

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Eviplera 200 mg/25 mg/245 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 200 mg de emtricitabina, 25 mg de rilpivirina (como cloridrato) e 245 mg de tenofovir disoproxil (como fumarato).

Excipientes com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película contém 277 mg de lactose mono-hidratada e 4 microgramas de laca de alumínio amarelo sol (E110).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimido revestido por película, de cor rosa-púrpura, em forma de cápsula com as dimensões 19 mm x 8,5 mm, impresso num lado com “GSI” e liso no outro lado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Eviplera é indicado para o tratamento de adultos infetados pelo vírus da imunodeficiência humana do tipo 1 (VIH-1) sem mutações conhecidas associadas a resistência aos inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa (NNRTIs), ao tenofovir ou à emtricitabina, e com uma carga viral de ARN VIH-1 ≤ 100.000 cópias/ml (ver secções 4.2, 4.4 e 5.1).

Os testes de resistência genotípica e/ou dados históricos de resistência devem servir de orientação para a utilização de Eviplera (ver secções 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

Eviplera deve ser iniciado por um médico com experiência no tratamento da infeção por VIH.

Posologia

Adultos

A dose recomendada de Eviplera é um comprimido, tomado por via oral, uma vez por dia. Eviplera **tem de ser tomado com alimentos** (ver secção 5.2).

Quando estiver indicada a interrupção terapêutica com um dos componentes de Eviplera ou quando for necessária uma modificação da dose, estão disponíveis as formulações separadas de emtricitabina, cloridrato de rilpivirina e tenofovir disoproxil. Por favor consulte o Resumo das Características do Medicamento destes mesmos medicamentos.

Se um doente se esquecer de uma dose de Eviplera no período de 12 horas após a hora em que é habitualmente tomada, o doente tem de tomar Eviplera com alimentos logo que for possível e continuar com o esquema de toma normal. Se um doente se esquecer de uma dose de Eviplera e

tiverem decorrido mais de 12 horas, o doente não deve tomar a dose esquecida e continuar simplesmente com o esquema de toma habitual.

Se um doente vomitar no espaço de 4 horas após tomar Eviplera, tem de tomar outro comprimido de Eviplera com alimentos. Se um doente vomitar depois de mais de 4 horas após tomar Eviplera, não necessita de tomar outra dose de Eviplera até a sua próxima dose conforme o esquema de toma normal.

Ajuste posológico

Se Eviplera for coadministrado com rifabutina, recomenda-se que seja tomado um comprimido adicional de 25 mg de rilpivirina por dia concomitantemente com Eviplera, durante a administração de rifabutina (ver secção 4.5).

Populações especiais

Idosos

Eviplera não foi estudado em doentes com idade superior a 65 anos. Eviplera deve ser administrado com precaução em doentes idosos (ver secções 4.4 e 5.2).

Afeção renal

O tratamento com Eviplera resultou num pequeno aumento precoce dos níveis médios da creatinina sérica, os quais permaneceram estáveis ao longo do tempo e não foram considerados clinicamente relevantes (ver secção 4.8).

Dados limitados de estudos clínicos suportam a dose de Eviplera uma vez por dia em doentes com afeção renal ligeiro (depuração da creatinina de (ClCr) 50 – 80 ml/min). Contudo, dados de segurança a longo prazo, relativos aos componentes de Eviplera emtricitabina e tenofovir disoproxil, não foram avaliados em doentes com afeção renal ligeiro. Desta forma, Eviplera só deve ser utilizado em doentes com afeção renal ligeiro se os benefícios potenciais do tratamento superarem os riscos potenciais (ver secções 4.4 e 5.2).

Eviplera não é recomendado em doentes com afeção renal moderado ou grave (ClCr < 50 ml/min). Doentes com afeção renal moderado ou grave requerem um ajuste do intervalo posológico da emtricitabina e do tenofovir disoproxil que não pode ser obtido com o comprimido de associação (ver secções 4.4 e 5.2).

Afeção hepática

Existem informações limitadas sobre a utilização de Eviplera em doentes com afeção hepática ligeiro ou moderado (Child Pugh Turcotte (CPT) Classe A ou B). Não é necessário um ajuste posológico de Eviplera em doentes com afeção hepática ligeiro ou moderado. Eviplera deve ser utilizado com precaução em doentes com afeção hepática moderado. Eviplera não foi estudado em doentes com afeção hepática grave (CPT Classe C). Portanto, Eviplera não é recomendado em doentes com afeção hepática grave (ver secções 4.4 e 5.2).

Em caso de interrupção do tratamento com Eviplera em doentes coinfectados por VIH e vírus da hepatite B (VHB), estes doentes devem ser cuidadosamente monitorizados para detetar evidências de exacerbação de hepatite (ver secção 4.4).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Eviplera em crianças com idade inferior a 18 anos de idade não foram estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos na secção 5.2 mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

Gravidez

Foram observadas exposições inferiores de rilpivirina (um dos componentes de Eviplera) durante a gravidez. Por conseguinte, a carga viral deve ser cuidadosamente monitorizada. Em alternativa, pode considerar-se a mudança para outro regime antirretroviral (ver secções 4.4, 4.6, 5.1 e 5.2).

Modo de administração

Eviplera tem de ser tomado por via oral, uma vez por dia com alimentos (ver secção 5.2). Recomenda-se que Eviplera seja engolido inteiro com água. O comprimido revestido por película não deve ser mastigado, esmagado ou dividido porque pode afetar a absorção de Eviplera.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Eviplera não deve ser administrado concomitantemente com os seguintes medicamentos, porque podem ocorrer diminuições significativas das concentrações plasmáticas de rilpivirina (devido à indução da enzima citocromo P450 [CYP]3A ou ao aumento do pH gástrico), que podem resultar na perda do efeito terapêutico de Eviplera:

- os anticonvulsivos carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína
- os antimicobacterianos rifampicina, rifapentina
- inibidores da bomba de prótons, como por exemplo, omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol
- o glucocorticoide sistémico dexametasona, exceto como tratamento de dose única
- hipericão (*Hypericum perforatum*)

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Falência virológica e desenvolvimento de resistência

Eviplera não foi avaliado em doentes com falência virológica prévia a qualquer outra terapêutica antirretroviral. Não existem dados suficientes para justificar o uso em doentes com falência prévia de NNRTIs. Os testes de resistência e/ou os dados históricos de resistência devem servir de orientação para a utilização de Eviplera (ver secção 5.1).

Na análise agrupada da eficácia dos dois estudos clínicos de Fase III (C209 [ECHO] e C215 [THRIVE]) durante 96 semanas, os doentes tratados com emtricitabina/tenofovir disoproxil + rilpivirina com uma carga viral basal de ARN VIH-1 > 100.000 cópias/ml apresentaram um maior risco de falência virológica (17,6% com rilpivirina *versus* 7,6% com efavirenz) em comparação com doentes com uma carga viral basal de ARN VIH-1 ≤ 100.000 cópias/ml (5,9% com rilpivirina *versus* 2,4% com efavirenz). A taxa de falência virológica em doentes tratados com emtricitabina/tenofovir disoproxil + rilpivirina na semana 48 e na semana 96 foi, respetivamente, de 9,5% e 11,5%, e de 4,2% e 5,1% no grupo de emtricitabina/tenofovir disoproxil + efavirenz. A diferença na taxa de novas falências virológicas da análise desde a semana 48 até à semana 96 entre os grupos de rilpivirina e efavirenz não foi estatisticamente significativa. Doentes com uma carga viral basal de ARN VIH-1 > 100.000 cópias/ml que apresentaram falência virológica, demonstraram uma taxa mais elevada de resistência emergente do tratamento com NNRTIs. Mais doentes que falharam virologicamente com rilpivirina do que aqueles que falharam virologicamente com efavirenz desenvolveram resistência associada à lamivudina/emtricitabina (ver secção 5.1).

Efeitos cardiovasculares

Em doses supratrapêuticas (75 mg e 300 mg uma vez por dia), a rilpivirina foi associada ao prolongamento do intervalo QTc do eletrocardiograma (ECG) (ver secções 4.5 e 5.1). A rilpivirina na dose recomendada de 25 mg uma vez por dia não está associada a um efeito clinicamente relevante sobre o QTc. Eviplera deve ser utilizado com precaução quando administrado concomitantemente com medicamentos com um risco conhecido de *Torsade de Pointes*.

Coadministração com outros medicamentos

Eviplera não deve ser administrado concomitantemente com outros medicamentos que contêm emtricitabina, tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamida ou outros análogos da citidina, como a lamivudina (ver secção 4.5). Eviplera não deve ser administrado concomitantemente com cloridrato de rilpivirina a menos que seja necessário para ajuste posológico com rifabutina (ver secções 4.2 e 4.5). Eviplera não deve ser administrado concomitantemente com adefovir dipivoxil (ver secção 4.5).

A coadministração de Eviplera e didanosina não é recomendada (ver secção 4.5).

Afeção renal

Eviplera não é recomendado em doentes com afeção renal moderado ou grave ($\text{ClCr} < 50 \text{ ml/min}$). Doentes com afeção renal moderado ou grave requerem um ajuste do intervalo posológico de emtricitabina e tenofovir disoproxil que não pode ser obtido com o comprimido de associação (ver secções 4.2 e 5.2). A utilização de Eviplera deve ser evitada com a utilização concomitante ou recente de um medicamento nefrotóxico (ver secção 4.5). Caso seja inevitável a utilização concomitante de Eviplera e de agentes nefrotóxicos, a função renal tem de ser monitorizada semanalmente (ver secções 4.5 e 4.8).

Foram notificados casos de insuficiência renal aguda após o início de doses altas ou múltiplos fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) em doentes tratados com tenofovir disoproxil e com fatores de risco para disfunção renal. Se Eviplera for coadministrado com um AINE, a função renal deve ser devidamente monitorizada.

Com a utilização de tenofovir disoproxil na prática clínica, foram notificadas insuficiência renal, afeção renal, creatinina elevada, hipofosfatemia e tubulopatia proximal (incluindo síndrome de Fanconi) (ver secção 4.8).

Recomenda-se que a ClCr seja calculada em todos os doentes antes do início da terapêutica com Eviplera e que a função renal (ClCr e fosfato sérico) seja também monitorizada após duas a quatro semanas de tratamento, após três meses de tratamento e em intervalos de três a seis meses em doentes sem fatores de risco renal. Nos doentes em risco de afeção renal, é necessária uma monitorização mais frequente da função renal.

Se o fosfato sérico for $< 1,5 \text{ mg/dl}$ ($0,48 \text{ mmol/l}$) ou a ClCr diminuir para valores $< 50 \text{ ml/min}$ em qualquer doente a receber Eviplera, a função renal deve ser reavaliada dentro de uma semana, incluindo os níveis sanguíneos de glucose e potássio e as concentrações de glucose na urina (ver secção 4.8, tubulopatia proximal). Como Eviplera é uma associação de medicamentos e o intervalo posológico dos componentes individuais não pode ser alterado, o tratamento com Eviplera tem de ser interrompido em doentes com diminuição confirmada da ClCr para valores $< 50 \text{ ml/min}$ ou uma diminuição do fosfato sérico para níveis $< 1,0 \text{ mg/dl}$ ($0,32 \text{ mmol/l}$). A interrupção do tratamento com Eviplera também deve ser considerada em caso de declínio progressivo da função renal nos casos em que não foi identificada qualquer outra causa. Caso a interrupção da terapêutica com um dos componentes de Eviplera seja indicada ou uma modificação da dose seja necessária, estão disponíveis formulações separadas de emtricitabina, cloridrato de rilpivirina e tenofovir disoproxil.

Efeitos ósseos

Um subestudo por absorciometria de raio X de dupla energia (DXA) dos dois estudos de Fase III (C209 e C215) investigou o efeito da rilpivirina em comparação com o controlo, tanto na população total como de acordo com o regime terapêutico de base, nas alterações da densidade mineral óssea (DMO) do corpo inteiro e do teor mineral ósseo (TMO) na semana 48 e na semana 96. Os subestudos por DXA indicaram que diminuições pequenas, mas estatisticamente significativas, da DMO do corpo inteiro e do TMO basais foram semelhantes para rilpivirina e controlo na semana 48 e na semana 96. Não houve diferença na alteração da DMO do corpo inteiro ou do TMO basais para a rilpivirina em

comparação com o controlo, nem na população total nem naqueles doentes tratados com um regime terapêutico de base incluindo tenofovir disoproxil.

As anomalias ósseas, tais como osteomalacia que podem manifestar-se como dor óssea persistente ou agravada e que podem contribuir infrequentemente para fraturas, podem ser associadas a tubulopatia renal proximal induzida por tenofovir disoproxil (ver secção 4.8).

Foram observadas diminuições da DMO com tenofovir disoproxil em estudos clínicos controlados e aleatorizados com duração de até 144 semanas em doentes infetados pelo VIH ou VHB. Estas diminuições da DMO geralmente melhoraram após a interrupção do tratamento.

Noutros estudos (prospetivo e transversal), as diminuições mais pronunciadas da DMO foram observadas em doentes tratados com tenofovir disoproxil como parte de um regime contendo um inibidor da protease (IP) potenciado. De modo geral, face às anomalias ósseas associadas a tenofovir disoproxil e às limitações dos dados a longo-prazo sobre o impacto de tenofovir disoproxil na saúde óssea e no risco de fraturas, devem considerar-se regimes de tratamento alternativos em doentes com osteoporose ou com história de fraturas ósseas.

Se se suspeitar de anomalias ósseas, ou caso sejam detetadas, deve recorrer-se a consulta apropriada.

Doentes coinfectados por VIH e vírus da hepatite B ou C

Os doentes com hepatite crónica B ou C em tratamento com terapêutica antirretroviral têm um risco acrescido de sofrerem reações adversas hepáticas graves e potencialmente fatais.

Os médicos deverão consultar as diretrizes atuais para o tratamento do VIH para um melhor tratamento da infeção por VIH em doentes coinfectados por VHB.

No caso de terapêutica antiviral concomitante para a hepatite B ou C, por favor consulte também o Resumo das Características do Medicamento destes mesmos medicamentos.

A segurança e a eficácia de Eviplera não foram estabelecidas para o tratamento da infeção crónica por VHB. A emtricitabina e o tenofovir individualmente e em associação têm demonstrado atividade contra o VHB em estudos farmacodinâmicos (ver secção 5.1).

A interrupção do tratamento com Eviplera em doentes coinfectados por VIH e VHB pode estar associada a exacerbações agudas graves de hepatite. Os doentes coinfectados por VIH e VHB, que interrompam o tratamento com Eviplera, devem ser cuidadosamente monitorizados, com acompanhamento clínico e laboratorial durante, pelo menos, vários meses após a paragem do tratamento. Se apropriado, pode justificar-se o recomeço do tratamento da hepatite B. Em doentes com doença hepática avançada ou cirrose, a interrupção do tratamento não é recomendada, uma vez que a exacerbação da hepatite após o tratamento pode dar origem a uma descompensação hepática.

Doença hepática

A segurança e a eficácia de Eviplera não foram estabelecidas em doentes com doenças hepáticas significativas subjacentes. A farmacocinética de emtricitabina não foi estudada em doentes com afeção hepática. A emtricitabina não é metabolizada significativamente pelas enzimas hepáticas, assim o impacto da afeção hepática deve ser limitado. Não é necessário ajuste da posologia do cloridrato de rilpivirina em doentes com afeção hepática ligeiro ou moderado (CPT Classe A ou B). O cloridrato de rilpivirina não foi estudado em doentes com afeção hepática grave (CPT Classe C). A farmacocinética de tenofovir foi estudada em doentes com afeção hepática não sendo necessário ajuste posológico nestes doentes.

É improvável que seja necessário um ajuste posológico de Eviplera em doentes com afeção hepática ligeiro ou moderado (ver secções 4.2 e 5.2). Eviplera deve ser utilizado com precaução em doentes

com afeção hepática moderado (CPT Classe B) e não é recomendado em doentes com afeção hepática grave (CPT Classe C).

Os doentes com disfunção hepática preexistente, incluindo hepatite crónica ativa, têm uma frequência aumentada de alterações da função hepática durante a terapêutica antirretroviral combinada (TARC) e devem ser monitorizados de acordo com a prática clínica. Se nestes doentes existir evidência de agravamento da doença hepática, tem de ser considerada a paragem ou interrupção do tratamento.

Reações cutâneas graves

Foram notificados casos de reações cutâneas graves com sintomas sistémicos durante a experiência pós-comercialização com Eviplera, incluindo, mas não limitadas a erupções cutâneas acompanhadas de febre, bolhas, conjuntivite, angioedema, elevação nas provas da função hepática e/ou eosinofilia. Estes sintomas resolveram-se depois de se interromper Eviplera. Assim que se observarem reações cutâneas graves e/ou das mucosas, Eviplera tem de ser interrompido e deve iniciar-se uma terapêutica apropriada.

Peso e parâmetros metabólicos

Durante a terapêutica antirretroviral pode ocorrer um aumento do peso e dos níveis de lípidos e glucose no sangue. Estas alterações podem estar em parte associadas ao controlo da doença e ao estilo de vida. Para os lípidos, existe em alguns casos evidência de um efeito do tratamento, enquanto para o aumento do peso não existe uma evidência forte que o relacione com um tratamento em particular. Para a monitorização dos lípidos e glucose no sangue é feita referência às orientações estabelecidas para o tratamento do VIH. As alterações lipídicas devem ser tratadas de modo clinicamente apropriado.

