47 % høyere hos pasienter med mildt nedsatt leverfunksjon og 5 % høyere hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon. Rilpivirin er ikke studert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (CPT-skår C) (se pkt. 4.2). Det kan imidlertid ikke utelukkes at eksponering for farmakologisk aktivt, ubundet rilpivirin er signifikant forhøyet ved moderat nedsatt leverfunksjon.

En enkeltdose på 245 mg tenofovirdisoproksil ble administrert til ikke-hiv-infiserte pasienter med varierende grad av nedsatt leverfunksjon definert i henhold til CPT. Tenofovirs farmakokinetikk ble ikke vesentlig endret hos forsøkspersoner med nedsatt leverfunksjon, noe som tyder på at det ikke kreves justering av dosen hos disse personene. Gjennomsnittlig (% variasjonskoeffisient) tenofovir C_{max} - og $AUC_{0-\infty}$ -verdier var hhv. 223 (34,8 %) ng/ml og 2050 (50,8 %) ng•time/ml hos forsøkspersoner med normal leverfunksjon, sammenlignet med 289 (46,0 %) ng/ml og 2310 (43,5 %) ng•time/ml hos forsøkspersoner med moderat nedsatt leverfunksjon og 305 (24,8 %) ng/ml og 2740 (44,0 %) ng•time/ml hos forsøkspersoner med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Samtidig hepatitt B- og/eller C-virusinfeksjon

Generelt var farmakokinetikken til emtricitabin hos HBV-infiserte pasienter tilsvarende som hos friske og hiv-infiserte pasienter.

Populasjonsfarmakokinetiske analyser indikerer at samtidig hepatitt B- og/eller C-virusinfeksjon ikke hadde klinisk relevant effekt på eksponeringen for rilpivirin.

Bytte fra et efavirenz-basert regime

Effektdata fra studien GS-US-264-0111 (se pkt. 5.1) indikerer at den korte perioden med lavere rilpivirin-eksponering ikke påvirker den antivirale effekten av Eviplera. Synkende efavirenz-plasmanivåer førte til at den induktive effekten ble redusert og rilpivirinkonsentrasjonene begynte å normaliseres. I perioden med synkende efavirenz-plasmanivåer og økende rilpivirin-plasmanivåer etter byttet, hadde ingen av pasientene efavirenz- eller rilpivirinnivåer under sine respektive IC_{90} -nivåer på samme tid. Det kreves ingen dosejustering etter bytte fra et regime med efavirenz.

Graviditet og postpartum

Etter inntak av rilpivirin 25 mg én gang daglig som del av et antiretroviralt regime, var total eksponering for rilpivirin lavere under graviditet (likt i 2. og 3. trimester) enn postpartum. Nedgangen i den ubundne delen av rilpivirineksponering (dvs. aktiv) under graviditet sammenlignet med postpartum var mindre uttalt enn for total eksponering for rilpivirin.

Hos kvinner som fikk rilpivirin 25 mg én gang daglig under 2. trimester av graviditeten var gjennomsnittlige intraindividuelle verdier for total rilpivirin C_{max} , AUC_{24h} og C_{min} henholdsvis 21 %, 29 % og 35 % lavere enn postpartum, og under 3. trimester av graviditeten var verdiene for C_{max} , AUC_{24h} og C_{min} henholdsvis 20 %, 31 % og 42 % lavere enn postpartum.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data for emtricitabin indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjons- og utviklingstoksitet.

Prekliniske data for rilpivirinhydroklorid indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, legemiddelfarmakokinetikk, gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjons- og utviklingstoksitet. Levertoksisitet assosiert med leverenzyminduksjon ble sett hos gnagere. Hos hunder ble kolestaseliknende effekter observert.

Karsinogenitetsstudier med rilpivirin hos mus og rotter avslørte tumorigent potensiale spesifikt for disse artene, men anses ikke å ha relevans for mennesker.

Studier på dyr har vist begrenset placentapassasje av rilpivirin. Det er ikke kjent om placentaoverføring av rilpivirin forekommer hos gravide kvinner. Det var ingen teratogenisitet med rilpivirin hos rotter og kaniner.