Disfunção mitocondrial após exposição *in utero*

Os análogos dos nucleosídeos e nucleótidos podem, num grau variável, ter um impacto na função mitocondrial, o qual é mais pronunciado com a estavudina, didanosina e zidovudina. Existem notificações de disfunção mitocondrial em lactentes VIH negativos, expostos *in utero* e/ou após o nascimento a análogos dos nucleosídeos; estas estavam relacionadas predominantemente com regimes contendo zidovudina. As principais reações adversas notificadas são afeções hematológicas (anemia, neutropenia) e perturbações metabólicas (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estes acontecimentos foram com frequência transitórios. Foram notificadas raramente afeções neurológicas de início tardio (hipertonia, convulsões, comportamento anormal). Desconhece-se presentemente se estas afeções neurológicas são transitórias ou permanentes. Estes resultados devem ser tidos em consideração em qualquer criança exposta *in utero* a análogos dos nucleosídeos e nucleótidos que apresentem sinais clínicos graves de etiologia desconhecida, especialmente sinais neurológicos. Estes resultados não afetam as recomendações nacionais atuais para utilizar a terapêutica antirretroviral em mulheres grávidas para prevenção da transmissão vertical do VIH.

Síndrome de Reativação Imunológica

Em doentes infetados por VIH com deficiência imunológica grave à data da instituição da TARC, pode ocorrer uma reação inflamatória a infeções oportunistas assintomáticas ou residuais e causar várias situações clínicas graves, ou o agravamento dos sintomas. Tipicamente, estas reações foram observadas durante as primeiras semanas ou meses após início da TARC. São exemplos relevantes a retinite por citomegalovírus, as infeções micobacterianas generalizadas e/ou focais e a pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*. Qualquer sintoma de inflamação deve ser avaliado e, quando necessário, instituído o tratamento.

Doenças autoimunes (tal como a Doença de Graves e a hepatite autoimune), também têm sido descritas como tendo ocorrido no contexto de reativação imunitária; no entanto, o tempo de início descrito é mais variável e estes acontecimentos podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento.

Osteonecrose

Foram notificados casos de osteonecrose, particularmente em doentes com doença por VIH avançada e/ou exposição prolongada a TARC, apesar da etiologia ser considerada multifatorial (incluindo a utilização de corticosteroides, o consumo de álcool, a imunossupressão grave, um índice de massa corporal aumentado). Os doentes devem ser instruídos a procurar aconselhamento médico caso sintam mal-estar e dor articular, rigidez articular ou dificuldade de movimentos.

Idosos

Eviplera não foi estudado em doentes com idade superior a 65 anos. Os doentes idosos são mais suscetíveis de apresentar a função renal diminuída, portanto, o tratamento de doentes idosos com Eviplera deve ser efetuado com precaução (ver secções 4.2 e 5.2).

Gravidez

Foram observadas exposições inferiores de rilpivirina quando esta foi administrada na dose de 25 mg, uma vez por dia, durante a gravidez. Nos estudos de Fase 3 (C209 e C215), uma exposição inferior de rilpivirina, semelhante à observada durante a gravidez, foi associada a um risco acrescido de falência virológica. Por conseguinte, a carga viral deve ser cuidadosamente monitorizada (ver secções 4.6, 5.1 e 5.2). Em alternativa, pode considerar-se a mudança para outro regime antirretroviral.

Excipientes

Eviplera contém lactose mono-hidratada. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase, ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Eviplera contém um corante chamado laca de alumínio amarelo sol (E110), o qual pode causar reações alérgicas.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Uma vez que Eviplera contém emtricitabina, cloridrato de rilpivirina e tenofovir disoproxil, as interações que foram identificadas com estas substâncias ativas individualmente podem ocorrer com Eviplera. Os estudos de interação com estas substâncias ativas só foram realizados em adultos.

A rilpivirina é metabolizada principalmente pela CYP3A. Medicamentos que induzem ou inibem a CYP3A podem, portanto, afetar a depuração de rilpivirina (ver secção 5.2).

Utilização concomitante contraindicada

Foi observado que a coadministração de Eviplera e de medicamentos que induzem a CYP3A diminui as concentrações plasmáticas de rilpivirina, o que pode potencialmente causar a perda do efeito terapêutico de Eviplera (ver secção 4.3).

Foi observado que a coadministração de Eviplera com inibidores da bomba de prótons diminui as concentrações plasmáticas de rilpivirina (devido ao aumento do pH gástrico), o que pode potencialmente causar a perda do efeito terapêutico de Eviplera (ver secção 4.3).

Utilização concomitante não recomendada

Eviplera não deve ser administrado concomitantemente com outros medicamentos que contêm emtricitabina, tenofovir disoproxil ou tenofovir alafenamida. Eviplera não deve ser administrado concomitantemente com cloridrato de rilpivirina a menos que seja necessário para ajuste posológico com rifabutina (ver secção 4.2).

Devido às semelhanças com a emtricitabina, Eviplera não deve ser administrado concomitantemente com outros análogos de citidina, tais como lamivudina (ver secção 4.4). Eviplera não deve ser administrado concomitantemente com adefovir dipivoxil.

Didanosina

A coadministração de Eviplera e didanosina não é recomendada (ver secção 4.4 e a Tabela 1).

Medicamentos eliminados por via renal

Uma vez que a emtricitabina e o tenofovir são excretados principalmente pelos rins, a coadministração de Eviplera com medicamentos que reduzem a função renal ou competem pela secreção tubular ativa (ex. cidofovir) poderá aumentar as concentrações séricas da emtricitabina e do tenofovir e/ou dos medicamentos administrados concomitantemente.

A utilização de Eviplera deve ser evitada com a utilização concomitante ou recente de um medicamento nefrotóxico. Alguns exemplos destes medicamentos incluem, mas não se limitam a, aminoglicosídeos, anfotericina B, foscarneto, ganciclovir, pentamidina, vancomicina, cidofovir ou interleucina-2 (também chamada aldesleucina).

Outros NNRTIs

A coadministração de Eviplera com outros NNRTIs não é recomendada.

Utilização concomitante nos casos em que é recomendada precaução

Inibidores das enzimas do citocromo P450

Foi observado que a coadministração de Eviplera com medicamentos que inibem a atividade da enzima CYP3A aumenta as concentrações plasmáticas de rilpivirina.

Medicamentos que prolongam o intervalo QT

Eviplera deve ser utilizado com precaução quando administrado concomitantemente com medicamentos com um risco conhecido de *Torsade de Pointes*. Estão disponíveis informações limitadas sobre o potencial de uma interação farmacodinâmica entre a rilpivirina e medicamentos que prolongam o intervalo QTc do eletrocardiograma. Num estudo em indivíduos saudáveis, doses supratrapêuticas de rilpivirina (75 mg uma vez por dia e 300 mg uma vez por dia) mostraram prolongar o intervalo QTc no ECG (ver secção 5.1).

Substratos da glicoproteína P

A rilpivirina inibe a glicoproteína P (gp-P) *in vitro* (CI₅₀ de 9,2 µM). Num estudo clínico, a rilpivirina não afetou a farmacocinética da digoxina de forma significativa. Contudo, não se pode excluir por completo que a rilpivirina pode aumentar a exposição a outros medicamentos transportados pela gp-P que sejam mais sensíveis à inibição da gp-P intestinal (por ex., etexilato de dabigatran).

A rilpivirina é um inibidor *in vitro* do transportador da MATE-2K com uma CI₅₀ de < 2,7 nM. Desconhecem-se atualmente as implicações clínicas deste resultado.

Outras interações

As interações entre Eviplera ou o(s) seu(s) componente(s) individual(ais) e medicamentos administrados concomitantemente estão indicadas na Tabela 1 abaixo (um aumento é indicado como “↑”, uma diminuição como “↓” e sem alteração como “↔”).

Tabela 1: Interações entre Eviplera ou o(s) seu(s) componente(s) individual(ais) e outros medicamentos

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre os níveis dos medicamentos. Alteração média em percentagem das AUC, C _{max} , C _{min}	Recomendação respeitante à coadministração com Eviplera
ANTI-INFECIOSOS		
Antirretrovirais		
Inibidores nucleosídeos ou nucleotídeos da transcriptase reversa (NRTIs/N[t]RTIs)		
Didanosina/Emtricitabina	Interação não estudada.	Não é recomendada a coadministração de Eviplera e didanosina (ver secção 4.4). O aumento da exposição sistémica de didanosina pode aumentar as reações adversas relacionadas com a didanosina. Raramente, foram notificadas pancreatite e acidose láctica, ocasionalmente fatais. A coadministração de tenofovir disoproxil e didanosina na dose de 400 mg por dia foi associada a uma redução significativa na contagem de células CD4+, possivelmente devido a uma interação intracelular aumentando a didanosina fosforilada (isto é, ativa). Uma redução da dosagem de 250 mg de didanosina administrada concomitantemente com tenofovir disoproxil tem sido associada a notificações de elevados índices de falência virológica dentro de várias associações testadas para o tratamento de infeção por VIH-1.
Didanosina (400 mg uma vez por dia)/Rilpivirina ¹	Didanosina: AUC: ↑ 12% C _{min} : N/A C _{max} : ↔ Rilpivirina: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
Didanosina/Tenofovir disoproxil	A coadministração de tenofovir disoproxil e didanosina resulta num aumento de 40 – 60% na exposição sistémica de didanosina.	

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre os níveis dos medicamentos. Alteração média em percentagem das AUC, C _{max} , C _{min}	Recomendação respeitante à coadministração com Eviplera
Inibidores da protease (IPs) – <i>potenciados</i> (com coadministração de doses baixas de ritonavir)		
Atazanavir/Ritonavir/ Emtricitabina	Interação não estudada.	O uso concomitante de Eviplera com IPs potenciados com ritonavir causa um aumento das concentrações plasmáticas de rilpivirina (inibição de enzimas CYP3A). Não é necessário ajuste posológico.
Atazanavir/Ritonavir/ Rilpivirina	Interação não estudada.	
Atazanavir (300 mg uma vez por dia)/Ritonavir (100 mg uma vez por dia)/Tenofovir disoproxil (245 mg uma vez por dia)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% C _{max} : ↓ 28% C _{min} : ↓ 26% Tenofovir: AUC: ↑ 37% C _{max} : ↑ 34% C _{min} : ↑ 29%	
Darunavir/Ritonavir/ Emtricitabina	Interação não estudada.	
Darunavir (800 mg uma vez por dia)/Ritonavir (100 mg uma vez por dia) /Rilpivirina ¹	Darunavir: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 11% C _{max} : ↔ Rilpivirina: AUC: ↑ 130% C _{min} : ↑ 178% C _{max} : ↑ 79%	
Darunavir (300 mg uma vez por dia)/Ritonavir (100 mg uma vez por dia)/Tenofovir disoproxil (245 mg uma vez por dia)	Darunavir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	
Lopinavir/Ritonavir/ Emtricitabina	Interação não estudada	
Lopinavir (400 mg duas vezes por dia)/Ritonavir (100 mg duas vezes por dia)/Rilpivirina ¹ (cápsula mole)	Lopinavir: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 11% C _{max} : ↔ Rilpivirina: AUC: ↑ 52% C _{min} : ↑ 74% C _{max} : ↑ 29%	
Lopinavir (400 mg duas vezes por dia)/Ritonavir (100 mg duas vezes por dia)/Tenofovir disoproxil (245 mg uma vez por dia)	Lopinavir/Ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51%	

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre os níveis dos medicamentos. Alteração média em percentagem das AUC, Cmax, Cmin	Recomendação respeitante à coadministração com Eviplera
Antagonistas do CCR5		
Maraviroc/Emtricitabina	Interação não estudada.	Não é de se esperar nenhuma interação medicamentosa que seja clinicamente relevante.
Maraviroc/Rilpivirina	Interação não estudada.	
Maraviroc (300 mg duas vezes por dia)/Tenofovir disoproxil (245 mg uma vez por dia)	AUC: ↔ Cmax: ↔ As concentrações do tenofovir não foram determinadas. Não é esperado nenhum efeito.	Não é necessário ajuste posológico.
Inibidores da transferência de cadeia da integrase		
Raltegravir/Emtricitabina	Interação não estudada.	Não é de se esperar nenhuma interação medicamentosa que seja clinicamente relevante. Não é necessário ajuste posológico.
Raltegravir/Rilpivirina	Raltegravir: AUC: ↑ 9% Cmin: ↑ 27% Cmax: ↑ 10% Rilpivirina: AUC: ↔ Cmin: ↔ Cmax: ↔	
Raltegravir (400 mg duas vezes por dia)/Tenofovir disoproxil	Raltegravir: AUC: ↑ 49% C12h: ↑ 3% Cmax: ↑ 64% (mecanismo de interação desconhecido) Tenofovir: AUC: ↓ 10% C12h: ↓ 13% Cmax: ↓ 23%	

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre os níveis dos medicamentos. Alteração média em percentagem das AUC, C _{max} , C _{min}	Recomendação respeitante à coadministração com Eviplera
Outros agentes antivirais		
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg uma vez por dia)/ Emtricitabina/Rilpivirina/Tenofovir disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg uma vez por dia)	Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007⁴: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rilpivirina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91%	Não é recomendado ajuste posológico. O aumento da exposição do tenofovir pode potenciar as reações adversas associadas ao tenofovir disoproxil, incluindo doenças renais. A função renal deve ser cuidadosamente monitorizada (ver secção 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg uma vez por dia)/ Emtricitabina/Rilpivirina/Tenofovir disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg uma vez por dia)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007⁴: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rilpivirina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↑ 44% C_{min}: ↑ 84%	Não é recomendado ajuste posológico. O aumento da exposição do tenofovir pode potenciar as reações adversas associadas ao tenofovir disoproxil, incluindo doenças renais. A função renal deve ser cuidadosamente monitorizada (ver secção 4.4).

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre os níveis dos medicamentos. Alteração média em percentagem das AUC, C _{max} , C _{min}	Recomendação respeitante à coadministração com Eviplera
Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voxilaprevir (400 mg/100 mg/ 100 mg + 100 mg uma vez por dia) ⁵ / Rilpivirina/Emtricitabina (25 mg/200 mg uma vez por dia) ⁶	Interação não estudada com Eviplera. <i>Esperado:</i> Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007⁴: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Voxilaprevir AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rilpivirina: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ C_{max}: ↑ C_{min}: ↑	Não é recomendado ajuste posológico. O aumento da exposição do tenofovir pode potenciar as reações adversas associadas ao tenofovir disoproxil, incluindo doenças renais. A função renal deve ser cuidadosamente monitorizada (ver secção 4.4).

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre os níveis dos medicamentos. Alteração média em percentagem das AUC, Cmax, Cmin	Recomendação respeitante à coadministração com Eviplera
Sofosbuvir/Emtricitabina	Não foi estudada a interação.	Não é necessário ajuste posológico.
Sofosbuvir (400 mg uma vez por dia)/Rilpivirina (25 mg uma vez por dia)	Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmax: ↑ 21% GS-331007 ⁴ : AUC: ↔ Cmax: ↔ Rilpivirina: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔	
Sofosbuvir/Tenofovir disoproxil	Não foi estudada a interação.	
Ribavirina/Tenofovir disoproxil	Ribavirina: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: N/A	Não é necessário ajuste posológico.
Antivirais contra os vírus Herpes		
Famciclovir/Emtricitabina	Famciclovir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: N/A Emtricitabina: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: N/A	Não é necessário ajuste posológico.
Antifúngicos		
Cetoconazol/Emtricitabina	Interação não estudada.	A utilização concomitante de Eviplera com antifúngicos do grupo dos azóis pode causar um aumento das concentrações plasmáticas de rilpivirina (inibição das enzimas CYP3A).
Cetoconazol (400 mg uma vez por dia)/Rilpivirina ¹	Cetoconazol: AUC: ↓ 24% Cmin: ↓ 66% Cmax: ↔	
Fluconazol ² Itraconazol ² Posaconazol ² Voriconazol ²	Rilpivirina: AUC: ↑ 49% Cmin: ↑ 76% Cmax: ↑ 30%	
Cetoconazol/Tenofovir disoproxil	Interação não estudada.	Não é necessário ajuste posológico com uma dose de 25 mg de rilpivirina.

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre os níveis dos medicamentos. Alteração média em percentagem das AUC, C _{max} , C _{min}	Recomendação respeitante à coadministração com Eviplera
Antimicobacterianos		
Rifabutina/Emtricitabina	Interação não estudada.	É provável que a coadministração cause diminuições significativas das concentrações plasmáticas de rilpivirina (indução das enzimas CYP3A). Se Eviplera for coadministrado com rifabutina, recomenda-se que seja tomado um comprimido adicional de 25 mg de rilpivirina por dia concomitantemente com Eviplera, durante a administração de rifabutina.
Rifabutina (300 mg uma vez por dia)/Rilpivirina ³	Rifabutina: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ 25-O-desacetil-rifabutina: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
Rifabutina (300 mg uma vez por dia)/Rilpivirina (25 mg uma vez por dia)	Rilpivirina: AUC: ↓ 42% C _{min} : ↓ 48% C _{max} : ↓ 31%	
Rifabutina (300 mg uma vez por dia)/Rilpivirina (50 mg uma vez por dia)	Rilpivirina: AUC: ↑ 16%* C _{min} : ↔* C _{max} : ↑ 43%* *em comparação com 25 mg de rilpivirina isolada uma vez por dia	
Rifabutina/Tenofovir disoproxil	Interação não estudada.	Eviplera não pode ser usado em associação com a rifampicina, uma vez que é provável que a coadministração cause reduções significativas das concentrações plasmáticas de rilpivirina (indução das enzimas CYP3A). Isto pode resultar na perda do efeito terapêutico de Eviplera (ver secção 4.3).
Rifampicina/Emtricitabina	Interação não estudada.	
Rifampicina (600 mg uma vez por dia)/Rilpivirina ¹	Rifampicina: AUC: ↔ C _{min} : N/A C _{max} : ↔ 25-desacetil-rifampicina: AUC: ↓ 9% C _{min} : N/A C _{max} : ↔ Rilpivirina: AUC: ↓ 80% C _{min} : ↓ 89% C _{max} : ↓ 69%	
Rifampicina (600 mg uma vez por dia)/Tenofovir disoproxil (245 mg uma vez por dia)	Rifampicina: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Rifapentina ²	Não foi estudada a interação com nenhum dos componentes de Eviplera.	Eviplera não pode ser usado em associação com a rifapentina, uma vez que é provável que a coadministração cause reduções significativas das concentrações plasmáticas de rilpivirina (indução das enzimas CYP3A). Isto pode resultar na perda do efeito terapêutico de Eviplera (ver secção 4.3).

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre os níveis dos medicamentos. Alteração média em percentagem das AUC, C _{max} , C _{min}	Recomendação respeitante à coadministração com Eviplera
Antibióticos macrólidos		
Claritromicina Eritromicina	Não foi estudada a interação com nenhum dos componentes de Eviplera.	A utilização de Eviplera com estes antibióticos macrólidos pode causar um aumento das concentrações plasmáticas de rilpivirina (inibição das enzimas CYP3A). Quando possível, devem ser consideradas alternativas, como a azitromicina.
ANTICONVULSIVANTES		
Carbamazepina Oxcarbazepina Fenobarbital Fenitoína	Não foi estudada a interação com nenhum dos componentes de Eviplera.	Eviplera não pode ser utilizado em associação com estes anticonvulsivantes, uma vez que a coadministração pode causar diminuições significativas das concentrações plasmáticas de rilpivirina (indução das enzimas CYP3A). Isto pode resultar na perda do efeito terapêutico de Eviplera (ver secção 4.3).
GLUCOCORTICOIDES		
Dexametasona (sistémica, exceto na utilização em dose única)	Não foi estudada a interação com nenhum dos componentes de Eviplera.	Eviplera não deve ser utilizado em associação com dexametasona por via sistémica (exceto em dose única), uma vez que a coadministração pode causar diminuições significativas e dose-dependentes das concentrações plasmáticas de rilpivirina (indução das enzimas CYP3A). Isto pode resultar na perda do efeito terapêutico de Eviplera (ver secção 4.3). Devem ser consideradas alternativas, sobretudo para a utilização a longo prazo.
INIBIDORES DA BOMBA DE PROTÕES		
Omeprazol/Emtricitabina	Interação não estudada.	Eviplera não pode ser utilizado em associação a inibidores da bomba de protões, uma vez que é provável que a coadministração cause diminuições significativas das concentrações plasmáticas de rilpivirina (absorção reduzida, aumento do pH gástrico). Isto pode resultar na perda do efeito terapêutico de Eviplera (ver secção 4.3).
Omeprazol (20 mg uma vez por dia)/Rilpivirina ¹	Omeprazol: AUC: ↓ 14% C _{min} : N/A C _{max} : ↓ 14%	
Lansoprazol ² Rabeprazol ² Pantoprazol ² Esomeprazol ²	Rilpivirina: AUC: ↓ 40% C _{min} : ↓ 33% C _{max} : ↓ 40%	
Omeprazol/Tenofovir disoproxil	Interação não estudada.	

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre os níveis dos medicamentos. Alteração média em percentagem das AUC, Cmax, Cmin	Recomendação respeitante à coadministração com Eviplera
ANTAGONISTAS DOS RECETORES H₂		
Famotidina/Emtricitabina	Interação não estudada.	A associação de Eviplera com antagonistas dos recetores H ₂ deve ser utilizada com precaução especial, uma vez que a coadministração pode causar diminuições significativas das concentrações plasmáticas de rilpivirina (absorção reduzida, aumento do pH gástrico). Devem ser utilizados somente antagonistas dos recetores H ₂ que possam ser administrados em doses únicas diárias. Deve ser mantido um esquema posológico rigoroso com a ingestão de antagonistas dos recetores H ₂ pelo menos 12 horas antes ou pelo menos 4 horas depois da ingestão de Eviplera.
Famotidina (40 mg em dose única tomada 12 horas antes da rilpivirina)/Rilpivirina ¹ Cimetidina ² Nizatidina ² Ranitidina ²	Rilpivirina: AUC: ↓ 9% C _{min} : N/A C _{max} : ↔	
Famotidina (40 mg em dose única tomada 2 horas antes da rilpivirina)/Rilpivirina ¹	Rilpivirina: AUC: ↓ 76% C _{min} : N/A C _{max} : ↓ 85%	
Famotidina (40 mg em dose única tomada 4 horas depois da rilpivirina)/Rilpivirina ¹	Rilpivirina: AUC: ↑ 13% C _{min} : N/A C _{max} : ↑ 21%	
Famotidina/Tenofovir disoproxil	Interação não estudada.	
ANTIÁCIDOS		
Antiácidos (p. ex. hidróxido de alumínio ou magnésio, carbonato de cálcio)	Não foi estudada a interação com nenhum dos componentes de Eviplera.	A associação de Eviplera com antiácidos deve ser utilizada com precaução, uma vez que a coadministração pode causar diminuições significativas das concentrações plasmáticas de rilpivirina (absorção reduzida, aumento do pH gástrico). Os antiácidos devem ser administrados somente pelo menos 2 horas antes ou pelo menos 4 horas depois de Eviplera.
ANALGÉSICOS NARCÓTICOS		
Metadona/Emtricitabina	Interação não estudada.	Não é necessário ajuste posológico aquando do início da coadministração de metadona com Eviplera. Contudo, a monitorização clínica é recomendada, já que a terapêutica de manutenção com a metadona pode necessitar de ser ajustada em alguns doentes.
Metadona (60 – 100 mg uma vez por dia, dose individualizada)/Rilpivirina	R(-) metadona: AUC: ↓ 16% C _{min} : ↓ 22% C _{max} : ↓ 14% Rilpivirina: AUC: ↔* C _{min} : ↔* C _{max} : ↔* *baseado em controlos históricos	
Metadona/Tenofovir disoproxil	Metadona: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre os níveis dos medicamentos. Alteração média em percentagem das AUC, Cmax, Cmin	Recomendação respeitante à coadministração com Eviplera
ANALGÉSICOS		
Paracetamol/Emtricitabina	Interação não estudada.	Não é necessário ajuste posológico.
Paracetamol (500 mg em dose única)/Rilpivirina ¹	Paracetamol: AUC: ↔ C _{min} : N/A C _{max} : ↔ Rilpivirina: AUC: ↔ C _{min} : ↑ 26% C _{max} : ↔	
Paracetamol/Tenofovir disoproxil	Interação não estudada.	
CONTRACETIVOS ORAIS		
Etinilestradiol/Noretindrona/Emtricitabina	Interação não estudada	Não é necessário ajuste posológico.
Etinilestradiol (0,035 mg uma vez por dia)/Rilpivirina	Etinilestradiol: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↑ 17%	
Noretindrona (1 mg uma vez por dia)/Rilpivirina	Noretindrona: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Rilpivirina: AUC: ↔* C _{min} : ↔* C _{max} : ↔* *baseado em controlos históricos	
Etinilestradiol/Noretindrona/Tenofovir disoproxil	Etinilestradiol: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Norgestimato/Etinilestradiol/Tenofovir disoproxil	Norgestimato: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : N/A Etinilestradiol: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Não é necessário ajuste posológico.
ANTIARRÍTMICOS		
Digoxina/Emtricitabina	Interação não estudada.	Não é necessário ajuste posológico.
Digoxina/Rilpivirina	Digoxina: AUC: ↔ C _{min} : N/A C _{max} : ↔	
Digoxina/Tenofovir disoproxil	Interação não estudada.	

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre os níveis dos medicamentos. Alteração média em percentagem das AUC, Cmax, Cmin	Recomendação respeitante à coadministração com Eviplera
ANTICOAGULANTES		
Etexilato de dabigatrano	Não foi estudada a interação com nenhum dos componentes de Eviplera.	Não se pode excluir o risco de aumento das concentrações plasmáticas de dabigatrano (inibição da gp-P intestinal). A associação de Eviplera e etexilato de dabigatrano deve ser utilizada com precaução.
IMUNOSSUPRESSORES		
Tacrolímus/Tenofovir disoproxil/Emtricitabina	Tacrolímus: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: N/A Emtricitabina: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: N/A Tenofovir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: N/A	Não é necessário ajuste posológico.
ANTIDIABÉTICOS		
Metformina/Emtricitabina	Interação não estudada.	Não é necessário ajuste posológico.
Metformina (850 mg em dose única)/Rilpivirina	Metformina: AUC: ↔ Cmin: N/A Cmax: ↔	
Metformina/Tenofovir disoproxil	Interação não estudada.	
MEDICAMENTOS À BASE DE PLANTAS MEDICINAIS		
Hipericão (Hypericum perforatum).	Não foi estudada a interação com nenhum dos componentes de Eviplera.	Eviplera não deve ser utilizado em associação com produtos contendo hipericão, uma vez que a coadministração pode causar diminuições significativas das concentrações plasmáticas de rilpivirina. Isto pode resultar na perda do efeito terapêutico de Eviplera (ver secção 4.3).
INIBIDORES DA HMG CO-A REDUTASE		
Atorvastatina/Emtricitabina	Interação não estudada.	Não é necessário ajuste posológico.
Atorvastatina(40 mg uma vez por dia)/Rilpivirina¹	Atorvastatina: AUC: ↔ Cmin: ↓ 15% Cmax: ↑ 35% Rilpivirina: AUC: ↔ Cmin: ↔ Cmax: ↓ 9%	
Atorvastatina/Tenofovir disoproxil	Interação não estudada	

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre os níveis dos medicamentos. Alteração média em percentagem das AUC, C _{max} , C _{min}	Recomendação respeitante à coadministração com Eviplera
INIBIDORES DA FOSFODIESTERASE TIPO 5 (PDE-5)		
Sildenafil/Emtricitabina	Interação não estudada.	Não é necessário ajuste posológico.
Sildenafil (50 mg em dose única)/Rilpivirina ¹	Sildenafil: AUC: ↔ C _{min} : N/A C _{max} : ↔ Rilpivirina: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
Vardenafil ² Tadalafil ²		
Sildenafil/Tenofovir disoproxil	Interação não estudada.	

N/A = não aplicável

- 1 Este estudo de interação foi efetuado com uma dose mais elevada do que a dose recomendada para o cloridrato de rilpivirina para avaliação do efeito máximo sobre o medicamento administrado concomitantemente. A recomendação posológica é aplicável à dose recomendada de rilpivirina de 25 mg uma vez por dia.
- 2 Estes são medicamentos dentro de uma classe na qual interações similares podem ser previstas.
- 3 Este estudo de interação foi efetuado com uma dose mais elevada do que a dose recomendada para o cloridrato de rilpivirina para avaliação do efeito máximo sobre o medicamento administrado concomitantemente.
- 4 O metabolito circulante predominante do sofosbuvir.
- 5 Estudo realizado com 100 mg de voxilaprevir adicionais para se atingir as exposições ao voxilaprevir esperadas em doentes infetados pelo vírus da hepatite C (VHC).
- 6 Estudo realizado com o comprimido de associação de dose fixa emtricitabina/rilpivirina/tenofovir alafenamida.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/contraceção em homens e mulheres

A utilização de Eviplera tem de necessariamente ser acompanhada pela utilização de contraceção eficaz.

Gravidez

Não existem estudos adequados e bem controlados de Eviplera ou dos seus componentes em mulheres grávidas. Uma quantidade moderada de dados em mulheres grávidas (entre 300-1000 gravidezes expostas) indicam ausência de malformações ou toxicidade fetal/neonatal com rilpivirina (ver secções 4.4, 5.1 e 5.2). Foram observadas exposições inferiores de rilpivirina durante a gravidez. Por conseguinte, a carga viral deve ser cuidadosamente monitorizada. Uma quantidade elevada de dados em mulheres grávidas (mais de 1000 gravidezes expostas) indica ausência de malformações ou toxicidade fetal/neonatal associados à emtricitabina e tenofovir disoproxil.

Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3) com os componentes de Eviplera.

A utilização de Eviplera pode ser considerada durante a gravidez, se necessário.

Amamentação

A emtricitabina e o tenofovir disoproxil são excretados no leite humano. Desconhece-se se a rilpivirina é excretada no leite humano. A rilpivirina é excretada no leite de ratos.

Existe informação insuficiente sobre os efeitos de Eviplera em recém-nascidos/lactentes.

Devido ao potencial de reações adversas em lactentes amamentados, as mulheres devem receber instruções para não amamentar se estiverem a receber Eviplera.

De forma a evitar a transmissão do VIH ao lactente, recomenda-se que as mulheres que vivem com VIH não amamentem os seus filhos.

Fertilidade

Não existem dados disponíveis sobre o efeito de Eviplera sobre a fertilidade. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos de emtricitabina, cloridrato de rilpivirina ou tenofovir disoproxil sobre a fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Eviplera sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. No entanto, os doentes devem ser informados que foram notificadas fadiga, tonturas e sonolência durante o tratamento com os componentes de Eviplera (ver secção 4.8). Isto deve ser tido em consideração durante a avaliação da capacidade de um doente de conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A associação de emtricitabina, rilpivirina e tenofovir disoproxil foi estudada enquanto compostos únicos em doentes sem terapêutica prévia (estudos de Fase III C209 e C215). O regime de comprimido único (RCU), Eviplera, foi estudado em doentes com supressão virológica que mudaram de um regime contendo um IP potenciado com ritonavir (estudo de Fase III GS-US-264-0106) ou de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil (estudo de Fase IIb GS-US-264-0111). Em doentes sem terapêutica prévia, as reações adversas notificadas mais frequentemente, consideradas como possível ou provavelmente relacionadas com cloridrato de rilpivirina e emtricitabina/tenofovir disoproxil, foram náuseas (9%), tonturas (8%), sonhos anormais (8%), cefaleias (6%), diarreia (5%) e insónia (5%) (dados agrupados dos estudos clínicos de Fase III C209 e C215, ver secção 5.1). Em doentes com supressão virológica que mudaram para Eviplera, as reações adversas notificadas mais frequentemente, consideradas como possível ou provavelmente relacionadas com Eviplera foram fadiga (3%), diarreia (3%), náuseas (2%) e insónia (2%) (dados de 48 semanas do estudo de Fase III GS-US-264-0106). O perfil de segurança de emtricitabina e tenofovir disoproxil nestes estudos foi consistente com a experiência anterior com estes agentes quando cada um foi administrado com outros agentes antirretrovirais.

Foram notificados acontecimentos raros de afeção renal, insuficiência renal e acontecimentos pouco frequentes de tubulopatia renal proximal (incluindo síndrome de Fanconi), por vezes conduzindo a anomalias ósseas (contribuindo infrequentemente para fraturas), em doentes a tomar tenofovir disoproxil. A monitorização da função renal é recomendada em doentes a tomar Eviplera (ver secção 4.4).

A interrupção do tratamento com Eviplera em doentes coinfectados por VIH e VHB pode estar associada a exacerbações agudas graves de hepatite (ver secção 4.4).

Resumo tabelado das reações adversas

As reações adversas consideradas como no mínimo possivelmente relacionadas com o tratamento com os componentes de Eviplera descritas a partir da experiência obtida em estudo clínico e pós-comercialização, estão listadas na Tabela 2, abaixo, por classes de sistemas de órgãos e frequência. Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência. As frequências são definidas como muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) ou raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$).