Prekliniske data for tenofovirdisoprosil indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjons- og utviklingstoksitet. Funn i toksisitetstester ved gjentatt dosering til rotter, hunder og aper ved eksponeringsnivåer høyere enn eller tilsvarende kliniske eksponeringsnivåer og av mulig klinisk betydning, inkluderte nyre- og beinforandringer og en reduksjon i serumfosfatkonsentrasjonen. Beintoksisitet ble diagnostisert som osteomalasi (aper) og redusert BMD (rotter og hunder).

I gentoksisitetsstudier og toksisitetstester ved gjentatt dosering i én måned eller mindre med kombinasjonen av emtricitabin og tenofovirdisoprosil ble det ikke funnet forverring av toksikologiske effekter, sammenlignet med studier med de separate virkestoffene.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne

Krysskarmellosenatrium
Laktosemonohydrat
Magnesiumstearat
Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Polysorbat 20
Povidon
Maisstivelse, pregelatinisert

Filmdrasjering

Hypromellose
Aluminiumlakk, indigokarmin
Laktosemonohydrat
Polyetylenglykol
Jernoksid, rødt
Aluminiumlakk, paraoransje (E110)
Titandioksid
Triacetin

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Hold boksen tett lukket.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Boks av polyetylen med høy tetthet (HDPE) med barnesikret lukkeanordning av polypropylen som inneholder 30 filmdrasjerte tabletter og tørkemiddel av silikagel.

Følgende pakningsstørrelser finnes: esker som inneholder 1 boks med 30 filmdrasjerte tabletter og esker som inneholder 90 (3 bokser med 30) filmdrasjerte tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/737/001

EU/1/11/737/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 28. november 2011

Dato for siste fornyelse: 22. juli 2016

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2.).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE

MERKING PÅ BOKS OG ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Eviplera 200 mg/25 mg/245 mg filmdrasjerte tabletter
emtricitabin/rilpivirin/tenofovirdisoprosil

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 200 mg emtricitabin, 25 mg rilpivirin (som hydroklorid) og 245 mg tenofovirdisoprosil (som fumarat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktosemonohydrat og paraoransje aluminiumlakk (E110), se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmdrasjerte tabletter
90 (3 bokser med 30) filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Hold boksen tett lukket.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/737/001 30 filmdrasjerte tabletter
EU/1/11/737/002 90 (3 bokser med 30) filmdrasjerte tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Eviplera [kun på ytre emballasje]

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet. [Kun på ytre emballasje]

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC {nummer}
SN {nummer}
NN {nummer}
[kun på ytre emballasje]

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Eviplera 200 mg/25 mg/245 mg filmdrasjerte tabletter emtricitabin/rilpivirin/tenofovirdisoproksil

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Eviplera er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Eviplera
3. Hvordan du bruker Eviplera
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Eviplera
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Eviplera er og hva det brukes mot

Eviplera inneholder tre virkestoffer som brukes til å behandle infeksjon med humant immunsviktvirus (hiv):

- Emtricitabin, en nukleosid revers transkriptasehemmer (NRTI)
- Rilpivirin, en ikke-nukleosid revers transkriptasehemmer (NNRTI)
- Tenofovirdisoproksil, en nukleotid revers transkriptasehemmer (NtRTI)

Hvert av disse virkestoffene, også kjent som antiretrovirale legemidler, virker ved å forstyrre et enzym (et protein kalt "revers transkriptase") som er nødvendig for at viruset skal kunne formere seg.

Eviplera reduserer mengden av hiv i kroppen din. Dette vil forbedre immunsystemet ditt og redusere risikoen for utvikling av sykdommer som kan forbindes med hiv-infeksjon.

Eviplera er en behandling mot infeksjon med humant immunsviktvirus (hiv) hos voksne 18 år eller eldre.

2. Hva du må vite før du bruker Eviplera

Bruk ikke Eviplera

- **Dersom du er allergisk** overfor emtricitabin, rilpivirin, tenofovirdisoproksil eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

→ Hvis dette gjelder deg må du informere legen din omgående.