Tabela 2: Resumo tabelado das reações adversas a Eviplera baseado em estudos clínicos e experiência de pós-comercialização com Eviplera e os seus componentes individuais

Frequência	Reações adversas
<i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i>	
Frequentes:	neutropenia ¹ , diminuição da contagem de leucócitos ² , diminuição da hemoglobina ² , diminuição da contagem de plaquetas ²
Pouco frequentes:	anemia ^{1, 4}
<i>Doenças do sistema imunitário</i>	
Frequentes:	reação alérgica ¹
Pouco frequentes:	síndrome de reativação imunológica
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i>	
Muito frequentes:	aumento do colesterol total (em jejum) ² , aumento do colesterol LDL (em jejum) ² , hipofosfatemia ^{3, 5}
Frequentes:	hipertrigliceridemia ^{1, 2} , hiperglicemia ¹ , diminuição do apetite ²
Pouco frequentes:	hipocaliemia ^{3, 5}
Raros:	acidose láctica ³
<i>Perturbações do foro psiquiátrico</i>	
Muito frequentes:	insónia ^{1, 2}
Frequentes:	depressão ² , humor depressivo ² , perturbações do sono ² , sonhos anormais ^{1, 2}
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	
Muito frequentes:	cefaleias ^{1, 2, 3} tonturas ^{1, 2, 3}
Frequentes:	sonolência ²
<i>Doenças gastrointestinais</i>	
Muito frequentes:	elevação da amilase pancreática ² , vômitos ^{1, 2, 3} , diarreia ^{1, 3} , náuseas ^{1, 2, 3}
Frequentes:	elevação da amilase incluindo elevação da amilase pancreática ¹ , elevação da lipase sérica ^{1, 2} , dor abdominal ^{1, 2, 3} , desconforto abdominal ² , distensão abdominal ³ , dispepsia ¹ , flatulência ³ , boca seca ²
Pouco frequentes:	pancreatite ³
<i>Afeções hepatobiliares</i>	
Muito frequentes:	elevação das transaminases (AST e/ou ALT) ^{1, 2, 3}
Frequentes:	elevação da bilirubina ^{1, 2}
Raros:	hepatite ³ , esteatose hepática ³
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>	
Muito frequentes:	erupção cutânea ^{1, 2, 3}
Frequentes:	erupção cutânea vesicular ¹ , erupção cutânea pustular ¹ , urticária ¹ , alterações da pigmentação cutânea (hiperpigmentação) ^{1, 4} , erupção cutânea maculopapular ¹ , prurido ¹
Pouco frequentes:	angioedema ^{1, 3, 6} , reações cutâneas graves com sintomas sistémicos ⁷
<i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i>	
Muito frequentes:	elevação da creatina cinase ¹
Frequentes:	diminuição da densidade mineral óssea ³
Pouco frequentes:	rabdomiólise ^{3, 5} , fraqueza muscular ^{3, 5}
Raros:	osteomalacia (manifestada como dores ósseas e contribuindo infrequentemente para fraturas) ^{3, 5, 8} , miopatia ^{3, 5}

Frequência	Reações adversas
<i>Doenças renais e urinárias</i>	
Pouco frequentes:	tubulopatia renal proximal incluindo síndrome de Fanconi ³ , elevação da creatinina ³ , proteinúria ³
Raros:	insuficiência renal (aguda e crônica) ³ , necrose tubular aguda ³ , nefrite (incluindo nefrite intersticial aguda) ^{3, 8} , diabetes insípida nefrogénica ³
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>	
Muito frequentes:	astenia ^{1, 3}
Frequentes:	dor ¹ , fadiga ²

1 Reações adversas identificadas para emtricitabina.

2 Reações adversas identificadas para cloridrato de rilpivirina.

3 Reações adversas identificadas para tenofovir disoproxil.

4 Quando a emtricitabina foi administrada a doentes pediátricos, a anemia foi frequente e a alteração da pigmentação cutânea (hiperpigmentação) foi muito frequente (ver secção 4.8, *População pediátrica*).

5 Esta reação adversa pode ocorrer como consequência de tubulopatia renal proximal. Não se considera associada de forma causal ao tenofovir disoproxil na ausência desta condição.

6 Esta foi uma reação adversa rara do tenofovir disoproxil. Foi também identificada como reação adversa da emtricitabina através da vigilância pós-comercialização, mas não foi observada em estudos clínicos controlados aleatorizados em estudos clínicos em doentes adultos ou pediátricos infetados pelo VIH com emtricitabina. As categorias de frequência das reações adversas raras foram estimadas a partir de um cálculo estatístico baseado no número total de doentes expostos à emtricitabina nestes estudos clínicos (n = 1.563).

7 Esta reação adversa foi identificada através da vigilância pós-comercialização de Eviplera (associação de dose fixa), mas não foi observada em estudos clínicos controlados aleatorizados de Eviplera. As categorias de frequência foram estimadas a partir de um cálculo estatístico baseado no número total de doentes expostos a Eviplera ou a todos os seus componentes nos estudos clínicos controlados aleatorizados (n = 1.261). Ver secção 4.8, *Descrição de reações adversas selecionadas*.

8 Esta reação adversa foi identificada através da vigilância pós-comercialização do tenofovir disoproxil. As categorias de frequência foram estimadas a partir de um cálculo estatístico baseado no número total de doentes expostos ao tenofovir disoproxil nos estudos clínicos controlados aleatorizados e no programa de acesso alargado (n = 7.319).

Anomalias laboratoriais

Lípidos

Às 96 semanas, nos estudos agrupados de Fase III C209 e C215 em doentes sem terapêutica prévia, no grupo da rilpivirina a alteração média em relação ao valor basal do colesterol total (em jejum) foi de 5 mg/dl, do colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL) (em jejum) de 4 mg/dl, do colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL) (em jejum) de 1 mg/dl e dos triglicéridos (em jejum) de -7 mg/dl. Às 48 semanas, no estudo de Fase III GS-US-264-0106 em doentes com supressão virológica que mudaram de um regime contendo um IP potenciado com ritonavir para Eviplera, a alteração média em relação ao valor basal do colesterol total (em jejum) foi de -24 mg/dl, do colesterol HDL (em jejum) de -2 mg/dl, do colesterol LDL (em jejum) de -16 mg/dl e dos triglicéridos (em jejum) de -64 mg/dl.

Descrição de reações adversas selecionadas

Afeção renal

Como Eviplera pode causar lesão renal, é recomendada a monitorização da função renal (ver secções 4.4 e 4.8 *Resumo do perfil de segurança*). Geralmente, a tubulopatia renal proximal resolveu-se ou melhorou após a interrupção de tenofovir disoproxil. Contudo, em alguns doentes, as diminuições da ClCr não se resolveram completamente apesar da interrupção do tenofovir disoproxil. Os doentes em risco de afeção renal (como por exemplo, os doentes com fatores iniciais de risco renal, doença por VIH avançada ou doentes a receberem medicamentos nefrotóxicos concomitantes) estão em maior risco de ter uma recuperação incompleta da função renal apesar da interrupção do tenofovir disoproxil (ver secção 4.4).

Acidose láctica

Foram notificados casos de acidose láctica com tenofovir disoproxil em monoterapia ou em associação com outros antirretrovirais. Os doentes com fatores de predisposição tais como doença hepática descompensada, ou os doentes a receber medicamentos concomitantes conhecidos por induzir acidose

láctica, têm um risco acrescido de apresentar acidose láctica grave durante o tratamento com tenofovir disoproxil, incluindo com desfecho fatal.

Parâmetros metabólicos

O peso e os níveis de lípidos e glucose no sangue podem aumentar durante a terapêutica antirretroviral (ver secção 4.4).

Síndrome de Reativação Imunológica

Em doentes infetados por VIH com deficiência imunológica grave à data de início da TARC, pode ocorrer uma reação inflamatória a infeções oportunistas assintomáticas ou residuais. Doenças autoimunes (tal como a Doença de Graves e a hepatite autoimune), também têm sido descritas; no entanto, o tempo de início descrito é mais variável e estes acontecimentos podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento (ver secção 4.4).

Osteonecrose

Foram notificados casos de osteonecrose, particularmente em doentes com fatores de risco identificados, doença por VIH avançada ou exposição prolongada a TARC. A sua frequência é desconhecida (ver secção 4.4).

Reações cutâneas graves

Foram notificados casos de reações cutâneas graves com sintomas sistémicos durante a experiência pós-comercialização com Eviplera, incluindo erupções cutâneas acompanhadas de febre, bolhas, conjuntivite, angioedema, elevação nas provas da função hepática e/ou eosinofilia (ver secção 4.4).

População pediátrica

Os dados de segurança disponíveis em crianças com idade inferior a 18 anos são insuficientes. Eviplera não é recomendado nesta população (ver secção 4.2).

Quando a emtricitabina (um dos componentes de Eviplera) foi administrada a doentes pediátricos, as seguintes reações adversas foram observadas com maior frequência para além das reações adversas notificadas em adultos: a anemia foi frequente (9,5%) e as alterações da pigmentação cutânea (hiperpigmentação) foram muito frequentes (31,8%) em doentes pediátricos (ver secção 4.8, *Resumo tabelado das reações adversas*).

Outras populações especiais

Idosos

Eviplera não foi estudado em doentes com idade superior a 65 anos. Os doentes idosos são mais suscetíveis de apresentar a função renal diminuída, portanto, o tratamento de doentes idosos com Eviplera deve ser efetuado com precaução (ver secção 4.4).

Doentes com afeção renal

Como o tenofovir disoproxil pode causar toxicidade renal, recomenda-se uma monitorização cuidadosa da função renal em qualquer doente com afeção renal em tratamento com Eviplera (ver secções 4.2, 4.4 e 5.2).

Doentes coinfetados por VIH/VHB ou VHC

O perfil das reações adversas de emtricitabina, cloridrato de rilpivirina e tenofovir disoproxil em doentes coinfetados por VIH/VHB ou VIH/VHC foi idêntico ao observado em doentes infetados por VIH sem coinfeção. No entanto, tal como seria de esperar nesta população de doentes, as elevações da AST e ALT ocorreram com maior frequência do que na generalidade da população infetada por VIH.

Exacerbações de hepatite após interrupção do tratamento

Em doentes infetados por VIH, coinfetados por VHB, após a interrupção da terapêutica ocorreram evidências clínicas e laboratoriais de hepatite (ver secção 4.4).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Pode ser observado um risco aumentado de reações adversas associadas a Eviplera e aos seus componentes individuais em caso de sobredosagem.

Se ocorrer sobredosagem, o doente deve necessariamente ser monitorizado para pesquisa de toxicidade (ver secção 4.8) e, se necessário, deve ser administrada terapêutica de suporte, incluindo observação do estado clínico do doente e monitorização dos sinais vitais e ECG (intervalo QT).

Não existe um antídoto específico para sobredosagem com Eviplera. A hemodiálise pode remover até 30% da dose de emtricitabina e aproximadamente 10% da dose de tenofovir. Desconhece-se se a emtricitabina ou o tenofovir podem ser eliminados por diálise peritoneal. Visto que a rilpivirina está altamente ligada às proteínas, é improvável que a diálise resulte na remoção significativa da substância ativa. A gestão adicional deve ser efetuada conforme indicado clinicamente ou recomendado pelo Centro Antivenenos nacional, caso disponível.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antivirais para uso sistémico; antivirais para o tratamento de infeções por VIH, associações. Código ATC: J05AR08.

Mecanismo de ação e efeitos farmacodinâmicos

A emtricitabina é um análogo nucleosídeo da citidina. O tenofovir disoproxil é convertido *in vivo* em tenofovir, que é um análogo nucleosídeo monofosfatado (nucleótido) do monofosfato de adenosina. Ambos, emtricitabina e tenofovir, têm atividade que é específica para o VIH-1, VIH-2 e VHB.

A rilpivirina é uma diarilpirimidina NNRTI do VIH-1. A atividade da rilpivirina é mediada pela inibição não competitiva da transcriptase reversa (TR) do VIH-1.

A emtricitabina e o tenofovir são fosforilados por enzimas celulares para formar a emtricitabina trifosfato e o tenofovir difosfato, respetivamente. Estudos *in vitro* demonstraram que ambos, emtricitabina e tenofovir, podem ser totalmente fosforilados quando ambos estão presentes nas células. A emtricitabina trifosfato e o tenofovir difosfato inibem competitivamente a TR do VIH-1, por terminação da cadeia de ADN.

Ambos, a emtricitabina trifosfato e o tenofovir difosfato são fracos inibidores das polimerases do ADN dos mamíferos e não houve evidência de toxicidade mitocondrial, *in vitro* e *in vivo*. A rilpivirina não inibe as polimerases α , β do ADN celular humano nem polimerase γ do ADN mitocondrial.

Atividade antiviral *in vitro*

A associação tripla de emtricitabina, rilpivirina e tenofovir demonstrou uma atividade antiviral sinérgica em culturas celulares.

A atividade antiviral de emtricitabina contra isolados laboratoriais e clínicos de VIH-1 foi avaliada em linhagens celulares linfoblastóides, na linhagem celular MAGI-CCR5 e nas células mononucleares do

sangue periférico. Os valores da concentração eficaz de 50% (CE₅₀) para emtricitabina encontravam-se no intervalo de 0,0013 a 0,64 µM.

A emtricitabina apresentou atividade antiviral em culturas celulares contra os subtipos A, B, C, D, E, F e G do VIH-1 (os valores da CE₅₀ variaram de 0,007 a 0,075 µM) e demonstrou atividade específica de estirpe contra o VIH-2 (os valores da CE₅₀ variaram de 0,007 a 1,5 µM).

Nos estudos de associação de emtricitabina com NRTIs (abacavir, didanosina, lamivudina, estavudina, tenofovir e zidovudina), NNRTIs (delavirdina, efavirenz, nevirapina e rilpivirina) e IPs (amprenavir, nelfinavir, ritonavir e saquinavir), foram observados efeitos aditivos a sinérgicas.

A rilpivirina demonstrou atividade contra as estirpes laboratoriais do VIH-1 de tipo selvagem numa linhagem de células T com infecção aguda, com um valor médio da CE₅₀ para VIH-1/IIIB de 0,73 nM (0,27 ng/ml). Apesar de a rilpivirina ter demonstrado atividade limitada contra o VIH-2 *in vitro*, com valores da CE₅₀ variando de 2.510 a 10.830 nM (920 a 3.970 ng/ml), não é recomendado o tratamento da infecção por VIH-2 com cloridrato de rilpivirina na ausência de dados clínicos.

A rilpivirina também demonstrou atividade antiviral contra um amplo painel de isolados primários do VIH-1 do grupo M (subtipos A, B, C, D, F, G, H) com valores da CE₅₀ variando de 0,07 a 1,01 nM (0,03 a 0,37 ng/ml) e de isolados primários do grupo O com valores da CE₅₀ variando de 2,88 a 8,45 nM (1,06 a 3,10 ng/ml).

A atividade antiviral de tenofovir contra isolados laboratoriais e clínicos de VIH-1 foi analisada em linhagens celulares linfoblastóides, monócitos/macrófagos primários e linfócitos do sangue periférico. Os valores da CE₅₀ para o tenofovir encontravam-se no intervalo de 0,04 a 8,5 µM.

O tenofovir apresentou atividade antiviral em cultura celular contra os subtipos A, B, C, D, E, F, G e O do VIH-1 (os valores da CE₅₀ variaram de 0,5 a 2,2 µM) e atividade específica de estirpe contra o VIH-2 (os valores da CE₅₀ variaram de 1,6 a 5,5 µM).

Nos estudos de associação de tenofovir com NRTIs (abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina, estavudina e zidovudina), NNRTIs (delavirdina, efavirenz, nevirapina e rilpivirina) e IPs (amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir e saquinavir), foram observados efeitos aditivos a sinérgicas.

Resistência

Considerando todos os dados disponíveis *in vitro* e os dados gerados a partir de doentes previamente não tratados, as seguintes mutações associadas com resistência na TR do VIH-1, quando presentes no início do estudo, podem afetar a atividade de Eviplera: K65R, K70E, K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138Q, E138R, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, M184I, M184V, Y188L, H221Y, F227C, M230I, M230L e a associação de L100I e K103N.

Um impacto negativo por mutações associadas com NNRTIs diferentes das listadas acima (por exemplo mutações K103N ou L100I como mutações únicas) não podem ser excluídas, visto que isto não foi estudado *in vivo* em um número suficiente de doentes.

Assim como com outros medicamentos antirretrovirais, os testes de resistência e/ou os dados históricos de resistência devem servir de orientação para a utilização de Eviplera (ver secção 4.4).

Em cultura celular

Foi observada resistência à emtricitabina ou ao tenofovir *in vitro* e em alguns doentes infetados por VIH-1 devido ao desenvolvimento da substituição M184V ou M184I na transcriptase reversa associada à emtricitabina, ou da substituição K65R na transcriptase reversa associada ao tenofovir. Além disso, uma substituição K70E na TR do VIH-1 foi selecionada pelo tenofovir e resulta numa suscetibilidade reduzida de baixo nível ao abacavir, emtricitabina, tenofovir e lamivudina. Não foram identificados quaisquer outros mecanismos de resistência à emtricitabina ou ao tenofovir. Os vírus com a mutação M184V/I de resistência à emtricitabina apresentaram resistência cruzada à lamivudina,

mas mantiveram a sensibilidade à didanosina, estavudina, tenofovir, zalcitabina e zidovudina. A mutação K65R pode também ser selecionada pelo abacavir ou didanosina e resulta numa suscetibilidade reduzida a estes agentes e à lamivudina, à emtricitabina e ao tenofovir. Em doentes que tenham estirpes de VIH-1 com a mutação K65R deve evitar-se o uso de tenofovir disoproxil. Os mutantes do VIH-1 K65R, M184V e K65R+M184V permanecem completamente suscetíveis à rilpivirina.

As estirpes resistentes à rilpivirina foram selecionadas na cultura celular do VIH-1 de tipo selvagem de diferentes origens e subtipos, assim como do VIH-1 resistente a NNRTIs. As mutações associadas com resistência mais frequentemente observadas que emergiram incluíram L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C e M230I.

Doentes infetados por VIH-1 sem terapêutica prévia

Utilizou-se, para as análises de resistência, uma definição de falência virológica mais vasta do que a utilizada na análise primária da eficácia. Na análise agrupada da resistência cumulativa na semana 96 de doentes medicados com rilpivirina em associação com emtricitabina/tenofovir disoproxil, observou-se um risco de falência virológica maior nos doentes do grupo da rilpivirina nas primeiras 48 semanas destes estudos (11,5% no grupo da rilpivirina e 4,2% no grupo do efavirenz), enquanto que se observaram taxas baixas de falência virológica, semelhantes entre os grupos de tratamento, na análise da semana 48 até à semana 96 (15 doentes ou 2,7% no grupo da rilpivirina e 14 doentes ou 2,6% no grupo do efavirenz). Destas falências virológicas, 5/15 (rilpivirina) e 5/14 (efavirenz) ocorreram em doentes com uma carga viral basal de ≤ 100.000 cópias/ml.

Numa análise agrupada da resistência na semana 96 de doentes medicados com emtricitabina/tenofovir disoproxil + cloridrato de rilpivirina nos estudos clínicos de Fase III C209 e C215, existiram 78 doentes com falência virológica, com informação de resistência genotípica disponível para 71 daqueles doentes. Nesta análise, as mutações associadas à resistência a NNRTIs que se desenvolveram mais frequentemente nestes doentes foram: V90I, K101E, E138K/Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y e F227C. As mutações mais frequentes foram as mesmas na análise da semana 48 e da semana 96. Nos estudos, a presença das mutações V90I e V189I no início do estudo não afetou a resposta. A substituição E138K emergiu com maior frequência durante o tratamento com rilpivirina, geralmente em associação com a substituição M184I. Cinquenta e dois por cento (52%) dos doentes com falência virológica no grupo da rilpivirina desenvolveram mutações concomitantes associadas aos NNRTI e NRTI. As mutações associadas com a resistência a NRTIs que se desenvolveram em 3 ou mais doentes foram: K65R, K70E, M184V/I e K219E durante o período de tratamento.

Até à semana 96, menos doentes no grupo da rilpivirina com uma carga viral basal ≤ 100.000 cópias/ml tinham substituições emergentes associadas a resistência e/ou resistência fenotípica à rilpivirina (7/288) do que os doentes com carga viral > 100.000 cópias/ml (30/262). Entre estes doentes que desenvolveram resistência à rilpivirina, 4/7 doentes com carga viral basal ≤ 100.000 cópias/ml e 28/30 doentes com carga viral basal > 100.000 cópias/ml tinham resistência cruzada a outros NNRTIs.

Em doentes infetados por VIH-1 com supressão virológica

Estudo GS-US-264-0106

Dos 469 doentes tratados com Eviplera [317 doentes que mudaram para Eviplera no início do estudo (grupo de Eviplera) e 152 doentes que mudaram na semana 24 (grupo de mudança tardia)], analisou-se um total de 7 doentes relativamente ao desenvolvimento de resistência e todos tinham dados genotípicos e fenotípicos disponíveis. Até à semana 24, dois doentes que mudaram para Eviplera no início do estudo (2 de 317 doentes, 0,6%) e um doente que manteve o regime à base do IP potenciado com ritonavir (permaneceu no grupo do regime terapêutico de base) (1 em 159 doentes, 0,6%) desenvolveram resistência genotípica e/ou fenotípica aos medicamentos do estudo. Após a semana 24, o VIH-1 de 2 doentes adicionais do grupo de Eviplera desenvolveu resistência até à semana 48 (total de 4 em 469 doentes, 0,9%). Os restantes 3 doentes tratados com Eviplera não apresentaram resistência emergente.

As mutações de resistência emergente mais frequentes nos doentes tratados com Eviplera foram M184V/I e E138K na TR. Todos os doentes permaneceram suscetíveis ao tenofovir. Dos 24 doentes tratados com Eviplera que tinham a substituição K103N pré-existente no início do estudo no seu VIH-1, associada a NNRTIs, 17 em 18 doentes no grupo de Eviplera e 5 em 6 doentes no grupo que permaneceu no regime terapêutico de base mantiveram supressão virológica após a mudança para Eviplera, até às 48 semanas e 24 semanas de tratamento, respetivamente. Um doente com a K103N pré-existente no início do estudo apresentou falência virológica com resistência emergente adicional até à semana 48.

Estudo GS-US-264-0111

Até à semana 48, não se desenvolveram resistências emergentes nos 2 doentes que tiveram falência virológica de entre os doentes que mudaram de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil para Eviplera (0 em 49 doentes).

Resistência cruzada

Nenhuma resistência cruzada significativa foi demonstrada entre as variantes VIH-1 resistentes à rilpivirina e emtricitabina ou tenofovir, ou entre variantes resistentes à emtricitabina ou ao tenofovir e rilpivirina.

Em cultura celular

Emtricitabina

Os vírus resistentes à emtricitabina com a substituição M184V/I apresentaram resistência cruzada à lamivudina, mas mantiveram sensibilidade à didanosina, estavudina, tenofovir e zidovudina.

Os vírus contendo substituições que conferiam uma suscetibilidade reduzida à estavudina e zidovudina - mutações associadas a análogos da timidina – TAMs (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, K219Q/E) ou à didanosina (L74V) permaneceram sensíveis à emtricitabina. O VIH-1 contendo a substituição K103N ou outras substituições associadas à resistência à rilpivirina e outros NNRTIs foi suscetível à emtricitabina.

Cloridrato de rilpivirina

Num painel de 67 estirpes laboratoriais recombinantes do VIH-1 com uma mutação em posições da TR associadas a resistência a NNRTIs, incluindo as mais frequentemente detetadas K103N e Y181C, a rilpivirina apresentou atividade antiviral contra 64 (96%) destas estirpes. As únicas mutações associadas à resistência relacionadas com a perda de suscetibilidade à rilpivirina foram: K101P e Y181V/I. A substituição K103N por si só não resultou numa diminuição da suscetibilidade à rilpivirina, mas a associação de K103N e L100I resultou numa diminuição em 7 vezes da suscetibilidade à rilpivirina. Noutro estudo, a substituição Y188L resultou numa diminuição em 9 vezes da suscetibilidade à rilpivirina em isolados clínicos e de 6 vezes em mutantes direcionados para o local.

Tenofovir disoproxil

A substituição K65R e também a substituição K70E resultam na redução de suscetibilidade ao abacavir, didanosina, lamivudina, emtricitabina e tenofovir, mas mantêm a sensibilidade à zidovudina.

Os doentes com estirpes de VIH-1 com três ou mais TAMs que incluíam quer a substituição M41L ou L210W na TR apresentaram resposta reduzida ao tenofovir disoproxil.

A resposta virológica ao tenofovir disoproxil não diminui em doentes com VIH-1 que exprimiram a substituição M184V associada com a resistência a abacavir/emtricitabina/lamivudina.

VIH-1 contendo as substituições K103N, Y181C ou outras substituições associadas a resistência à rilpivirina/NNRTIs foram suscetíveis ao tenofovir.

Em doentes sem terapêutica prévia

Os resultados de resistência, incluindo resistência cruzada a outros NNRTIs, em doentes a receber cloridrato de rilpivirina em associação com emtricitabina/tenofovir disoproxil em estudos de Fase III (dados agrupados de C209 e C215) e que sofreram falência virológica, encontram-se apresentados na Tabela 3 abaixo.

Tabela 3: Resultados de resistência fenotípica e da resistência cruzada dos estudos C209 e C215 (dados agrupados) para os doentes a receber cloridrato de rilpivirina em associação com emtricitabina/tenofovir disoproxil na semana 96 (com base na análise de resistência)

	Em doentes com dados fenotípicos (n = 66)	Em doentes com CV ¹ basal ≤ 100.000 cópias/ml (n = 22)	Em doentes com CV ¹ basal > 100.000 cópias/ml (n = 44)
Resistência à rilpivirina ¹	31/66	4/22	27/44
Resistência cruzada ² à			
etravirina	28/31	3/4	25/27
efavirenz	27/31	3/4	24/27
nevirapina	13/31	1/4	12/27
Resistência à emtricitabina/lamivudina (M184I/V)	40/66	9/22	31/44
Resistência ao tenofovir (K65R)	2/66	0/22	2/44

1 CV = Carga Viral.

2 Resistência fenotípica à rilpivirina (alteração > 3,7 vezes em comparação com o controlo).

3 Resistência fenotípica (Antivirogram).

Em doentes infetados por VIH-1 com supressão virológica

No estudo GS-US-264-0106, 4 em 469 doentes que mudaram de um regime à base de um inibidor de protease (IP) potenciado por ritonavir para Eviplera apresentaram um VIH-1 com uma suscetibilidade reduzida a, pelo menos, um componente de Eviplera até à semana 48. Observou-se uma resistência *de novo* à emtricitabina/lamivudina em 4 casos, e ainda à rilpivirina em 2 casos, com consequente resistência cruzada ao efavirenz (2/2), nevirapina (2/2) e etravirina (1/2).

Efeitos no eletrocardiograma

O efeito do cloridrato de rilpivirina na dose recomendada de 25 mg uma vez por dia no intervalo QTcF foi avaliado em um estudo aleatorizado, cruzado, controlado por placebo e substância ativa (moxifloxacina 400 mg uma vez por dia) em 60 adultos saudáveis, com 13 medições em 24 horas no estado estacionário. O cloridrato de rilpivirina na dose recomendada de 25 mg uma vez por dia não está associado com um efeito clinicamente relevante no QTc.

Quando as doses supraterapêuticas de cloridrato de rilpivirina de 75 mg uma vez por dia e 300 mg uma vez por dia foram estudadas em adultos saudáveis, as diferenças correspondentes ao tempo médio máximo (95% acima do intervalo de confiança) no intervalo QTcF do placebo após a correção basal foram de 10,7 (15,3) e 23,3 (28,4) ms, respetivamente. A administração no estado estacionário do cloridrato de rilpivirina 75 mg uma vez por dia e 300 mg uma vez por dia resultou numa C_{max} média de aproximadamente 2,6 vezes e 6,7 vezes, respetivamente, acima da C_{max} média no estado estacionário observada com a dose recomendada de 25 mg uma vez por dia de cloridrato de rilpivirina.

Experiência clínica

Doentes infetados por VIH-1 sem terapêutica prévia

A eficácia de Eviplera está baseada na análise dos dados de 96 semanas de dois estudos, aleatorizados, com dupla ocultação, controlados, C209 e C215. Doentes infetados por VIH-1 sem terapêutica antirretroviral prévia foram incluídos (n = 1.368), os quais tinham uma concentração plasmática do ARN VIH-1 ≥ 5.000 cópias/ml e foram rastreados quanto à suscetibilidade aos N(t)RTIs e à ausência de mutações específicas associadas a resistência a NNRTIs. Os estudos são idênticos no desenho com exceção do regime terapêutico de base. Os doentes foram aleatorizados numa relação 1:1 para receber 25 mg de cloridrato de rilpivirina (n=686) uma vez por dia ou 600 mg de efavirenz (n = 682) uma vez

por dia associado ao regime terapêutico de base. No estudo C209 (n = 690), o regime terapêutico de base foi emtricitabina/tenofovir disoproxil. No estudo C215 (n = 678), o regime terapêutico de base consistiu em 2 N(t)RTIs selecionados pelo investigador: emtricitabina/tenofovir disoproxil (60%, n = 406) ou lamivudina/zidovudina (30%, n = 204) ou abacavir mais lamivudina (10%, n = 68).

Na análise agrupada de doentes que receberam um regime terapêutico de base com emtricitabina/tenofovir disoproxil nos estudos C209 e C215, as características demográficas e basais foram equilibradas entre o grupo rilpivirina e efavirenz. A Tabela 4 mostra as características demográficas e basais da doença. A média de ARN VIH-1 plasmático foi de 5,0 e 5,0 log₁₀ cópias/ml e as contagens médias de CD4⁺ foram 247 x 10⁶ células/l e 261 x 10⁶ células/l m nos doentes aleatorizados para o grupo da rilpivirina e do efavirenz, respetivamente.

Tabela 4: Características demográficas e basais de doentes adultos infetados por VIH-1 sem terapêutica antirretroviral prévia nos estudos C209 e C215 (dados agrupados para doentes recebendo cloridrato de rilpivirina ou efavirenz em associação com emtricitabina/tenofovir disoproxil) na semana 96.

	Rilpivirina + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil n = 550	Efavirenz + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil n = 546
Características demográficas		
Idade mediana (intervalo), anos	36,0 (18–78)	36,0 (19–69)
Sexo		
Masculino	78%	79%
Feminino	22%	21%
Etnicidade		
Branca	64%	61%
Negra/Americana africana	25%	23%
Asiática	10%	13%
Outra	1%	1%
Não autorizado a perguntar segundo as normas locais	1%	1%
Características basais da doença		
Concentração plasmática basal mediana do ARN VIH-1 (intervalo) log ₁₀ cópias/ml	5,0 (2–7)	5,0 (3–7)
Contagem de células CD4 ⁺ basal mediana (intervalo), × 10 ⁶ cells/l	247 (1–888)	261 (1–857)
Percentagem de doentes com coinfeção pelo VHB/VHC	7,7%	8,1%

Uma análise de subgrupo da resposta virológica (ARN VIH-1 < 50 cópias/ml) após 48 semanas e 96 semanas, e da falência virológica por carga virológica basal (dados agrupados dos dois estudos clínicos de Fase III, C209 e C215, de doentes que receberam o regime terapêutico de base com emtricitabina/tenofovir disoproxil) está apresentada na Tabela 5. O índice de resposta (carga viral não detetável confirmada < 50 ARN VIH-1 cópias/ml) na semana 96 foi comparável entre o grupo da rilpivirina e o grupo do efavirenz. A incidência de falência virológica foi mais elevada no grupo da rilpivirina do que no grupo do efavirenz na semana 96; contudo, a maioria das falências virológicas ocorreu nas primeiras 48 semanas de tratamento. As interrupções causadas por acontecimentos adversos foram mais elevadas no grupo do efavirenz na semana 96 do que no grupo da rilpivirina.

Tabela 5: Resultados virológicos e imunológicos do tratamento aleatorizado dos estudos C209 e C215 (dados agrupados para doentes que receberam cloridrato de rilpivirina ou efavirenz em associação com emtricitabina/tenofovir disoproxil) na semana 48 (primária) e na semana 96

	Rilpivirina + Emtricitabina/ Tenofovir disoproxil n = 550	Efavirenz + Emtricitabina/ Tenofovir disoproxil n = 546	Rilpivirina + Emtricitabina/ Tenofovir disoproxil n = 550	Efavirenz + Emtricitabina/ Tenofovir disoproxil n = 546
	Semana 48		Semana 96	
Resposta geral (ARN VIH-1 < 50 cópias/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)
Por carga viral basal (cópias/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)
Por contagem de células CD4+ basal (x 10⁶ células/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)
Ausência de resposta				
Falência virológica (todos os doentes)	9,5% (52/550)	4,2% (23/546)	11,5% (63/550) ^c	5,1% (28/546) ^d
Por carga viral basal (cópias/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)
Morte	0	0,2% (1/546)	0	0,7% (4/546)
Interrupção devido a um acontecimento adverso (AA)	2,2% (12/550)	7,1% (39/546)	3,6% (20/550)	8,1% (44/546)
Interrupção por motivo que não um AA ^e	4,9% (27/550)	6,0% (33/546)	8% (44/550)	8,8% (48/546)

n = número total de doentes por grupo de tratamento

a ITT TLOVR = Tempo de intenção de tratar para perda da resposta virológica.

b A diferença no índice de resposta é de 1% (intervalo de confiança de 95% –3% a 6%) utilizando aproximação normal.

c Verificaram-se 17 novas falências virológicas entre a análise primária da semana 48 e a semana 96 (6 doentes com carga viral basal ≤ 100.000 cópias/ml e 11 doentes com carga viral basal > 100.000 cópias/ml). Também ocorreram reclassificações na análise primária da semana 48, sendo a mais frequente a reclassificação de falência virológica para interrupção por motivos não relacionados com AAs.

d Verificaram-se 10 novas falências virológicas entre a análise primária da semana 48 e a semana 96 (3 doentes com carga viral basal ≤ 100.000 cópias/ml e 7 doentes com carga viral basal > 100.000 cópias/ml). Também ocorreram reclassificações na análise primária da semana 48, sendo a mais frequente a reclassificação de falência virológica para interrupção por motivos não relacionados com AAs.

e Por exemplo, perda de acompanhamento, não adesão, retirou o consentimento.

Emtricitabina/tenofovir disoproxil + cloridrato de rilpivirina demonstraram não serem inferiores para atingirem uma concentração de ARN VIH-1 < 50 cópias/ml em comparação com a emtricitabina/tenofovir disoproxil + efavirenz.

Na semana 96, as alterações médias na contagem basal de células CD4⁺ foram de +226 x 10⁶ células/l e +222 x 10⁶ células/l para os grupos de tratamento com a rilpivirina e efavirenz, respectivamente, de doentes a receber regime terapêutico de base com emtricitabina/tenofovir disoproxil.