- **Dersom du bruker noen av de følgende legemidlene**
 - **karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital og fenytoin** (legemidler som brukes til behandling av epilepsi og for å hindre krampeanfall)
 - **rifampicin og rifapentin** (brukes til å behandle enkelte bakterieinfeksjoner som tuberkulose)

- **omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol og esomeprazol** (protonpumpehemmere som er legemidler som brukes til å forebygge og behandle magesår, halsbrann, refluks sykdom)
- **deksametason** (et kortikosteroid som brukes til å behandle betennelse og undertrykke immunsystemet) når det tas gjennom munnen eller som injeksjon (unntatt som enkeltdosebehandling)
- **produkter som inneholder johannesurt** (*Hypericum perforatum*) (et urtemiddel som brukes mot depresjon og angst)

Advarsler og forsiktighetsregler

Du må følges opp av legen din mens du tar Eviplera.

- Dette legemidlet er ikke en kur mot hiv-infeksjon. Mens du tar Eviplera kan du fortsatt utvikle infeksjoner eller andre sykdommer forbundet med hiv-infeksjon.
- **Informér legen din dersom du har hatt nyresykdom** eller hvis prøver har vist nyreproblemer. Eviplera kan påvirke nyrene. Før og i løpet av behandlingen kan legen din be om blodprøver for å måle nyrefunksjonen. Eviplera er ikke anbefalt hvis du har moderat til alvorlig nyresykdom.

Eviplera tas ikke vanligvis sammen med andre legemidler som kan skade nyrene (se *Andre legemidler og Eviplera*). Dersom dette er uunngåelig, vil legen din overvåke nyrefunksjonen én gang i uken.

- Snakk med lege dersom du har osteoporose, har en historikk med benbrudd eller har benproblemer.
- **Informér legen din hvis du tidligere har hatt leversykdom, inkludert hepatitt.** Hiv-pasienter med leversykdom (inkludert kronisk hepatitt B eller C), som behandles med antiretrovirale legemidler, har høyere risiko for alvorlige og potensielt dødelige leverkomplikasjoner. Hvis du har hepatitt B, vil legen nøye vurdere det beste behandlingsregimet for deg. To av virkestoffene i Eviplera (tenofoviridisoproksil og emtricitabin) viser noe aktivitet mot hepatitt B-virus. Hvis du tidligere har hatt leversykdom eller kronisk hepatitt B-infeksjon, kan legen din ta blodprøver for å overvåke leverfunksjonen.

Hvis du har hepatitt B-infeksjon, kan leverproblemer bli verre etter at du slutter å ta Eviplera. Det er viktig at du ikke slutter å ta Eviplera uten å snakke med legen din: se avsnitt 3, *Ikke avbryt behandling med Eviplera*.

- **Snakk med lege umiddelbart, og avbryt behandling med Eviplera dersom du utvikler et hudutslett med følgende symptomer: feber, blemmer, rødhet i øynene dine og hevelse i ansiktet, munn eller kropp.** Dette kan bli alvorlig eller potensielt livstruende.
- **Snakk med legen din hvis du er over 65 år gammel.** Det er studert for få pasienter over 65 år. Hvis du er over 65 år og har fått foreskrevet Eviplera, vil legen overvåke deg nøye.

Mens du tar Eviplera

Når du begynner å bruke Eviplera, må du se etter:

- alle tegn på betennelse eller infeksjon
- beinproblemer (uttrykt som vedvarende eller forverrede beinsmerter og noen ganger med beinbrudd som resultat) kan også inntreffe grunnet skade på nyrenes tubulære celler (se pkt. 4, *Mulige bivirkninger*). Si det til legen din dersom du har beinsmerter eller beinbrudd.

Tenofovirdisoproksil (en komponent i Eviplera) kan også forårsake tap av beinmasse. Alt i alt er det usikkert hvilken effekt tenofovirdisoproksil har på langsiktig beinhelse og fremtidig risiko for beinbrudd hos voksne pasienter.

→ Dersom du legger merke til noen av disse symptomene må du omgående snakke med legen din.