Não se observaram novos padrões de resistência cruzada na semana 96 em comparação com a semana 48. Os resultados de resistência em doentes com falência virológica e resistência fenotípica definidas por protocolo na semana 96 estão apresentados na Tabela 6.

Tabela 6: Resultados de resistência fenotípica dos estudos C209 e C215 (dados agrupados por doentes a receber cloridrato de rilpivirina ou efavirenz em associação com emtricitabina/tenofovir disoproxil) na semana 96 (com base na análise de resistência)

	Rilpivirina + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil n = 550	Efavirenz + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil n = 546
Resistência à emtricitabina/ lamivudina	7,3% (40/550)	0,9% (5/546)
Resistência à rilpivirina	5,6% (31/550)	0
Resistência ao efavirenz	5,1% (28/550)	2,2% (12/546)

Em doentes nos quais a terapêutica com Eviplera falhou e que desenvolveram resistência a Eviplera foi geralmente observada resistência cruzada a outros NNRTIs aprovados (etravirina, efavirenz, nevirapina).

*Doentes infetados por VIH-1 com supressão virológica
Estudo GS-US-264-0106*

Avaliou-se a eficácia e segurança da mudança de um IP potenciado com ritonavir em associação com dois NRTIs para o RCU Eviplera num estudo aleatorizado, sem ocultação, em adultos infetados por VIH-1 com supressão virológica. Os doentes tinham de estar a fazer o seu primeiro ou segundo regime antirretroviral sem antecedentes de falência virológica, não ter resistências presentes ou antecedentes das mesmas a qualquer um dos três componentes de Eviplera e deveriam estar suprimidos de forma estável (ARN VIH-1 < 50 cópias/ml) durante, pelo menos, 6 meses antes do rastreio. Os doentes foram aleatorizados numa razão de 2:1 para mudarem para Eviplera no início do estudo (grupo de Eviplera, n = 317) ou permanecerem com o regime antirretroviral de base durante 24 semanas (grupo que permaneceu do regime terapêutico de base, n = 159) antes de mudarem para Eviplera durante mais 24 semanas (grupo de Mudança Tardia n = 152). Os doentes tinham uma média etária de 42 anos (intervalo de 19–73), 88% eram do sexo masculino, 77% eram brancos, 17% eram negros e 17% eram hispânicos/latinos. O valor médio da contagem basal de células CD4 foi de 584 x 10⁶ células/l (intervalo de 42–1.484). A aleatorização foi estratificada pela utilização de tenofovir disoproxil e/ou lopinavir/ritonavir no regime de base.

Os resultados do tratamento até à semana 24 são apresentados na Tabela 7.

Tabela 7: Resultados do tratamento aleatorizado do estudo GS-US-264-0106 na semana 24^a

	Grupo de Eviplera n = 317	Permaneceram no grupo do regime terapêutico de base n = 159
Sucesso virológico após 24 semanas de tratamento^b ARN VIH-1 < 50 cópias/ml	94% (297/317)	90% (143/159)
Falência virológica^c	1% (3/317)	5% (8/159)
Sem dados virológicos na janela da semana 24		
Interrupção do medicamento do estudo devido a AA ou morte ^d	2% (6/317)	0%
Interrupção do medicamento do estudo devido a outras razões e ao último ARN VIH-1 < 50 cópias/ml disponível ^e	3% (11/317)	3% (5/159)
Falta de dados durante a janela embora em tratamento com o medicamento do estudo	0%	2% (3/159)
Aumento mediano de CD4+ em relação ao valor basal (x 10 ⁶ células/l)	+10	+22

a A janela da semana 24 é entre o dia 127 e o dia 210 (inclusive).

b Análise seletiva.

c Inclui doentes que tinham ARN VIH-1 ≥ 50 cópias/ml na janela da semana 24, doentes que interromperam precocemente devido a falta ou perda de eficácia, doentes que interromperam por outras razões diferentes de um acontecimento adverso (AA) ou morte, e que na altura da interrupção tinham um valor viral ≥ 50 cópias/ml.

d Inclui doentes que interromperam devido a um AA ou morte no ponto de tempo desde o dia 1 ao longo de toda a janela da semana 24 resultando na ausência de dados virológicos no tratamento durante a janela especificada.

e Inclui doentes que interromperam por razões diferentes de um AA, morte ou falta ou perda de eficácia, por exemplo, retiraram o consentimento, perda de acompanhamento, etc.

A mudança para Eviplera não foi inferior na manutenção do ARN VIH-1 < 50 cópias/ml quando comparada com doentes que permaneceram com o IP potenciado com ritonavir em associação com dois NRTIs [diferença de tratamento (IC 95%): + 3,8% (-1,6% a 9,1%)].

De entre os doentes no grupo que permaneceu no regime terapêutico de base, que mantiveram o seu regime de início do estudo durante 24 semanas e depois mudaram para Eviplera, 92% (140/152) dos doentes tiveram um ARN VIH-1 < 50 cópias/ml após 24 semanas de Eviplera, consistente com os resultados na semana 24 para os doentes que mudaram para Eviplera no início do estudo.

Na semana 48, 89% (283/317) dos doentes aleatorizados para mudarem para Eviplera no início do estudo (Eviplera) tinham um ARN VIH-1 < 50 cópias/ml, 3% (8/317) foram considerados falências virológicas (ARN VIH ≥ 50 cópias/ml) e 8% (26/317) não tinham dados disponíveis na janela da semana 48. Dos 26 doentes sem dados disponíveis na janela da semana 48, 7 doentes interromperam devido a um AA ou morte, 16 doentes interromperam por outras razões e 3 doentes tinham ausência de dados mas continuaram com o medicamento do estudo. A alteração mediana na contagem de células CD4+ na semana 48 foi de +17 x 10⁶ células/l, na análise durante o tratamento.

Houve 7/317 doentes (2%) no grupo de Eviplera e 6/152 doentes (4%) no grupo de mudança tardia que interromperam permanentemente o medicamento do estudo devido a um acontecimento adverso emergente do tratamento (AAET). Nenhum doente interrompeu o estudo devido a um AAET no grupo que permaneceu no regime terapêutico de base.

Estudo GS-US-264-0111

Avaliou-se a eficácia, segurança e farmacocinética da mudança de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil RCU para Eviplera RCU num estudo sem ocultação, em adultos infetados por VIH-1, com supressão virológica. Os doentes tinham de ter recebido previamente apenas efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil como o seu primeiro regime antirretroviral durante, pelo menos, três meses, e quererem mudar de regime devido a intolerância ao efavirenz. Os doentes tinham de estar suprimidos de forma estável durante pelo menos 8 semanas antes da entrada no estudo, não ter resistências presentes ou antecedentes das mesmas a qualquer um dos três componentes de Eviplera,

e ter um ARN VIH-1 < 50 cópias/ml na altura do rastreio. Os doentes mudaram de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil para Eviplera sem fazerem um período de eliminação. De entre os 49 doentes que receberam, pelo menos, uma dose de Eviplera, 100% dos doentes permaneceram suprimidos (ARN VIH-1 < 50 cópias/ml) na semana 12 e na semana 24. Na semana 48, 94% (46/49) dos doentes permaneceram suprimidos e 4% (2/49) foram considerados falências virológicas (ARN VIH-1 ≥ 50 cópias/ml). Um doente (2%) não tinha dados disponíveis na janela da semana 48; o medicamento do estudo foi interrompido devido a violação do protocolo (ou seja, por razão diferente de um AA ou morte) e o último ARN VIH-1 disponível era < 50 cópias/ml.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Eviplera em todos os subgrupos da população pediátrica no tratamento do VIH-1 (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

Gravidez

A rilpivirina (administrada como Eviplera em 16 de 19 doentes e com outro regime de base em 3 de 19 doentes) foi avaliada no estudo TMC114HIV3015 em mulheres grávidas durante o 2.º e 3.º trimestres e no pós-parto. Os dados farmacocinéticos demonstram que a exposição total (AUC) à rilpivirina como parte integrante de um regime antirretroviral foi aproximadamente 30% inferior durante a gravidez em comparação com o pós-parto (6–12 semanas). A resposta virológica foi, de uma maneira geral, preservada ao longo do estudo: das 12 doentes que completaram o estudo, 10 apresentaram supressão no final do estudo; nas restantes 2 doentes, observou-se um aumento da carga viral apenas no pós-parto, suspeitando-se que, pelo menos, para 1 doente, tal tenha sido devido a adesão subótima. Não ocorreu a transmissão de mãe para o filho no total dos 10 recém-nascidos de mães que completaram o estudo e para as quais estava disponível o estado relativamente ao VIH. A rilpivirina foi bem tolerada durante a gravidez e no pós-parto. Não se verificaram novos achados de segurança em comparação com o perfil de segurança conhecido da rilpivirina em adultos infetados por VIH-1 (ver secções 4.2, 4.4 e 5.2).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A bioequivalência de um comprimido revestido por película de Eviplera com uma cápsula dura de 200 mg de emtricitabina, um comprimido revestido por película de 25 mg de rilpivirina (como cloridrato) e um comprimido revestido por película de 245 mg de tenofovir disoproxil foi estabelecida após a administração de uma dose única a indivíduos saudáveis após uma refeição. Após administração oral de Eviplera com alimentos, a emtricitabina é rápida e extensivamente absorvida, com concentrações plasmáticas máximas ocorrendo dentro de 2,5 horas após a dose. As concentrações máximas de tenofovir são observadas no plasma dentro de 2 horas e as concentrações plasmáticas máximas de rilpivirina são geralmente atingidas dentro de 4 – 5 horas. Após a administração oral de tenofovir disoproxil a doentes infetados por VIH, o tenofovir disoproxil é rapidamente absorvido e convertido em tenofovir. A biodisponibilidade absoluta de cápsulas duras de 200 mg de emtricitabina foi estimada em 93%. A biodisponibilidade oral do tenofovir de comprimidos de tenofovir disoproxil em doentes em jejum foi aproximadamente de 25%. A biodisponibilidade absoluta de rilpivirina é desconhecida. A administração de Eviplera a indivíduos adultos saudáveis com uma refeição ligeira (390 kcal) ou com uma refeição normal (540 kcal) resultou em exposições aumentadas de rilpivirina e tenofovir em relação às condições em jejum. A C_{max} e a AUC da rilpivirina aumentaram respetivamente em 34% e 9% (refeição ligeira) e em 26% e 16% (refeição normal). A C_{max} e a AUC do tenofovir aumentaram respetivamente em 12% e 28% (refeição ligeira) e em 32% e 38% (refeição normal). As exposições da emtricitabina não foram afetadas pelos alimentos. Eviplera deve necessariamente ser administrado com alimentos para assegurar uma absorção ideal (ver secção 4.2).

Distribuição

Após a administração intravenosa o volume de distribuição dos componentes individuais emtricitabina e tenofovir foi aproximadamente de 1.400 ml/kg e 800 ml/kg, respetivamente. Após administração oral dos componentes individuais emtricitabina e tenofovir disoproxil, a emtricitabina e o tenofovir são largamente distribuídos no organismo. *In vitro*, a ligação da emtricitabina às proteínas plasmáticas foi < 4% e independente da concentração dentro do intervalo 0,02 a 200 µg/ml. *In vitro*, a ligação da rilpivirina às proteínas plasmáticas humanas é aproximadamente de 99,7%, principalmente à albumina. *In vitro*, a ligação do tenofovir às proteínas plasmáticas ou às proteínas séricas foi inferior a 0,7% e 7,2%, respetivamente, acima do intervalo de concentração de tenofovir 0,01 a 25 µg/ml.

Biotransformação

O metabolismo da emtricitabina é limitado. A biotransformação da emtricitabina inclui a oxidação da metade tiol para formar os diastereoisómeros 3'-sulfóxido (aproximadamente 9% da dose) e a conjugação com o ácido glucorónico para formar o 2'-O-glucoronido (aproximadamente 4% da dose). Experiências *in vitro* indicam que o cloridrato de rilpivirina é submetido principalmente a metabolismo oxidativo mediado pelo sistema da CYP3A. Os estudos *in vitro* determinaram que nem o tenofovir disoproxil nem o tenofovir são substratos para as enzimas do CYP450. Nem a emtricitabina nem o tenofovir inibiram *in vitro* o metabolismo de fármacos mediado por qualquer uma das principais isoformas humanas do CYP450 envolvidas na biotransformação de fármacos. A emtricitabina também não inibiu a uridina-5'-difosfato glucoroniltransferase, a enzima responsável pela glucoronidação.

Eliminação

A emtricitabina é excretada principalmente pelos rins, sendo que aproximadamente 86% da dose foi recuperada na urina e aproximadamente 14% nas fezes. Treze por cento da dose de emtricitabina foi recuperada na urina na forma de três metabolitos. A depuração sistémica da emtricitabina foi, em média, 307 ml/min. O tempo de semivida de eliminação da emtricitabina, após administração oral, é de, aproximadamente, 10 horas.

A semivida de eliminação terminal da rilpivirina é aproximadamente de 45 horas. Após a administração oral de uma dose única de [¹⁴C]-rilpivirina, em média 85% e 6,1% da radioatividade puderam ser recuperados nas fezes e na urina, respetivamente. Nas fezes, a rilpivirina inalterada foi responsável, em média, por 25% da dose administrada. Foram detetadas na urina apenas quantidades vestigiais de rilpivirina inalterada (< 1% da dose).

O tenofovir é excretado principalmente pelo rim, por filtração e também pelo sistema de transporte tubular ativo (transportador de aniões orgânicos humanos 1 [hOAT1]) sendo aproximadamente 70–80% da dose excretada na forma inalterada na urina após a administração intravenosa. A depuração aparente do tenofovir foi estimada em aproximadamente 307 ml/min. A depuração renal foi estimada como sendo aproximadamente 210 ml/min, a qual excede a taxa de filtração glomerular. Isto indica que a secreção tubular ativa é uma parte importante da eliminação do tenofovir. Após a administração oral, o tempo de semivida de eliminação do tenofovir é de, aproximadamente, 12 a 18 horas.

Farmacocinética em populações especiais

Idosos

A análise farmacocinética populacional em doentes infetados por VIH-1 mostrou que a farmacocinética da rilpivirina não difere no intervalo etário avaliado (18 a 78 anos), com apenas 2 doentes com 65 anos de idade ou mais velhos.

Sexo

A farmacocinética da emtricitabina e do tenofovir é idêntica em doentes do sexo masculino e feminino. Não foram observadas diferenças clinicamente relevantes na farmacocinética da rilpivirina entre homens e mulheres.

Etnicidade

Não foram identificadas diferenças farmacocinéticas clinicamente importantes relacionadas com a etnicidade.

População pediátrica

De um modo geral, a farmacocinética da emtricitabina em lactentes, crianças e adolescentes (com idades compreendidas entre os 4 meses e os 18 anos) é idêntica à verificada em adultos.

A farmacocinética de rilpivirina e tenofovir disoproxil em crianças e adolescentes está a ser investigada. As recomendações posológicas para doentes pediátricos não podem ser realizadas devido à insuficiência de dados (ver secção 4.2).

Afeção renal

Dados limitados de estudos clínicos suportam a dose de Eviplera uma vez por dia em doentes com afeção renal ligeiro (ClCr 50 ml/min – 80 ml/min). Contudo, dados da segurança a longo prazo, relativos aos componentes de Eviplera emtricitabina e tenofovir disoproxil, não foram avaliados em doentes com afeção renal ligeiro. Desta forma, Eviplera só deve ser utilizado em doentes com afeção renal ligeiro se os benefícios potenciais do tratamento forem considerados superiores aos riscos potenciais (ver secções 4.2 e 4.4).

Eviplera não é recomendado em doentes com afeção renal moderado ou grave (ClCr < 50 ml/min). Doentes com afeção renal moderado ou grave requerem um ajuste do intervalo posológico da emtricitabina e do tenofovir disoproxil que não pode ser obtido com o comprimido de associação (ver secções 4.2 e 4.4).

Os parâmetros farmacocinéticos foram determinados principalmente após a administração de doses únicas de 200 mg de emtricitabina ou 245 mg de tenofovir disoproxil a doentes não infetados por VIH com graus variáveis de afeção renal. O grau de afeção renal foi definido de acordo com os níveis basais de ClCr (função renal normal quando a ClCr > 80 ml/min; afeção renal ligeiro se ClCr = 50 – 79 ml/min; afeção renal moderado se ClCr = 30 – 49 ml/min e afeção renal grave se ClCr = 10 – 29 ml/min).

A exposição média ao fármaco (%CV) emtricitabina aumentou de 12 µg•h/ml (25%) em doentes com a função renal normal, para 20 µg•h/ml (6%), 25 µg•h/ml (23%) e 34 µg•h/ml (6%), em doentes com afeção renal ligeiro, moderado e grave, respetivamente.

A exposição média ao fármaco (%CV) tenofovir aumentou de 2.185 ng•h/ml (12%) em doentes com a função renal normal, para 3.064 ng•h/ml (30%), 6.009 ng•h/ml (42%) e 15.985 ng•h/ml (45%), em doentes com afeção renal ligeiro, moderado e grave, respetivamente.

Em doentes com doença renal em fase terminal que necessitam de hemodiálise, a exposição aos medicamentos entre diálises aumentou substancialmente durante 72 horas para 53 µg•h/ml (19%) de emtricitabina e durante 48 horas para 42.857 ng•h/ml (29%) de tenofovir.

Foi realizado um pequeno estudo clínico para avaliar a segurança, atividade antiviral e a farmacocinética do tenofovir disoproxil em associação com emtricitabina em doentes infetados por VIH com afeção renal. Um subgrupo de doentes com níveis basais de ClCr entre 50 e 60 ml/min, com uma administração diária, apresentou um aumento de 2 a 4 vezes na exposição ao tenofovir e um agravamento da função renal.

A farmacocinética da rilpivirina não foi estudada em doentes com compromisso renal. A eliminação renal da rilpivirina é insignificante. Em doentes com afeção renal grave ou com doença renal em fase terminal, as concentrações plasmáticas podem estar aumentadas devido à alteração da absorção, distribuição e/ou metabolismo do medicamento secundária à disfunção renal. Como a rilpivirina está altamente ligada às proteínas plasmáticas, é improvável que ela seja eliminada significativamente por hemodiálise ou diálise peritoneal (ver secção 4.9).

Afeção hepática

Não é sugerido ajuste posológico de Eviplera, mas é necessária precaução em doentes com afeção hepática moderado. Eviplera não foi estudado em doentes com afeção hepática grave (CPT Classe C). Portanto, Eviplera não é recomendado em doentes com afeção hepática grave (ver secções 4.2 e 4.4).

A farmacocinética da emtricitabina não foi estudada em doentes com diferentes graus de insuficiência hepática.

O cloridrato de rilpivirina é metabolizado e eliminado principalmente pelo fígado. Num estudo comparando 8 doentes com afeção hepática ligeiro (CPT Classe A) com 8 controlos semelhantes e 8 doentes com afeção hepática moderado (CPT Classe B) com 8 controlos semelhantes, a exposição de doses múltiplas de rilpivirina foi 47% mais alta em doentes com afeção hepática ligeiro e 5% mais alta em doentes com afeção hepática moderado. A rilpivirina não foi estudada em doentes com afeção hepática grave (CPT Classe C) (ver secção 4.2). Contudo, não se pode excluir que a exposição à rilpivirina não-ligada e farmacologicamente ativa é aumentada significativamente em casos de afeção moderado.

Uma dose única de 245 mg de tenofovir disoproxil foi administrada a indivíduos não infetados por VIH com diferentes graus de afeção hepática definidos de acordo com a classificação CPT. A farmacocinética do tenofovir não foi substancialmente alterada nos indivíduos com afeção hepática sugerindo que não é necessário um ajuste da posologia nestes indivíduos. Os valores médios (%CV) da C_{max} e $AUC_{0-\infty}$ do tenofovir foram 223 ng/ml (34,8%) e 2.050 ng•h/ml (50,8%), respetivamente, em indivíduos normais comparativamente com 289 ng/ml (46,0%) e 2.310 ng•h/ml (43,5%) em indivíduos com afeção hepática moderado, 305 ng/ml (24,8%) e 2.740 ng•h/ml (44,0%) em indivíduos com afeção hepática grave.

Coinfeção com o vírus da hepatite B e/ou hepatite C

De um modo geral, a farmacocinética da emtricitabina em doentes infetados por VHB foi idêntica à verificada em indivíduos saudáveis e doentes infetados por VIH.

A análise farmacocinética populacional indicou que a coinfeção com o vírus da hepatite B e/ou C não teve efeitos clinicamente relevantes sobre a exposição à rilpivirina.

Mudança a partir de um regime à base de efavirenz

Os dados de eficácia do estudo GS-US-264-0111 (ver secção 5.1) indicam que o breve período de exposição mais baixa à rilpivirina não tem impacto na eficácia antiviral de Eviplera. Devido à diminuição dos níveis plasmáticos de efavirenz, o efeito indutivo diminuiu e as concentrações de rilpivirina começaram a normalizar. Durante o período de tempo de diminuição dos níveis plasmáticos de efavirenz e aumento dos níveis plasmáticos de rilpivirina após a mudança, nenhum dos doentes apresentou níveis de efavirenz ou rilpivirina abaixo de seus respetivos níveis CI_{90} ao mesmo tempo. Não é necessário um ajuste posológico após a mudança de um regime contendo efavirenz.

Gravidez e pós-parto

Após a administração de 25 mg de rilpivirina, uma vez por dia, como parte integrante de um regime antirretroviral, a exposição total de rilpivirina foi inferior durante a gravidez (semelhante no 2.º e 3.º trimestres), em comparação com o pós-parto. A diminuição da fração livre (ou seja, ativa) da exposição de rilpivirina durante a gravidez, em comparação com o pós-parto, foi menos pronunciada do que a exposição total de rilpivirina.

Em mulheres a tomar 25 mg de rilpivirina, uma vez por dia, durante o 2.º trimestre de gravidez, os valores médios intra-indivíduos relativamente aos valores de $C_{máx}$, AUC_{24h} e $C_{mín}$ de rilpivirina total foram 21%, 29% e 35% inferiores, em comparação com o pós-parto; respetivamente; durante o 3.º trimestre de gravidez, os valores de $C_{máx}$, AUC_{24h} e $C_{mín}$ foram 20%, 31% e 42% inferiores, em comparação com o pós-parto, respetivamente.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos com a emtricitabina não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico e toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento.

Os dados não clínicos com cloridrato de rilpivirina não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, disposição do medicamento, genotoxicidade, potencial carcinogénico e toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento. A toxicidade hepática associada com indução da enzima hepática foi observada em roedores. Foram detetados efeitos semelhantes à colestase em cães.

Estudos de carcinogenicidade com rilpivirina em ratinhos e ratos revelaram potencial tumorogénico específico para aquelas espécies, mas são considerados sem relevância para seres humanos.

Os estudos em animais demonstraram passagem limitada da rilpivirina através da placenta. Desconhece-se se a transferência placentar de rilpivirina ocorre em mulheres grávidas. Não houve teratogenicidade com rilpivirina em ratos e coelhos.

Os dados não clínicos com tenofovir disoproxil não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, genotoxicidade, potencial carcinogénico e toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento. Os resultados de estudos de toxicidade de dose repetida em ratos, cães e macacos sujeitos a níveis de exposição superiores ou análogos aos níveis de exposição clínica, e com eventual relevância para a utilização clínica, incluíram toxicidade renal e alterações ósseas e uma diminuição na concentração sérica de fosfato. A toxicidade óssea foi diagnosticada como osteomalacia (macacos) e redução da DMO (ratos e cães).

Os estudos de genotoxicidade e de toxicidade de dose repetida com um mês ou menos efetuados com a associação de emtricitabina e tenofovir disoproxil não revelaram nenhuma exacerbação dos efeitos toxicológicos, em comparação com os estudos dos componentes separados.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Croscarmellose sódica
Lactose mono-hidratada
Estearato de magnésio
Celulose microcristalina
Polissorbato 20
Povidona
Amido de milho pré-gelatinizado

Película de revestimento

Hipromelose
Laca de alumínio indigotina
Lactose mono-hidratada
Polietilenoglicol
Óxido de ferro vermelho
Laca de alumínio amarelo sol (E110)
Dióxido de titânio
Triacetina

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade. Manter o frasco bem fechado.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de polietileno de alta densidade (PEAD) com um fecho de polipropileno resistente à abertura por crianças contendo 30 comprimidos revestidos por película e um exsicante de sílica gel.

Estão disponíveis as seguintes apresentações: embalagens contendo 1 frasco de 30 comprimidos revestidos por película e embalagens contendo 90 (3 frascos de 30) comprimidos revestidos por película. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 28 de novembro de 2011
Data da última renovação: 22 de julho de 2016

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

ROTULAGEM DO FRASCO E DA EMBALAGEM

1. NOME DO MEDICAMENTO

Eviplera 200 mg/25 mg/245 mg comprimidos revestidos por película
emtricitabina/ rilpivirina/ tenofovir disoproxil

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 200 mg de emtricitabina, 25 mg de rilpivirina (como cloridrato) e 245 mg de tenofovir disoproxil (como fumarato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose mono-hidratada e laca de alumínio amarelo sol (E110), consulte o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 comprimidos revestidos por película
90 comprimidos revestidos por película (3 frascos de 30)

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade. Manter o frasco bem fechado.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/11/737/001 30 comprimidos revestidos por película.
EU/1/11/737/002 90 comprimidos revestidos por película (3 frascos de 30).

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Eviplera [Apenas no acondicionamento secundário]

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído. [Apenas no acondicionamento secundário]

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC {número}
SN {número}
NN {número}
[Apenas no acondicionamento secundário]

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Eviplera 200 mg/25 mg/245 mg comprimidos revestidos por película emtricitabina/ rilpivirina/ tenofovir disoproxil

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Eviplera e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Eviplera
3. Como tomar Eviplera
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Eviplera
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Eviplera e para que é utilizado

Eviplera contém três substâncias ativas que são utilizadas para tratar a infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH):

- Emtricitabina, um análogo nucleosídeo inibidor da transcriptase reversa (NRTI).
- Rilpivirina, um análogo não nucleosídeo inibidor da transcriptase reversa (NNRTI).
- Tenofovir disoproxil, um análogo nucleótido inibidor da transcriptase reversa (NtRTI).

Cada uma destas substâncias ativas, também conhecidas como medicamentos antirretrovirais, funciona interferindo com uma enzima (uma proteína chamada "transcriptase reversa") que é essencial para a multiplicação do vírus.

Eviplera diminui a quantidade de VIH no seu corpo. Isto irá melhorar o seu sistema imunológico e diminuir o risco de desenvolvimento de doenças ligadas à infeção por VIH.

Eviplera é utilizado para o tratamento da infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) em adultos com 18 anos de idade ou mais.

2. O que precisa de saber antes de tomar Eviplera

Não tome Eviplera

- **Se tem alergia** à emtricitabina, rilpivirina, tenofovir disoproxil ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6 deste folheto).

→ **Caso isto se aplique a si, informe imediatamente o seu médico.**

- **Se estiver a tomar presentemente qualquer um dos seguintes medicamentos**
 - **carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital e fenitoína** (medicamentos para tratar a epilepsia e evitar convulsões)

- **rifampicina e rifapentina** (utilizados para tratar algumas infecções bacterianas, tais como tuberculose)
- **omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol e esomeprazol** (inibidores da bomba de prótons, que são medicamentos utilizados para evitar e tratar úlceras do estômago, azia, doença do refluxo de ácido)
- **dexametasona** (um corticosteroide utilizado para tratar a inflamação e suprimir o sistema imunológico) quando tomado por via oral ou injetável (exceto como tratamento de dose única)
- **produtos que contêm hipericão** (*Hypericum perforatum*) (um remédio à base de plantas medicinais utilizado para a depressão e ansiedade)

Advertências e precauções

Deve necessariamente permanecer sob vigilância do seu médico enquanto estiver a tomar Eviplera.

- Este medicamento não é a cura para a infecção por VIH. Enquanto estiver a tomar Eviplera, ainda pode desenvolver infecções ou outras doenças associadas à infecção por VIH.
- **Se tiver tido uma doença nos rins**, ou se as análises tiverem apresentado alterações relativas aos seus rins, informe o seu médico. Eviplera pode afetar os seus rins. Antes de iniciar e durante o tratamento, o seu médico pode pedir-lhe análises ao sangue para medir a função dos seus rins. Eviplera não é recomendado se tiver uma doença nos rins moderada ou grave.

Eviplera não é geralmente tomado com outros medicamentos que possam prejudicar os seus rins (ver *Outros medicamentos e Eviplera*). Caso isto seja inevitável, o seu médico irá verificar, uma vez por semana, se os seus rins estão a funcionar corretamente.

- Fale com o seu médico se tem osteoporose, tiver história de fraturas ósseas ou tiver problemas com os ossos.
- **Se tiver tido uma doença de fígado, incluindo hepatite, fale com o seu médico.** Os doentes com VIH que tenham uma doença de fígado (incluindo hepatite B ou C crónica), que estejam a ser tratados com antirretrovirais, apresentam um risco superior ao normal de terem complicações do fígado graves e potencialmente fatais. Se tiver hepatite B, o seu médico irá considerar cuidadosamente o melhor regime de tratamento para si. Duas das substâncias ativas de Eviplera (tenofovir disoproxil e emtricitabina) apresentam alguma atividade contra o vírus da hepatite B. Se tiver tido uma doença de fígado ou hepatite B crónica, o seu médico poderá pedir-lhe análises ao sangue para monitorizar a função do fígado.

Se tem hepatite B, os problemas do fígado podem piorar depois de parar de tomar Eviplera. É importante que não pare de tomar Eviplera sem falar antes com o seu médico: ver secção 3, *Não pare de tomar Eviplera*.

- **Informe o seu médico imediatamente e pare de tomar Eviplera se desenvolver uma erupção na pele com os seguintes sintomas: febre, bolhas, vermelhidão nos olhos e inchaço da sua face, boca ou corpo.** Isto pode tornar-se grave ou potencialmente fatal.
- **Fale com o seu médico se tem mais de 65 anos de idade.** Não foi estudado um número suficiente de doentes com mais de 65 anos de idade. Se tem mais de 65 anos e lhe foi receitado Eviplera, o seu médico irá vigiar o seu estado cuidadosamente.

Enquanto estiver a tomar Eviplera

Uma vez que comece a tomar Eviplera, preste atenção a:

- quaisquer sinais de inflamação ou infeção
- problemas nos ossos (manifestados como dor óssea persistente ou agravada e que, por vezes, resulta em fraturas) podem também ocorrer devido a lesão nas células tubulares do rim (ver secção 4, *Efeitos indesejáveis possíveis*). Informe o seu médico se tiver dor óssea ou fraturas.

Tenofovir disoproxil (um componente de Eviplera) também pode causar a perda de massa óssea. De modo geral, os efeitos de tenofovir disoproxil na saúde óssea a longo-prazo e o risco de fraturas em doentes adultos são incertos.

→ Se observar quaisquer destes sintomas, informe o seu médico imediatamente.

Crianças e adolescentes

Não dê este medicamento a crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

Outros medicamentos e Eviplera

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou possa vir a tomar quaisquer outros medicamentos. Estes incluem medicamentos e medicamentos à base de plantas medicinais obtidos sem receita médica.

Informe o seu médico se estiver a tomar qualquer um dos seguintes medicamentos:

- **Qualquer outro medicamento que contenha:**
 - emtricitabina
 - rilpivirina
 - tenofovir disoproxil
 - tenofovir alafenamida
 - quaisquer outros medicamentos antivirais que contenham lamivudina ou adefovir dipivoxil

Eviplera pode interferir com outros medicamentos. Como resultado, as quantidades de Eviplera ou dos outros medicamentos no seu sangue podem ser afetadas. Isto pode fazer com que os seus medicamentos parem de funcionar apropriadamente ou piorar quaisquer efeitos indesejáveis. Em alguns casos, o seu médico pode precisar de ajustar a sua dose ou verificar os níveis dos medicamentos no seu sangue.

- **Medicamentos que podem lesar os seus rins**, cujos exemplos incluem:
 - aminoglicosídeos (tais como estreptomicina, neomicina e gentamicina), vancomicina (para infeções bacterianas)
 - foscarneto, ganciclovir, cidofovir (para infeções virais)
 - anfotericina B, pentamidina (para infeções por fungos)
 - interleucina-2, também chamado aldesleucina (para tratar o cancro)
 - anti-inflamatórios não esteróides (AINEs, para aliviar a dor óssea ou a dor muscular)
- **Medicamentos que contêm didanosina (para infeção por VIH):** Tomar Eviplera com outros medicamentos antivirais que contêm didanosina pode aumentar os níveis de didanosina no seu sangue e pode diminuir as contagens de células CD4+. Foram comunicadas, raramente, inflamação do pâncreas e acidose láctica (excesso de ácido láctico no sangue), que ocasionalmente causaram morte, quando foram tomados em conjunto medicamentos contendo tenofovir disoproxil e didanosina. O seu médico irá considerar cuidadosamente se deverá tratá-

lo com outros medicamentos utilizados para tratar a infeção por VIH (ver *Outros medicamentos utilizados para tratar a infeção por VIH*).