Barn og ungdom

Ikke gi dette legemidlet til barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Eviplera

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette gjelder også reseptfrie legemidler og urteprodukter.

Informér legen din hvis du tar noe av det følgende:

- **Ethvert legemiddel som inneholder:**
 - emtricitabin
 - rilpivirin
 - tenofovirdisoproksil
 - tenofoviralafenamid
 - andre antivirale legemidler som inneholder lamivudin eller adefovirdipivoksil

Eviplera kan innvirke på andre legemidler. Som en følge av dette kan mengden av Eviplera eller andre legemidler i blodet ditt påvirkes. Dette kan hindre medisinene dine fra å virke skikkelig, eller kan gjøre bivirkninger verre. I noen tilfeller kan det være nødvendig at legen justerer dosen din eller kontrollerer blodnivåene dine.

- **Legemidler som kan skade nyrene dine**, omfatter for eksempel:
 - aminoglykosider (som streptomycin, neomycin og gentamycin), vankomycin (mot bakterieinfeksjoner)
 - foscarnet, ganciklovir, cidofovir (mot virusinfeksjoner)
 - amfotericin B, pentamidin (mot soppinfeksjoner)
 - interleukin-2, også kalt aldesleukin (for å behandle kreft)
 - ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs, for å lindre bein- eller muskelsmerter)
- **Legemidler som inneholder didanosin (mot hiv-infeksjon):** Hvis du bruker Eviplera sammen med andre antivirale legemidler som inneholder didanosin, kan didanosinnivået i blodet øke og CD4+-celleantallet reduseres. Det er i sjeldne tilfeller rapportert om betennelse i bukspyttkjertelen og melkesyreacidose (for mye melkesyre i blodet), noen ganger med dødelig utfall, når legemidler som inneholder tenofovirdisoproksil og didanosin har blitt brukt sammen. Din lege vil nøye vurdere om du skal behandles med andre legemidler brukt til å behandle hiv-infeksjon (se *Andre legemidler brukt mot hiv-infeksjon*).

- **Andre legemidler brukt mot hiv-infeksjon:** Ikke-nukleoside revers transkriptasehemmere (NNRTI-er). Eviplera inneholder en NNRTI (rilpivirin) så Eviplera skal ikke kombineres med andre legemidler av denne typen. Legen din vil diskutere et annet legemiddel med deg om nødvendig.
 - **Rifabutin**, et legemiddel til å behandle enkelte bakterieinfeksjoner. Dette legemidlet kan redusere mengden av rilpivirin (en bestanddel i Eviplera) i blodet ditt. Det kan være nødvendig at legen gir deg en tilleggsdose med rilpivirin for å behandle hiv-infeksjonen din (se avsnitt 3, *Hvordan du bruker Eviplera*).
 - **Antibiotika brukt til å behandle bakterieinfeksjoner** inkludert tuberkulose, som inneholder:
 - klaritromycin
 - erytromycin
 Disse legemidlene kan øke mengden av rilpivirin (en bestanddel i Eviplera) i blodet ditt. Det kan være nødvendig at legen endrer antibiotikadosen eller gir deg en annen type antibiotika.
 - **Legemidler for magesår, halsbrann eller reflukssykdom** som:
 - syrenøytraliserende midler (aluminium-/magnesiumhydroksid eller kalsiumkarbonat)
 - H₂-antagonister (famotidin, cimetidin, nizatidin eller ranitidin)
 Disse legemidlene kan redusere mengden av rilpivirin (en bestanddel i Eviplera) i blodet ditt. Dersom du tar noen av disse legemidlene vil legen din enten: gi deg et annet legemiddel mot magesår, halsbrann eller reflukssykdom, eller anbefale hvordan og når du skal ta det legemidlet.
 - **Dersom du tar et syrenøytraliserende middel** (som legemidler som inneholder magnesium eller kalium), ta det minst 2 timer før eller minst 4 timer etter Eviplera (se avsnitt 3, *Hvordan du bruker Eviplera*).
 - **Dersom du tar en H₂-antagonist** (brukes også til å behandle magesyre eller reflukssykdom), ta den minst 12 timer før eller minst 4 timer etter Eviplera. H₂-antagonister kan kun tas én gang daglig hvis du tar Eviplera. H₂-antagonister skal ikke tas to ganger per dag. Snakk med legen din om en alternativ behandlingsplan (se avsnitt 3, *Hvordan du bruker Eviplera*).
 - **Metadon**, et legemiddel brukt til behandling av opiatavhengighet, da det kan være nødvendig at legen endrer metadondosen din.
 - **Dabigatraneteksilat**, et legemiddel som brukes til å behandle hjertelidelser, da det kan være nødvendig at legen overvåker nivåene av dette legemidlet i blodet ditt.
- **Informér legen din hvis du bruker noen av disse legemidlene.** Ikke avslutt behandlingen uten først å kontakte legen din.

Graviditet og amming

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

- **Bruk sikker prevensjon** mens du bruker Eviplera.
- **Informér legen din omgående hvis du blir gravid eller hvis du planlegger å bli gravid.** Gravide kvinner skal diskutere bruken av Eviplera med lege. Legen din vil diskutere de potensielle fordelene og ulempene ved å ta Eviplera for deg og barnet ditt.
- **Hvis du har tatt Eviplera** i løpet av svangerskapet, vil legen din be om regelmessige blodprøver og andre diagnostiske prøver for å følge ditt barns utvikling. Hos barn av mødre som har tatt NRTI-er i løpet av svangerskapet, oppveide fordelene ved beskyttelse mot hiv risikoen for bivirkninger.

Du må ikke amme under behandling med Eviplera. Dette skyldes at virkestoffet i dette legemidlet utskilles i morsmelk.

Kvinner som er hiv-smittet anbefales å ikke amme, da hiv-infeksjonen kan overføres til barnet via morsmelk.

Hvis du ammer eller vurderer å amme, **bør du snakke med legen så snart som mulig.**

Kjøring og bruk av maskiner

Ikke kjør bil eller bruk maskiner hvis du føler deg trett, søvnig eller svimmel etter at du har tatt legemidlet.

Eviplera inneholder laktose, paraoransje aluminiumlakk (E110) og natrium

- Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.
- **Informer legen din dersom du er allergisk mot paraoransje aluminiumlakk (E110).** Eviplera inneholder paraoransje aluminiumlakk, også kalt "E110", som kan forårsake allergiske reaksjoner.
- Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Eviplera

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den vanlige dosen er én tablett hver dag via munnen. Tabletten må tas med mat. Dette er viktig for å få de riktige nivåene av virkestoffer i kroppen din. En ernæringsdrikk alene erstatter ikke mat.

Svelg tabletten hel med vann.

Ikke tygg, knus eller del tabletten – hvis du gjør det kan det påvirke måten legemidlet frigjøres i kroppen.

Hvis legen din ønsker å stanse behandlingen med én av bestanddelene i Eviplera eller endre dosen av Eviplera, kan du få emtricitabin, rilpivirin og/eller tenofovirdisoprosil separat eller med andre legemidler for behandling av hiv-infeksjon.

Dersom du tar et syrenøytraliserende middel som legemidler som inneholder magnesium eller kalium. Ta det minst 2 timer før eller minst 4 timer etter Eviplera.

Dersom du tar en H₂-antagonist, som famotidin, cimetidin, nizatidin eller ranitidin. Ta den minst 12 timer før eller minst 4 timer etter Eviplera. H₂-antagonister kan kun tas én gang daglig hvis du tar Eviplera. H₂-antagonister skal ikke tas to ganger per dag. Snakk med legen din om en alternativ behandlingsplan.

Dersom du tar rifabutin. Det kan være nødvendig at legen gir deg en tilleggsdose med rilpivirin. Ta rilpivirintabletten samtidig med at du tar Eviplera. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Dersom du tar for mye av Eviplera

Dersom du ved et uhell tar mer enn den anbefalte dosen med Eviplera, kan du ha økt risiko for å få mulige bivirkninger av dette legemidlet (se avsnitt 4, *Mulige bivirkninger*).

Kontakt legen din eller nærmeste legevakt umiddelbart for råd. Ta med deg boksen med tablettene, slik at du lett kan beskrive hva du har tatt.

Dersom du har glemt å ta Eviplera

Det er viktig at du ikke går glipp av noen doser med Eviplera.

Om du går glipp av en dose:

- **Hvis du oppdager det innen 12 timer** etter tidspunktet du vanligvis tar Eviplera, må du ta tablettene så raskt som mulig. Ta alltid tablettene med mat. Ta så neste dose som vanlig.
- **Hvis du oppdager det mer enn 12 timer** etter tidspunktet du vanligvis tar Eviplera, må du ikke ta den glemte dosen. Vent, og ta så neste dose til vanlig tid med mat.

Hvis du kaster opp tidligere enn 4 timer etter at du har tatt Eviplera, tar du en ny tablett med mat. **Hvis du kaster opp senere enn 4 timer etter at du har tatt Eviplera** trenger du ikke å ta en ny tablett før din neste planlagte tablett.

Ikke avbryt behandling med Eviplera

Ikke avbryt behandling med Eviplera uten å snakke med legen din. Avbrutt behandling med Eviplera kan virke sterkt inn på din respons på senere behandling. Hvis behandlingen med Eviplera avbrytes, må du, uansett grunn, snakke med lege før du begynner å ta Eviplera-tabletter igjen. Legen din kan vurdere å gi deg virkestoffene i Eviplera separat hvis du har problemer eller trenger justering av dosen.

Når lageret ditt av Eviplera begynner å bli lavt, må du skaffe mer fra lege eller apotek. Dette er svært viktig fordi virusmengden kan begynne å øke hvis man avbryter behandlingen, selv i kort tid. Viruset kan da bli vanskeligere å behandle.

Hvis du har hiv-infeksjon og hepatitt B, er det spesielt viktig at du ikke avslutter Eviplera-behandlingen uten først å ha diskutert dette med legen din. Noen pasienter har avgitt blodprøver eller hatt symptomer som viste at hepatitten ble verre etter at de sluttet med emtricitabin eller tenofoviridisoproksil (to av de tre virkestoffene i Eviplera). Hvis behandlingen med Eviplera avsluttes, kan det hende legen din ber deg gjenoppta behandling av hepatitt B. Det kan hende du trenger å ta blodprøver for å sjekke hvordan leveren din virker i 4 måneder etter avsluttet behandling. Hos enkelte pasienter med fremskreden leversykdom eller cirrhose er det ikke anbefalt å avslutte behandlingen ettersom dette kan føre til en forverring av hepatitten, som kan være livstruende.

→ **Informér legen din omgående** om nye eller uvanlige symptomer du legger merke til etter avsluttet behandling, spesielt med hensyn til symptomer som normalt er forbundet med hepatitt B-infeksjon.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Mulige bivirkninger: informer legen din omgående

- **Melkesyreacidose** (for mye melkesyre i blodet) er en sjelden, men potensielt livstruende bivirkning av enkelte legemidler mot hiv. Melkesyreacidose forekommer oftere hos kvinner – spesielt hvis de er overvektige, og hos personer med leversykdom. Følgende kan være tegn på melkesyreacidose:
 - Dyp, hurtig pusting
 - Tretthet eller døsighet
 - Kvalme, oppkast
 - Magesmerter

→ **Dersom du tror du har melkesyreacidose må du informere legen din omgående.**

Alle tegn på betennelse eller infeksjon. Hos noen pasienter med fremskreden hiv-infeksjon (AIDS) og tidligere opportunistiske infeksjoner (infeksjoner som forekommer hos personer med et svakt immunsystem), kan tegn og symptomer på betennelse fra tidligere infeksjoner forekomme like etter at hiv-behandling er påbegynt. Man tror at disse symptomene skyldes en forbedring av kroppens immunrespons, noe som gjør at kroppen kan bekjempe infeksjoner som kan ha vært til stede uten klare symptomer.

I tillegg til opportunistiske infeksjoner, kan autoimmune sykdommer (en tilstand hvor immunsystemet angriper friskt kroppsvev) også forekomme etter at du har startet med medisiner for din hiv-infeksjon. Autoimmune sykdommer kan forekomme flere måneder etter behandlingsstart. Hvis du merker symptomer på infeksjon eller andre symptomer, slik som muskelsvekkelse, svakhet som begynner i hender og føtter og brer seg oppover mot sentrum av kroppen, hjertebank, skjelving eller hyperaktivitet, må du kontakte legen din umiddelbart for å få nødvendig behandling.

→ **Dersom du merker symptomer på betennelse eller infeksjon må du informere legen din omgående**

Svært vanlige bivirkninger

(kan ramme flere enn 1 av 10 personer)

- Diaré, oppkast, kvalme
- Søvnproblemer (*insomnia*)
- Svimmelhet, hodepine
- Utslett
- Svakhetsfølelse

Tester kan også vise:

- Reduksjon i fosfatnivået i blodet
- Økning i kreatininasenivået i blodet som kan føre til muskelsmerter og svakhet
- Økning i kolesterolnivået og/eller pankreatisk amylase i blodet
- Økning i leverenzymnivået i blodet

→ **Dersom noen av bivirkningene blir alvorlige, må du informere legen din.**

Vanlige bivirkninger

(kan ramme opptil 1 av 10 personer)

- Redusert appetitt
- Depresjon og nedstemthet
- Tretthet, søvnighet (*somnolens*)
- Døsighet
- Smerter, magesmerter eller ubehag, oppblåsthet, tørr munn
- Unormale drømmer, søvnforstyrrelser
- Fordøyelsesbesvær som fører til ubehag etter måltider, luft i magen (*flatulens*)
- Utslett (inkludert røde flekker, iblant med blemmer eller hevelser i huden), som kan være allergiske reaksjoner, kløe, endret hudfarge, inkludert mørkere hudflekker.
- Andre overfølsomhetsreaksjoner, som tungpustethet, hovenhet eller svimmelhet
- Tap av benmasse

Tester kan også vise:

- Lavt antall hvite blodlegemer (en reduksjon i antallet hvite blodlegemer kan gjøre deg mer mottakelig for infeksjoner)
- Lavt blodplateantall (en type blodcelle involvert i koagulering/levring av blodet)
- Reduksjon av hemoglobin i blodet (lavt antall røde blodlegemer)
- Økt triglyseridnivå (*fettsyrer*), økt mengde av gallepigment eller sukker i blodet
- Problemer med bukspyttkjertel

→ **Dersom noen av bivirkningene blir alvorlige, må du informere legen din.**

Mindre vanlige bivirkninger

(kan ramme opptil 1 av 100 personer)

- Anemi (lavt antall røde blodlegemer)
- Smerter i magen forårsaket av betennelse i bukspyttkjertelen
- Nedbrytning av muskler, muskelsmerter eller svakhet
- Hevelser i ansikt, lepper, tunge eller hals
- Tegn eller symptomer på betennelse eller infeksjon
- Alvorlige hudreaksjoner, inkludert utslett ledsaget av feber, hevelse og leverproblemer
- Skade på nyretubuli

Tester kan også vise:

- Nedsatt mengde kalium i blodet
- Økt kreatininnivå i blodet
- Endringer i urinen

→ **Dersom noen av bivirkningene blir alvorlige, må du informere legen din.**

Sjeldne bivirkninger

(kan ramme opptil 1 av 1000 personer)

- Melkesyreacidose (se *Mulige bivirkninger: Informer legen din omgående*)
- Ryggsmertor forårsaket av nyreproblemer, inkludert nyresvikt. Legen din kan ta blodprøver for å se om nyrene dine fungerer ordentlig.
- Fettlever
- Gul hud eller gule øyne, kløe eller smerter i magen som er forårsaket av betennelse i leveren
- Betennelse i nyrene, store mengder urin og tørste
- Mykere knokler (med beinsmerter og noen ganger med beinbrudd som resultat)

Nedbrytning av muskler, mykere knokler (med beinsmerter og noen ganger med beinbrudd som resultat), muskelsmerter, muskelsvakhet og lavere innhold av kalium eller fosfat i blodet kan forekomme på grunn av skade på tubuliceller i nyrene.

→ **Dersom noen av bivirkningene blir alvorlige, må du informere legen din.**

Andre virkninger som kan ses under hiv-behandling

Hyppigheten av følgende bivirkninger er ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

- **Beinproblemer.** Noen pasienter som tar antiretrovirale kombinasjonslegemidler som Eviplera, kan utvikle en beinsykdom kalt *osteonekrose* (beinvevet dør som en følge av manglende blodforsyning til beinet). Bruk av denne typen legemiddel over lang tid, bruk av kortikosteroider, inntak av alkohol, et svært svakt immunsystem og overvekt kan være noen av risikofaktorene for å utvikle denne sykdommen. Tegn på osteonekrose er:
 - Stive ledd
 - Leddsmerter (spesielt i hofter, knær og skuldre)
 - Bevegelsesbesvær

→ **Dersom du merker noen av disse symptomene, må du informere legen din.**

I løpet av hiv-behandlingen kan det forekomme en økning i vekt og av nivåene av blodlipider og -glukose. Dette er delvis tilknyttet gjenopprettet helse og livsstil, og når det gjelder blodlipider noen ganger selve hiv-legemidlene. Legen din vil ta prøver for disse endringene.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Eviplera

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på boksen og esken etter {Utløpsdato}. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Hold boksen tett lukket.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Eviplera

- **Virkestoffer er** *emtricitabin*, *rilpivirin* og *tenofovirdisoproksil*. Hver filmdrasjerte Eviplera-tablett inneholder 200 mg emtricitabin, 25 mg rilpivirin (som hydroklorid) og 245 mg tenofovirdisoproksil (som fumarat).
- **Andre innholdsstoffer er:**
Tablettkjerne:
Mikrokrystallinsk cellulose, laktosemonohydrat, povidon, pregelatinisert maisstivelse, polysorbat 20, krysskarmellosenatrium og magnesiumstearat.

Filmdrasjering:
Hypromellose, indigokarmin aluminiumlakk, laktosemonohydrat, polyetylglykol, rødt jernoksid, paraoransje aluminiumlakk (E110), titandioksid og triacetin.

Hvordan Eviplera ser ut og innholdet i pakningen

Eviplera er lillaaktig-rosa, kapselformede, filmdrasjerte tabletter som er gravert på den ene siden med "GSI" og er glatt på den andre siden. Eviplera leveres i bokser med 30 tabletter og i pakninger med 3 bokser, hver med 30 tabletter. Hver boks inneholder tørkemiddel av silikagel som må holdes i boksen for å hjelpe med å beskytte tablettene dine. Tørkemidlet av silikagel er oppbevart i en egen pose eller beholder og skal ikke svelges.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG IV

VITENSKAPELIGE KONKLUSJONER OG GRUNNLAG FOR ENDRING I VILKÅRENE FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN(E)

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapportene(e) (PSUR) for emtricitabin/rilpivirin/tenofovirdisoproksil har PRAC kommet fram til følgende konklusjoner:

Basert på tilgjengelige data om redusert benmineraltetthet fra kliniske studier, litteratur, spontanrapporter og med tanke på en plausibel virkningsmekanisme, anser PRAC at en årsakssammenheng mellom emtricitabin/rilpivirin/tenofovirdisoproksil og redusert benmineraltetthet er minst en rimelig mulighet. PRAC vurderer det også slik at gjeldende advarsel/forholdsregel om benefekter bør styrkes ytterligere. PRAC konkluderte med at produktinformasjonen til legemidler som inneholder emtricitabin/rilpivirin/tenofovirdisoproksil, skal endres i samsvar med dette.

Etter å ha gjennomgått PRACs anbefaling er CHMP enig med PRACs generelle konklusjoner og grunnlag for anbefaling.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for emtricitabin/rilpivirin/tenofovirdisoproksil mener CHMP at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder emtricitabin/rilpivirin/tenofovirdisoproksil er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen(e).