- **Outros medicamentos utilizados para tratar a infeção por VIH:** Inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa (NNRTIs). Eviplera contém um NNRTI (rilpivirina) e, portanto, Eviplera não deve ser associado a outros medicamentos deste tipo. O seu médico irá discutir sobre um medicamento diferente, se necessário.
- **Rifabutina**, um medicamento utilizado para tratar algumas infeções bacterianas. Este medicamento pode diminuir a quantidade de rilpivirina (um componente de Eviplera) no seu sangue. O seu médico pode precisar de lhe dar uma dose adicional de rilpivirina para tratar a sua infeção por VIH (ver secção 3, *Como tomar Eviplera*).
- **Antibióticos utilizados para tratar infeções bacterianas**, incluindo tuberculose, contendo:
 - claritromicina
 - eritromicinaEstes medicamentos podem aumentar a quantidade de rilpivirina (um componente de Eviplera) no seu sangue. O seu médico pode precisar de alterar a dose do antibiótico ou dar-lhe um antibiótico diferente.
- **Medicamentos para úlceras no estômago, azia ou refluxo ácido**, tais como:
 - antiácidos (hidróxido de alumínio/magnésio ou carbonato de cálcio)
 - antagonistas H₂ (famotidina, cimetidina, nizatidina ou ranitidina)Estes medicamentos podem diminuir a quantidade de rilpivirina (um componente de Eviplera) no seu sangue. Se estiver a tomar um destes medicamentos, o seu médico irá: dar-lhe um medicamento diferente para úlceras do estômago, azia ou refluxo ácido, ou recomendar como e quando deve tomar esse medicamento.
- **Se estiver a tomar um antiácido** (tal como medicamentos que contenham magnésio e potássio), tome-o pelo menos 2 horas antes ou pelo menos 4 horas depois de Eviplera (ver secção 3, *Como tomar Eviplera*).
- **Se estiver a tomar um antagonista H₂** (também utilizado para tratar os ácidos do estômago ou o refluxo ácido), tome-o pelo menos 12 horas antes ou pelo menos 4 horas após Eviplera. Os antagonistas H₂ só podem ser tomados uma vez por dia se estiver a tomar Eviplera. Os antagonistas H₂ não devem ser tomados num esquema de duas vezes por dia. Fale com o seu médico sobre um esquema alternativo (ver secção 3, *Como tomar Eviplera*).
- **Metadona**, um medicamento utilizado para tratar a dependência de opiáceos, já que o seu médico pode necessitar de alterar a sua dose de metadona.
- **Etexilato de dabigatrano**, um medicamento utilizado para tratar condições cardíacas, já que o seu médico pode precisar de vigiar os níveis deste medicamento no seu sangue.

→ **Informe o seu médico se estiver a tomar qualquer um destes medicamentos.** Não interrompa o seu tratamento sem entrar primeiro em contacto com o seu médico.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

- **Utilize um método contraceptivo eficaz** enquanto estiver a tomar Eviplera.
- **Informe o seu médico imediatamente se engravidar ou se planeia engravidar.** As mulheres grávidas devem falar sobre o uso de Eviplera com o seu médico. O seu médico irá discutir os benefícios e riscos potenciais para si e para o seu filho, de tomar Eviplera.

- **Se tomou Eviplera** durante a gravidez, o seu médico pode pedir-lhe para efetuar análises ao sangue e outros testes de diagnóstico regulares para verificar o desenvolvimento da sua criança. Nas crianças cujas mães tomaram NRTIs durante a gravidez, o benefício da menor possibilidade de infeção pelo VIH é superior ao risco de sofrerem efeitos indesejáveis.

Não deverá amamentar durante o tratamento com Eviplera. Isto deve-se ao facto de as substâncias ativas deste medicamento serem excretadas no leite humano.

A amamentação não é recomendada em mulheres que vivem com VIH, uma vez que a infeção pelo VIH pode ser transmitida ao bebé através do leite materno.

Se estiver a amamentar ou planeia vir a amamentar, deve **falar com o seu médico o mais rapidamente possível.**

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não conduza nem utilize máquinas se sentir cansaço, sonolência ou tonturas após tomar o seu medicamento.

Eviplera contém lactose, laca de alumínio amarelo sol (E110) e sódio

- Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.
- **Se tem alergia à laca de alumínio amarelo sol (E110), informe o seu médico.** Eviplera contém a laca de alumínio amarelo sol, também chamada “E110”, a qual pode causar reações alérgicas.
- Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar Eviplera

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose habitual é de um comprimido por dia por via oral. O comprimido tem de ser tomado com alimentos. Isto é importante para obter os níveis corretos de substância ativa no seu corpo. Uma bebida nutritiva não substitui por si só os alimentos.

Engula o comprimido inteiro com água.

Não mastigue, esmague ou divida o comprimido – se fizer isto, pode afetar o modo pelo qual o medicamento é libertado no seu corpo.

Se o seu médico decidir interromper um dos componentes de Eviplera ou alterar a dose de Eviplera, pode ser-lhe dado emtricitabina, rilpivirina e/ou tenofovir disoproxil em separado ou com outros medicamentos para o tratamento da infeção por VIH.

Se estiver a tomar um antiácido tal como medicamentos que contenham magnésio ou potássio. Tome-o pelo menos 2 horas antes ou pelo menos 4 horas depois de Eviplera.

Se estiver a tomar um antagonista H₂ tal como famotidina, cimetidina, nizatidina ou ranitidina. Tome-o pelo menos 12 horas antes ou pelo menos 4 horas depois de Eviplera. Os antagonistas H₂ só podem ser tomados uma vez por dia se estiver a tomar Eviplera. Os antagonistas H₂ não devem ser tomados duas vezes por dia. Fale com o seu médico sobre um esquema alternativo.

Se estiver a tomar rifabutina. O seu médico pode precisar de lhe dar uma dose adicional de rilpivirina. Tome o comprimido de rilpivirina na mesma altura em que toma Eviplera. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Se tomar mais Eviplera do que deveria

Se acidentalmente tomar mais do que a dose recomendada de Eviplera, pode estar em maior risco de ter efeitos indesejáveis possíveis com este medicamento (ver secção 4, *Efeitos indesejáveis possíveis*).

Entre imediatamente em contacto com o seu médico ou aconselhe-se junto do serviço de urgência mais próximo. Mantenha o frasco de comprimidos consigo para que facilmente possa descrever o que tomou.

Caso se tenha esquecido de tomar Eviplera

É importante que não falhe nenhuma dose de Eviplera.

Caso se tenha esquecido de tomar uma dose:

- **Caso se aperceba no período de 12 horas** após a hora em que habitualmente toma Eviplera, deve necessariamente tomar o comprimido o mais rapidamente possível. Tome sempre o comprimido com alimentos. Depois tome a sua dose seguinte como é habitual.
- **Caso se aperceba depois de 12 horas ou mais** da hora em que habitualmente toma Eviplera, não tome a dose que falhou. Espere e tome a dose seguinte com alimentos na hora habitual.

Se vomitar em menos de 4 horas após a toma de Eviplera, tome outro comprimido com alimentos. **Se vomitar mais de 4 horas após a toma de Eviplera**, não necessita de tomar outro comprimido até ao seu próximo comprimido de acordo com o esquema habitual.

Não pare de tomar Eviplera

Não pare de tomar Eviplera sem falar com o seu médico. A interrupção do tratamento com Eviplera pode afetar gravemente a sua resposta a um tratamento futuro. Se o tratamento com Eviplera for interrompido por qualquer razão, fale com o seu médico antes de voltar a tomar os comprimidos de Eviplera. O seu médico pode considerar dar-lhe os componentes de Eviplera separadamente se tiver problemas ou se precisar de um ajuste da dose.

Quando a sua embalagem de Eviplera estiver a acabar, obtenha mais junto do seu médico ou farmacêutico. É muito importante que o faça porque a quantidade de vírus pode começar a aumentar se o medicamento for interrompido, mesmo por um curto período de tempo. O vírus pode então tornar-se mais difícil de tratar.

Se tiver infeção por VIH e hepatite B, é particularmente importante não parar o tratamento com Eviplera sem antes falar com o seu médico. Alguns doentes apresentaram análises ao sangue ou sintomas indicativos de que a sua hepatite tinha agravado após interrupção do tratamento com emtricitabina ou tenofovir disoproxil (duas das três substâncias ativas de Eviplera). Se o tratamento com Eviplera for interrompido, o seu médico pode recomendar-lhe reiniciar o tratamento da hepatite B. Pode necessitar de análises ao sangue para verificar a função do seu fígado durante 4 meses após interrupção do tratamento. Em alguns doentes com doença hepática (do fígado) avançada ou cirrose, a interrupção do tratamento não é recomendada, uma vez que pode levar a um agravamento da sua hepatite o que pode pôr em risco a sua vida.

→ **Informe imediatamente o seu médico** se surgirem quaisquer sintomas novos ou pouco habituais após parar o tratamento, particularmente sintomas que associaria à sua hepatite B.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis possíveis: informe o seu médico imediatamente

- **Acidose láctica** (excesso de ácido láctico no sangue) é um efeito secundário raro, mas potencialmente fatal, de alguns medicamentos para o tratamento do VIH. A acidose láctica ocorre mais frequentemente em mulheres, particularmente se elas apresentam excesso de peso, e em pessoas com doença do fígado. Os seguintes podem ser sinais de acidose láctica:
 - Respiração profunda, rápida
 - Cansaço ou sonolência
 - Sentir-se enjoado (*náuseas*), estar enjoado (vômitos)
 - Dor no estômago

→ **Caso pense que pode ter acidose láctica, informe imediatamente o seu médico.**

Quaisquer sinais de inflamação ou infeção. Em alguns doentes com infeção por VIH avançada (SIDA) e antecedentes de infeções oportunistas (infeções que ocorrem em pessoas com um sistema imunológico fraco), sinais e sintomas de inflamação de infeções prévias podem ocorrer logo após iniciar o tratamento contra o VIH. Pensa-se que estes sintomas são devidos a uma melhoria na resposta imunológica do corpo, permitindo que o corpo lute contra infeções que podem estar presentes sem sintomas óbvios.

Adicionalmente às infeções oportunistas, as doenças autoimunes (uma condição que ocorre quando o sistema imunitário ataca tecidos corporais saudáveis) também podem ocorrer depois de começar a tomar os medicamentos para o tratamento da sua infeção pelo VIH. As doenças autoimunes podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento. Se notar quaisquer sintomas de infeção ou outros sintomas como fraqueza muscular, fraqueza a começar nas mãos e nos pés e dirigindo-se em direção ao tronco, palpitações, tremores ou hiperatividade, informe o seu médico imediatamente para procurar o tratamento necessário.

→ **Se observar quaisquer sintomas de inflamação ou infeção, informe o seu médico imediatamente.**

Efeitos indesejáveis muito frequentes

(podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- Diarreia, estar enjoado (*vômitos*), sentir-se enjoado (*náuseas*)
- Dificuldade em dormir (*insónia*)
- Tonturas, dor de cabeça
- Erupção na pele
- Sensação de fraqueza

As análises também podem revelar:

- Diminuição dos níveis de fosfato no sangue
- Aumento dos níveis de creatina cinase no sangue, que pode causar dor e fraqueza muscular
- Aumento dos níveis de colesterol e/ou da amilase pancreática no sangue
- Aumento dos níveis de enzimas hepáticas no sangue

→ **Se qualquer um destes efeitos indesejáveis se agravar, informe o seu médico.**

Efeitos indesejáveis frequentes

(podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- Diminuição do apetite
- Depressão e humor deprimido
- Cansaço, sentir-se sonolento (*sonolência*)
- Dor, dor ou desconforto no estômago, enfiamento, boca seca
- Sonhos anormais, perturbações do sono

- Problemas na digestão que resultam em desconforto após as refeições, liberação de gases com mais frequência (*flatulência*)
- Erupções na pele (incluindo manchas vermelhas ou pústulas algumas vezes com bolhas e inchaço da pele), que podem ser reações alérgicas, comichão, alterações na cor da pele incluindo escurecimento da pele em manchas
- Outras reações alérgicas, tais como dificuldade em respirar, inchaço do corpo ou sentir-se confuso
- Perda de massa óssea

As análises também podem revelar:

- Diminuição do número de glóbulos brancos (uma diminuição dos seus glóbulos brancos pode torná-lo mais sujeito a infecções)
- Baixa contagem de plaquetas (um tipo de célula sanguínea envolvida na coagulação sanguínea)
- Diminuição da hemoglobina no sangue (baixa contagem de glóbulos vermelhos)
- Aumento dos ácidos gordos (*triglicéridos*), de bilirrubina ou do açúcar no sangue
- Alterações no pâncreas

→ **Se qualquer um destes efeitos indesejáveis se agravar, informe o seu médico.**

Efeitos indesejáveis pouco frequentes

(podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- Anemia (baixa contagem de glóbulos vermelhos).
- Dor no abdômen (barriga) causada por inflamação do pâncreas
- Perda de força muscular, dor ou fraqueza muscular
- Inchaço da face, lábios, língua ou garganta
- Sinais ou sintomas de inflamação ou infecção
- Reações na pele graves incluindo erupção na pele acompanhada de febre, inchaço e problemas do fígado
- Lesão nas células tubulares dos rins

As análises também podem revelar:

- Diminuição do potássio no sangue
- Aumento da creatinina no sangue
- Alterações na urina

→ **Se qualquer um destes efeitos indesejáveis se agravar, informe o seu médico.**

Efeitos indesejáveis raros

(podem afetar até 1 em 1.000 pessoas)

- Acidose láctica (ver *Efeitos indesejáveis possíveis: informe o seu médico imediatamente*).
- Dor nas costas causadas por problemas de rins, incluindo insuficiência renal. O seu médico pode fazer-lhe análises ao sangue para verificar se os seus rins estão a funcionar corretamente.
- Fígado gordo
- Pele ou olhos de cor amarelada, comichão ou dor no abdômen (barriga) causadas por inflamação do fígado
- Inflamação do rim, aumento da quantidade de urina e sentir sede
- Perda de resistência dos ossos (com dor nos ossos e por vezes resultando em fraturas)

Pode ocorrer perda da força muscular, perda de resistência dos ossos (com dores nos ossos e por vezes resultando em fraturas), dor muscular, fraqueza muscular e diminuição do potássio ou fosfato no sangue devido a lesão nas células tubulares dos rins.

→ **Se qualquer um destes efeitos indesejáveis se agravar, informe o seu médico.**

Outros efeitos que podem ser observados durante o tratamento para o VIH

A frequência dos efeitos indesejáveis seguintes é desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

- **Problemas nos ossos.** Alguns doentes medicados com associações de medicamentos antirretrovirais tais como Eviplera podem desenvolver uma doença óssea chamada *osteonecrose* (morte do tecido ósseo causada pela perda da irrigação de sangue no osso). Tomar este tipo de medicamentos durante um período prolongado, tomar corticosteroides, consumir bebidas alcoólicas, ter sistema imunológico muito fraco e ter excesso de peso, podem ser alguns dos muitos fatores de risco para o desenvolvimento desta doença. Sinais de osteonecrose são:
 - Rigidez das articulações
 - Dores nas articulações (especialmente na anca, joelho e ombro)
 - Dificuldade em se movimentar

→ Se observar qualquer um destes sintomas, informe o seu médico.

Durante a terapêutica para o VIH pode haver um aumento do peso e dos níveis de lípidos e glucose no sangue. Isto está em parte associado a uma recuperação da saúde e do estilo de vida e, no caso dos lípidos no sangue, por vezes aos próprios medicamentos para o VIH. O seu médico irá realizar testes para determinar estas alterações.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Eviplera

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no frasco e na embalagem exterior, após {VAL.}. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade. Manter o frasco bem fechado.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Eviplera

- **As substâncias ativas são** *emtricitabina*, *rilpivirina* e *tenofovir disoproxil*. Cada comprimido revestido por película de Eviplera contém 200 mg de emtricitabina, 25 mg de rilpivirina (como cloridrato) e 245 mg de tenofovir disoproxil (como fumarato).
- **Os outros componentes são:**
Núcleo do comprimido:
Celulose microcristalina, lactose mono-hidratada, povidona, amido de milho pré-gelatinizado, polissorbato 20, croscarmellose sódica e estearato de magnésio.

Película de revestimento:

Hipromelose, laca de alumínio indigotina, lactose mono-hidratada, polietilenoglicol, óxido de ferro vermelho, laca de alumínio amarelo sol (E110), dióxido de titânio e triacetina.

Qual o aspeto de Eviplera e conteúdo da embalagem

Eviplera é um comprimido revestido por película de cor rosa-púrpura, em forma de cápsula, impresso num lado com “GSI” e liso no outro lado. Eviplera é apresentado em frascos de 30 comprimidos e em embalagens de 3 frascos, cada um contendo 30 comprimidos. Cada frasco contém um exsicante de sílica gel que deve ser mantido no frasco para ajudar a proteger os seus comprimidos. O exsicante de sílica gel está contido numa saqueta ou recipiente separado e não deve ser engolido.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Este folheto foi revisto pela última vez em.

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO IV

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DOS TERMOS DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre o(s) RPS para emtricitabina / rilpivirina / tenofovir disoproxil, as conclusões científicas do PRAC são as seguintes:

Face aos dados disponíveis sobre diminuição da densidade mineral óssea provenientes de estudos clínicos, da literatura, de notificações espontâneas e face a um mecanismo de ação plausível, o PRAC considera que uma relação causal entre emtricitabina / rilpivirina / tenofovir disoproxil e uma diminuição da densidade mineral óssea é pelo menos uma possibilidade razoável. O PRAC também considera que a advertência/precaução atual sobre Efeitos ósseos deve ser ainda mais reforçada. O PRAC concluiu que a informação do medicamento dos medicamentos que contêm emtricitabina / rilpivirina / tenofovir disoproxil deve ser corrigida em conformidade.

Tendo revisto a recomendação do PRAC, o CHMP concorda com as conclusões gerais e com os fundamentos para a recomendação do PRAC.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas a emtricitabina / rilpivirina / tenofovir disoproxil, o CHMP considera que o perfil de benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) emtricitabina / rilpivirina / tenofovir disoproxil se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CHMP recomenda a alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado.