

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Eviplera 200 mg/25 mg/245 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 200 mg emtricitabin, 25 mg rilpivirin (som hydroklorid) och 245 mg tenofovirdisoproxil (som fumarat).

Hjälpämnen med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 277 mg laktosmonohydrat och 4 mikrogram para-orange aluminiumlack (E110).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Lilaaktigt rosa, kapselformade, filmdragerade tabletter med dimensionerna 19 mm × 8,5 mm, präglade på ena sidan med "GSI" och släta på andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Eviplera är avsett för behandling av vuxna infekterade med humant immunbristvirus typ 1 (hiv-1) utan kända mutationer som förknippas med resistens mot klassen icke-nukleosida hämmare av omvänt transkriptas (NNRTI), tenofovir eller emtricitabin, och som har en virusmängd i plasma $\leq 100\,000$ hiv-1-RNA-kopior/ml (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.1).

Genotypiska resistenstester och/eller historiska resistensdata ska vägleda användningen av Eviplera (se avsnitt 4.4 och 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Eviplera bör initieras av läkare med erfarenhet av hiv-behandling.

Dosering

Vuxna

Rekommenderad dos av Eviplera är en tablett som tas oralt en gång dagligen. Eviplera **måste tas tillsammans med föda** (se avsnitt 5.2).

Vid behov av utsättning av någon av de tre ingående substanserna eller om det blir nödvändigt att justera dosen, finns det separata beredningar av emtricitabin, rilpivirinhydroklorid och tenofovirdisoproxil att tillgå. Se produktresumén för dessa läkemedel.

Om en patient missar en dos av Eviplera inom 12 timmar efter den tidpunkt då den vanligtvis tas, ska patienten ta Eviplera tillsammans med föda så snart som möjligt och därefter fortsätta enligt vanliga doseringsschemat. Om en patient missar en dos med >12 timmar, ska patienten avstå från den missade dosen och fortsätta enligt det vanliga doseringsschemat.

Om patienten kräks inom 4 timmar efter intag av Eviplera, ska ny tablett tas tillsammans med föda. Om patienten kräks efter mer än 4 timmar efter att ha tagit Eviplera behöver han/hon inte ta ännu en dos av Eviplera förrän nästa dos ska tas enligt doseringsschemat.

Dosjustering

Om Eviplera administreras samtidigt med rifabutin rekommenderas ytterligare en tablett rilpivirin à 25 mg per dag som ska tas samtidigt som Eviplera så länge rifabutin administreras samtidigt (se avsnitt 4.5).

Särskilda populationer

Äldre

Eviplera har inte studerats hos patienter över 65 år. Eviplera ska ges med försiktighet till äldre patienter (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Behandling med Eviplera ledde till en tidig, liten ökning av genomsnittliga serumkreatininnivåer som sedan förblev stabila över tid, och som inte anses kliniskt relevanta (se avsnitt 4.8).

Begränsade data från kliniska studier stödjer dosering en gång dagligen hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance (CrCl) 50–80 ml/min). Emellertid har långsiktiga säkerhetsdata för emtricitabin- och tenofovirdisoproxilkomponenterna i Eviplera inte utvärderats hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion. Hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion ska därför Eviplera endast användas om de potentiella fördelarna anses väga tyngre än den potentiella risken (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Eviplera rekommenderas inte för patienter med måttligt eller gravt nedsatt njurfunktion (CrCl <50 ml/min). Patienter med måttligt eller gravt nedsatt njurfunktion behöver en justering av dosintervallet för emtricitabin och tenofovirdisoproxil som inte kan åstadkommas med kombinationstabletten (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Det finns begränsad information om användningen av Eviplera hos patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-Turcotte-klass – A och B). Eviplera kan ges utan dosjustering till sådana patienter. Eviplera ska användas med försiktighet till patienter med måttligt nedsatt leverfunktion. Eviplera har inte studerats hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-C), och för dessa patienter rekommenderas därför inte Eviplera (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Om behandlingen med Eviplera sätts ut hos patienter med samtidig hiv- och hepatit B-(HBV)-infektion, ska dessa övervakas noggrant avseende exacerbation av hepatit (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Eviplera för barn under 18 års ålder har inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 5.2 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Graviditet

Lägre exponeringar för rilpivirin (en av komponenterna i Eviplera) har observerats under graviditet, varför virusmängden ska övervakas noggrant. Alternativt kan byte till en annan antiretroviral regim övervägas (se avsnitt 4.4, 4.6, 5.1 och 5.2).

Administreringssätt

Eviplera måste tas oralt en gång dagligen tillsammans med föda (se avsnitt 5.2). Det rekommenderas att Eviplera sväljs hel med vatten. Den filmdragerade tabletten får inte tuggas, krossas eller delas eftersom det kan påverka absorptionen av Eviplera.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Eviplera ska inte administreras samtidigt med följande läkemedel, eftersom betydande sänkningar av plasmakoncentrationen av rilpivirin kan förekomma (inducering av enzymet cytokrom P450 [CYP]3A respektive ökat pH-värde i magsäcken) vilket kan medföra försämrade terapeutisk effekt av Eviplera:

- de antiepileptiska medlen karbamazepin, oxkarbazepin, fenobarbital, fenytoin
- de antimykobakteriella medlen rifampin, rifapentin
- protonpumpshämmare, som omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol
- den systemiska glukokortikoiden dexametason, med undantag av engångsdos
- johannesört (*Hypericum perforatum*)

4.4 Varningar och försiktighet

Virologisk svikt och resistensutveckling

Eviplera har inte utvärderats hos patienter med tidigare virologisk svikt under behandling med någon annan antiretroviral läkemedelskombination. Det finns inte tillräckligt med data för att motivera användningen till patienter med tidigare NNRTI-svikt. Resistenstagningar och/eller historiska resistensdata ska vägleda användningen av Eviplera (se avsnitt 5.1).

I den poolade effektanalysen från de två kliniska fas III-studierna (C209 [ECHO] och C215 [THRIVE])) vecka 96 löpte patienter som behandlades med emtricitabin/tenofoviridisoproxil + rilpivirin och som hade en virusmängd i plasma vid baseline >100 000 hiv-1-RNA-kopior/ml större risk för virologisk svikt (17,6 % med rilpivirin, jämfört med 7,6 % med efavirenz) än de patienter som hade en virusmängd vid baseline ≤100 000 hiv-1-RNA-kopior/ml (5,9 % med rilpivirin jämfört med 2,4 % med efavirenz). Frekvensen av virologisk svikt hos patienter som behandlades med emtricitabin/tenofoviridisoproxil + rilpivirin vecka 48 och 96 var 9,5 % respektive 11,5 %, medan den var 4,2 % respektive 5,1 % i den arm som fick emtricitabin/tenofoviridisoproxil + efavirenz. Skillnaden mellan rilpivirinarmen och efavirenzarmen vad gäller frekvens av nya fall av virologisk svikt mellan vecka 48 och vecka 96 var inte statistiskt signifikant. Patienter med en virusmängd vid baseline >100 000 hiv-1-RNA-kopior/ml som upplevde virologisk svikt uppvisade också en högre frekvens av nyttillkommen resistens mot NNRTI-klassen. En större andel av patienterna med virologisk svikt på rilpivirin än av dem med virologisk svikt på efavirenz utvecklade lamivudin/emtricitabinassocierad resistens (se avsnitt 5.1).

Kardiovaskulärt

Vid supratherapeutiska doser (75 mg och 300 mg en gång dagligen) har rilpivirin varit associerat med förlängning av QTc-intervallet på elektrokardiogram (EKG) (se avsnitt 4.5 och 5.1). Rilpivirin i rekommenderad dos 25 mg dagligen är inte förenat med en kliniskt relevant effekt på QTc. Eviplera ska dock användas med försiktighet vid samtidig administrering av läkemedel med känd risk för torsade des pointes.

Samtidig administrering av andra läkemedel

Eviplera ska inte ges samtidigt med andra läkemedel som innehåller emtricitabin, tenofoviridisoproxil, tenofoviralfenamid eller andra cytidinanaloger såsom lamivudin (se avsnitt 4.5). Eviplera ska inte ges samtidigt med rilpivirinhydroklorid om det inte krävs för dosjustering med rifabutin (se avsnitt 4.2 och 4.5). Eviplera ska inte ges samtidigt med adefovirdipivoxil (se avsnitt 4.5).

Samtidig administrering av Eviplera och didanosin rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Nedsatt njurfunktion

Eviplera rekommenderas inte för patienter med måttligt eller gravt nedsatt njurfunktion ($\text{CrCl} < 50 \text{ ml/min}$).eftersom nödvändig justering av dosintervallet för emtricitabin och tenofoviridisoproxil inte kan åstadkommas med kombinationstabletten (se avsnitt 4.2 och 5.2). Användning av Eviplera bör undvikas vid samtidig eller nyligen genomförd behandling med nefrotoxiska läkemedel (se avsnitt 4.5). Om samtidig användning av Eviplera och nefrotoxiska läkemedel inte kan undvikas, ska njurfunktionen kontrolleras varje vecka (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Fall av akut njursvikt efter insättande av hög dos eller flera icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID) har rapporterats hos patienter som behandlas med tenofoviridisoproxil och som har riskfaktorer för renal dysfunktion. Om Eviplera administreras samtidigt med ett NSAID bör njurfunktionen övervakas på ett adekvat sätt.

Njursvikt, nedsatt njurfunktion, förhöjt kreatinin, hypofosfatem och proximal tubulopati (inklusive Fanconis syndrom) har rapporterats vid användning av tenofoviridisoproxil i klinisk praxis (se avsnitt 4.8).

Det rekommenderas att CrCl beräknas för alla patienter innan behandling med Eviplera sätts in och att njurfunktionen (CrCl och serumfosfat) kontrolleras efter två till fyra veckors behandling, efter tre månaders behandling och därefter var tredje till var sjätte månad hos patienter utan renala riskfaktorer. Hos patienter som löper risk att utveckla nedsatt njurfunktion krävs tätare kontroll av njurfunktionen.

Om serumfosfatvärdet är $< 1,5 \text{ mg/dl}$ ($0,48 \text{ mmol/l}$) eller om CrCl minskat till $< 50 \text{ ml/min}$ hos patienter som får Eviplera, bör njurfunktionen utvärderas på nytt inom en vecka, liksom mätning av blodglukos, blodkalium och uringlukos (se avsnitt 4.8, proximal tubulopati).Eftersom Eviplera är ett kombinationsläkemedel och det inte går att ändra doseringsintervallet för de enskilda komponenterna, måste behandling med Eviplera avbrytas hos patienter med bekräftad CrCl -sänkning till $< 50 \text{ ml/min}$ eller serumfosfatsänkning till $< 1,0 \text{ mg/dl}$ ($0,32 \text{ mmol/l}$). Man bör också överväga att avbryta behandlingen med Eviplera vid fortskridande försämring av njurfunktionen när ingen annan orsak har identifierats. Om det är indicerat att sätta ut behandlingen med en av komponenterna i Eviplera eller om dosändring är nödvändig, finns separata preparat med emtricitabin, rilpivirinhydroklorid och tenofoviridisoproxil att tillgå.

Effekter på skelettet

En substudie med DXA (*Dual Energi X-ray Absorptiometry*) inom fas III-studierna (C209 och C215) undersökte effekten av rilpivirin, jämfört med kontroll, totalt och per bakgrundsregim, avseende förändring (helkropp) av skelettets mineraltäthet (BMD)och mineralinnehåll (BMC) vid behandlingsvecka 48 och 96. DXA-substudier visade att små men statistiskt signifikanta sänkningar från baseline i BMD och BMC var likartade för rilpivirin och kontrollen vecka 48 och vecka 96. Detta gällde både den totala populationen och de patienter som erhöll tenofoviridisoproxil i bakgrundsregimen.

Skelettabnormiteter som osteomalaci, som kan manifestera sig som ihållande eller förvärrad skelettsmärta, och som vid sällsynta tillfällen kan bidra till frakturer, kan associeras med tenofoviridisoproxil-inducerad proximal renal tubulopati (se avsnitt 4.8)

En minskning av BMD har observerats med tenofoviridisoproxil hos patienter med hiv- eller hepatit B-infektion i randomiserade, kontrollerade, kliniska prövningar som pågått i upp till 144 veckor. Denna minskade BMD förbättrades i allmänhet efter avslutad behandling.

I andra studier (prospektiva och tvärstudier) förekom de mest uttalade minskningarna av BMD hos patienter som behandlats med tenofoviridisoproxil som en del av en regim som innehöll en boosterad proteashämmare (PI). Sammantaget med tanke på de skelettabnormiteter som associerades med tenofoviridisoproxil och begränsningarna beträffande långtidsdata på effekten av tenofoviridisoproxil på

skeletthälsa och frakturnrisk, ska alternativa behandlingsregimer övervägas för patienter med osteoporos eller med frakturer i anamnesen.

Om skelettabnormitet misstänks eller påvisas bör lämplig specialist konsulteras.

Patienter med samtidig infektion med hiv och hepatit B- eller C-virus

Patienter med kronisk hepatit B eller C som behandlas med antiretroviral terapi löper ökad risk för svåra och potentiellt dödliga leverbiverkningar.

Läkare ska konsultera aktuella riktlinjer för hiv behandling för optimal behandling av hiv infektion hos patienter med samtidig infektion med HBV.

Om patienten får samtidig antiviral terapi för hepatit B eller C, se produktresumén för dessa läkemedel.

Evipleras säkerhet och effekt för behandling av kronisk HBV-infektion har inte fastställts. I farmakodynamiska studier har man visat att emtricitabin och tenofovir, var för sig och i kombination, är aktiva mot HBV (se avsnitt 5.1).

Utsättning av behandling med Eviplera hos patienter med samtidig hiv- och HBV-infektion kan vara associerad med svåra akuta exacerbationer av hepatit. Patienter med samtidig hiv- och HBV-infektion som avbryter behandling med Eviplera ska övervakas noggrant med både kliniska och laboriemässiga kontroller under kommande månader efter avslutad behandling. Vid behov kan det vara motiverat att återuppta hepatit B-behandling. Utsättning av behandling rekommenderas inte hos patienter med framskriden leversjukdom eller cirros pga risk för hepatitexacerbation och följande leverdekomensation.

Leversjukdom

Evipleras säkerhet och effekt hos patienter med betydande underliggande leversjukdom har inte fastställts. Emtricitabins farmakokinetik har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion. Emtricitabin metaboliseras inte i väsentlig grad via leverenzymerna och därför bör nedsatt leverfunktion ha begränsad betydelse. Ingen dosjustering krävs för rilpivirinhydroklorid hos patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh A och B). Rilpivirinhydroklorid har inte studerats hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C). Tenofovirs farmakokinetik har studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion och hos dessa patienter krävs ingen dosjustering.

Det är osannolikt att dosjusteringar skulle krävas för Eviplera hos patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2 och 5.2). Eviplera ska dock användas med försiktighet hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh B) och rekommenderas inte till patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C).

Hos patienter med tidigare leverdysfunktion, inklusive kronisk aktiv hepatit, finns en ökad frekvens av störningar i leverfunktionen under antiretroviral kombinationsterapi (CART) och dessa patienter bör övervakas på sedvanligt sätt. Vid tecken på förvärrad leversjukdom hos dessa patienter måste uppehåll eller utsättning av behandlingen övervägas.

Svåra hudreaktioner

Fall av svåra hudreaktioner med systemiska symtom har rapporterats efter Evipleras introduktion på marknaden, inklusive men inte begränsat till hudutslag åtföljda av feber, blåsor, konjunktivit, angioödem, förhöjda leverfunktionsvärden och/eller eosinofili. Dessa symtom försvann efter utsättning av Eviplera. Så snart svåra reaktioner i hud och/eller slemhinnor observeras måste Eviplera sättas ut och lämplig behandling sättas in.

Vikt och metabola parametrar

Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling. Sådana förändringar kan delvis ha samband med sjukdomskontroll och livsstil. Vad gäller lipider finns det i vissa fall belägg för en behandlingseffekt medan det inte finns några starka belägg för ett samband mellan viktökning och någon viss behandling. Beträffande övervakning av lipider och glukos i blodet hänvisas till etablerade riktlinjer för hiv-behandling. Lipidrubbingar ska behandlas på ett kliniskt lämpligt sätt.

Mitokondriell dysfunktion efter exponering *in utero*

Nukleos(t)idanaloger kan i varierande grad påverka mitokondriell funktion, vilket är mest uttalat med stavudin, didanosin och zidovudin. Man har rapporterat mitokondriell dysfunktion hos hiv-negativa spädbarn som exponerats för nukleosidanaloger *in utero* och/eller postnalt; dessa har främst avsett behandling med regimer innehållande zidovudin. De väsentligaste biverkningarna som rapporterats är hematologiska rubbningar (anemi, neutropeni) och metabola rubbningar (hyperlaktatemi, hyperlipasemi). Dessa biverkningar har ofta varit övergående. Några sent uppträdande neurologiska rubbningar har rapporterats som sällsynta (ökad tonus, kramper, onormalt beteende). Om sådana neurologiska rubbningar är övergående eller permanenta är för närvarande okänt. Dessa fynd ska övervägas för alla barn som *in utero* exponerats för nukleos(t)idanaloger och som uppvisar allvarliga kliniska fynd av okänd etiologi, i synnerhet neurologiska fynd. Dessa fynd påverkar inte aktuella nationella rekommendationer avseende antiretroviral terapi till gravida kvinnor för att förhindra vertikal överföring av hiv.

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av CART kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska patogener uppstå och orsaka allvarliga kliniska tillstånd eller förvärra symtom. Vanligtvis har sådana reaktioner observerats inom de första veckorna eller månaderna efter insättande CART. Relevanta exempel är cytomegalovirus-retinit, generella och/eller fokala mykobakteriella infektioner och *Pneumocystis jirovecii* pneumoni. Varje symtom på inflammation ska utredas och behandling påbörjas vid behov.

Autoimmuna tillstånd (som Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats vid immunreakivering; dock har tid till tillslag varierat och dessa händelser kan inträffa flera månader efter behandlingsstart.

Osteonekros

Även om etiologin anses vara beroende av flera faktorer (inklusive kortikosteroid-användning, alkoholkonsumtion, svår immunsuppression, högre kroppsmasseindex), så har fall av osteonekros rapporterats, främst hos patienter med framskriden hiv-sjukdom och/eller långvarig exponering för CART. Patienter ska rådas att söka läkare ifall de får ledvärk, stelhet i lederna eller svårighet att röra sig.

Äldre

Eviplera har inte studerats hos patienter över 65 år. Det är mer sannolikt att äldre patienter har nedsatt njurfunktion, och försiktighet bör därför iaktas vid behandling av äldre patienter med Eviplera (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Graviditet

Lägre exponeringar för rilpivirin observerades när rilpivirin 25 mg togs en gång dagligen under graviditet. I Fas III-studier (C209 och C215), har lägre rilpivirinoxponering, liknande den som sågs under graviditet, associerats med en ökad risk för virologisk svikt, varför virusmängden ska övervakas noggrant (se avsnitt 4.6, 5.1 och 5.2). Alternativt kan byte till en annan antiretroviral regim övervägas.

Hjälpämnen

Eviplera innehåller laktosmonohydrat. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Eviplera innehåller ett färgämne som kallas para-orange aluminiumlack (E110) och som kan framkalla en allergisk reaktion.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Eftersom Eviplera innehåller emtricitabin, rilpivirinhydroklorid och tenofovirdisoproxil, kan interaktioner som observerats för dessa aktiva substanser också inträffa med Eviplera. Interaktionsstudier med dessa aktiva substanser har endast utförts på vuxna.

Rilpivirin metaboliseras huvudsakligen via CYP3A. Läkemedel som inducerar eller hämmar CYP3A kan därför påverka clearance av rilpivirin (se avsnitt 5.2).

Samtidig användning är kontraindicerad

Samtidig administrering av Eviplera och läkemedel som inducerar CYP3A sänker koncentrationen av rilpivirin vilket kan medföra att den terapeutiska effekten av Eviplera avsevärt försämras (se avsnitt 4.3).

Samtidig administrering av Eviplera med protonpumpshämmare sänker plasmakoncentrationen av rilpivirin (ökat pH i magsäcken) vilket kan göra att den terapeutiska effekten av Eviplera avsevärt försämras (se avsnitt 4.3).

Samtidig användning rekommenderas inte

Eviplera ska inte ges samtidigt med andra läkemedel som innehåller emtricitabin, tenofovirdisoproxil eller tenofoviralafenamid. Eviplera ska inte ges samtidigt med rilpivirinhydroklorid om det inte krävs för dosjustering med rifabutin (se avsnitt 4.2).

På grund av likheter med emtricitabin, ska Eviplera inte ges tillsammans med andra cytidinanaloger, såsom lamivudin (se avsnitt 4.4). Eviplera ska inte ges samtidigt med adefovirdipivoxil.

Didanosin

Samtidig administrering av Eviplera och didanosin rekommenderas inte (se avsnitt 4.4 och tabell 1).

Läkemedel som elimineras via njurarna

Eftersom emtricitabin och tenofovir elimineras främst via njurarna kan samtidig administrering av Eviplera och läkemedel som försämrar njurfunktionen eller konkurrerar om aktiv tubulär sekretion (t.ex. cidofovir) höja serumkoncentrationerna av emtricitabin, tenofovir och/eller de samtidigt administrerade läkemedlen.

Användning av Eviplera bör undvikas vid samtidig eller nyligen genomförd behandling med något nefrotoxiskt läkemedel. Några exempel inkluderar men är inte begränsade till aminoglykosider, amfotericin B, foskarnet, ganciklovir, pentamidin, vankomycin, cidofovir och interleukin-2 (även kallat aldesleukin).

Andra NNRTIer

Samtidig administrering av Eviplera och andra NNRTIer rekommenderas inte.

Samtidig användning där försiktighet rekommenderas

Hämmare av cytokrom P450-enzym

Det har observerats att samtidig administrering av Eviplera med läkemedel som hämmar CYP3A-enzymaktivitet höjer plasmakoncentrationerna av rilpivirin.

QT-förlängande läkemedel

Eviplera ska användas med försiktighet vid samtidig administrering med ett läkemedel med känd risk för torsade des pointes. Det finns begränsad information tillgänglig om potentialen för en farmakodynamisk interaktion mellan rilpivirin och läkemedel som förlänger QTc-intervallet på elektrokardiogram. I en studie på friska deltagare har supratherapeutiska doser av rilpivirin (75 mg respektive 300 mg dagligen) visats förlänga QTc-intervallet på EKG (se avsnitt 5.1).

Substrat för P-glykoprotein

Rilpivirin hämmar P-glykoprotein (P-gp) *in vitro* (IC₅₀ är 9,2 µM). I en klinisk studie påverkade inte rilpivirin signifikant farmakokinetiken för digoxin. Det kan dock inte helt uteslutas att rilpivirin kan öka exponeringen för andra läkemedel som transporteras av P-gp som är mer känsliga för hämning av intestinalt P-gp (t.ex. dabigatranetexilat).

Rilpivirin är en *in vitro*-hämmare av transportören MATE-2K med ett IC₅₀-värde på <2,7 nM. De kliniska följderna av dessa fynd är i nuläget okända.

Övriga interaktioner

Interaktioner mellan Eviplera eller dess enskilda komponenter och samtidigt administrerade läkemedel visas i tabell 1 nedan (ökning visas som "↑", minskning som "↓", oförändrat som "↔").

Tabell 1: Interaktioner mellan Eviplera eller dess enskilda komponenter och andra läkemedel

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedels-koncentrationer. Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min}	Rekommendation avseende samtidig administrering med Eviplera
INFEKTIONSLÄKEMEDEL		
Antiretrovirala läkemedel		
Nukleosida eller nukleotida omvända transkriptashämmare (NRTIer/N(t)RTIer)		
Didanosin/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	Samtidig administrering av Eviplera och didanosin rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).
Didanosin (400 mg en gång dagligen)/Rilpivirin ¹	Didanosin: AUC: ↑ 12 % C_{min}: ej tillämpligt C_{max}: ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	Ökad systemisk exponering för didanosin kan öka risken för didanosinrelaterade biverkningar. Sällsynta fall av pankreatit och laktacidosis, ibland dödliga, har rapporterats.
Didanosin/Tenofovirdisoproxil	Samtidig administrering av tenofovirdisoproxil och didanosin resulterar i en ökad systemisk exponering på 40–60 % för didanosin.	Samtidig administrering av tenofovirdisoproxil och didanosin i en daglig dos på 400 mg har associerats med en signifikant sänkning av antalet CD4⁺ celler eventuellt beroende på ökade intracellulära halter av fosforylerat (dvs. aktivt) didanosin. Vid sänkt dos à 250 mg didanosin given samtidigt med tenofovirdisoproxil har hög frekvens av virologisk terapivikt rapporterats med flera testade kombinationer för behandling av hiv-1-infektion.

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedels-koncentrationer. Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min}	Rekommendation avseende samtidig administrering med Eviplera
Proteashämmare (PI) – bostrade (vid samtidig administrering av ritonavir i lågdos)		
Atazanavir/Ritonavir/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	Samtidig användning av Eviplera med ritonavirbostrade PI leder till ökade plasmakoncentrationer av rilpivirin (hämning av CYP3A-enzymen). Ingen dosjustering krävs.
Atazanavir/Ritonavir/Rilpivirin	Interaktionen har inte studerats.	
Atazanavir (300 mg en gång dagligen)/Ritonavir (100 mg en gång dagligen)/Tenofovirdisoproxil (245 mg en gång dagligen)	Atazanavir: AUC: ↓ 25 % C _{max} : ↓ 28 % C _{min} : ↓ 26 % Tenofovir: AUC: ↑ 37 % C _{max} : ↑ 34 % C _{min} : ↑ 29 %	
Darunavir/Ritonavir/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Darunavir (800 mg en gång dagligen)/Ritonavir (100 mg en gång dagligen)/Rilpivirin ¹	Darunavir: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 11 % C _{max} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↑ 130 % C _{min} : ↑ 178 % C _{max} : ↑ 79 %	
Darunavir (300 mg en gång dagligen)/Ritonavir (100 mg en gång dagligen)/Tenofovirdisoproxil (245 mg en gång dagligen)	Darunavir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 22 % C _{min} : ↑ 37 %	
Lopinavir/Ritonavir/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Lopinavir (400 mg två gånger dagligen)/Ritonavir (100 mg två gånger dagligen)/Rilpivirin ¹ (mjuk kapsel)	Lopinavir: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 11 % C _{max} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↑ 52 % C _{min} : ↑ 74 % C _{max} : ↑ 29 %	
Lopinavir (400 mg två gånger dagligen)/Ritonavir (100 mg två gånger dagligen)/Tenofovirdisoproxil (245 mg en gång dagligen)	Lopinavir/Ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 32 % C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51 %	
CCR5-antagonister		
Maraviroc/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	Ingen kliniskt relevant läkemedelsinteraktion förväntas. Ingen dosjustering krävs.
Maraviroc/Rilpivirin	Interaktionen har inte studerats.	
Maraviroc (300 mg två gånger dagligen)/Tenofovirdisoproxil (245 mg en gång dagligen)	AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovirkoncentrationerna ej uppmätta, ingen effekt förväntas.	

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedels-koncentrationer. Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min}	Rekommendation avseende samtidig administrering med Eviplera
Integrashämmare		
Raltegravir/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	Ingen kliniskt relevant läkemedelsinteraktion förväntas. Ingen dosjustering krävs.
Raltegravir/Rilpivirin	Raltegravir: AUC: ↑ 9 % C _{min} : ↑ 27 % C _{max} : ↑ 10 % Rilpivirin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
Raltegravir (400 mg två gånger dagligen)/Tenofovirdisoproxil	Raltegravir: AUC: ↑ 49 % C _{12h} : ↑ 3 % C _{max} : ↑ 64 % (mekanismen för interaktion är okänd) Tenofovir: AUC: ↓ 10 % C _{12h} : ↓ 13 % C _{max} : ↓ 23 %	
Andra antivirala medel		
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg en gång dagligen)/Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil (200 mg/25 mg/245 mg en gång dagligen)	Ledipasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ⁴ : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40 % C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 91 %	Ingen dosjustering rekommenderas. Den ökade exponeringen för tenofovir skulle kunna förstärka biverkningar associerade med tenofovirdisoproxil, inklusive störningar i njurfunktionen. Njurfunktionen bör följas noggrant (se avsnitt 4.4).

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedels-koncentrationer. Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min}	Rekommendation avseende samtidig administrering med Eviplera
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg en gång dagligen)/ Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdiso proxil (200 mg/25 mg/245 mg en gång dagligen)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007⁴: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40 % C_{max}: ↑ 44 % C_{min}: ↑ 84 %	Ingen dosjustering rekommenderas. Den ökade exponeringen för tenofovir skulle kunna förstärka biverkningar associerade med tenofovirdisoproxil, inklusive störningar i njurfunktionen. Njurfunktionen bör följas noggrant (se avsnitt 4.4).

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedels-koncentrationer. Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min}	Rekommendation avseende samtidig administrering med Eviplera
Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voxilaprevir (400 mg/100 mg/ 100 mg + 100 mg en gång dagligen) ⁵ /Rilpivirin/Emtricitabin (25 mg/200 mg en gång dagligen) ⁶	Interaktion har inte studerats med Eviplera. <i>Förväntat:</i> Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007⁴: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Voxilaprevir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ C_{max}: ↑ C_{min}: ↑	Ingen dosjustering rekommenderas. Den ökade exponeringen för tenofovir skulle kunna förstärka biverkningar associerade med tenofovirdisoproxil, inklusive störningar i njurfunktionen. Njurfunktionen bör följas noggrant (se avsnitt 4.4).

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedels-koncentrationer. Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min}	Rekommendation avseende samtidig administrering med Eviplera
Sofosbuvir/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	Ingen dosjustering krävs.
Sofosbuvir (400 mg en gång dagligen)/Rilpivirin (25 mg en gång dagligen)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 21 % GS-331007 ⁴ : AUC: ↔ C _{max} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	
Sofosbuvir/Tenofoviridisoproxil	Interaktionen har inte studerats.	
Ribavirin/Tenofoviridisoproxil	Ribavirin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ej tillämpligt	Ingen dosjustering krävs.
Antivirala medel mot herpesvirus		
Famciklovir/Emtricitabin	Famciklovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ej tillämpligt Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ej tillämpligt	Ingen dosjustering krävs.
Antimykotika		
Ketokonazol/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	Samtidig användning av Eviplera med azolantimykotika kan leda till en ökning av plasmakoncentrationerna av rilpivirin (hämning av CYP3A-enzymen). Vid en dos om 25 mg rilpivirin krävs ingen dosjustering.
Ketokonazol (400 mg en gång dagligen)/Rilpivirin ¹	Ketokonazol: AUC: ↓ 24 % C _{min} : ↓ 66 % C _{max} : ↔	
Flukonazol ²	Rilpivirin: AUC: ↑ 49 %	
Itrakonazol ²	C _{min} : ↑ 76 %	
Posakonazol ²	C _{max} : ↑ 30 %	
Ketokonazol/Tenofoviridisoproxil	Interaktionen har inte studerats.	

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedels-koncentrationer. Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min}	Rekommendation avseende samtidig administrering med Eviplera
Antimykobakteriella medel		
Rifabutin/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	Samtidig administrering leder sannolikt till signifikanta sänkningar av plasmakoncentrationen av rilpivirin (inducering av CYP3A-enzymen). När Eviplera administreras samtidigt med rifabutin rekommenderas ytterligare en tablett rilpivirin à 25 mg per dag som ska tas samtidigt som Eviplera så länge rifabutin administreras samtidigt.
Rifabutin (300 mg en gång dagligen)/Rilpivirin ³	Rifabutin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ 25-O-desacetyl-rifabutin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
Rifabutin (300 mg en gång dagligen)/Rilpivirin (25 mg en gång dagligen)	Rilpivirin: AUC: ↓ 42 % C _{min} : ↓ 48 % C _{max} : ↓ 31 %	
Rifabutin (300 mg en gång dagligen)/Rilpivirin (50 mg en gång dagligen)	Rilpivirin: AUC: ↑ 16 %* C _{min} : ↔* C _{max} : ↑ 43 % *jämfört med rilpivirin 25 mg en gång dagligen ensamt	
Rifabutin/Tenofovirdisoproxil	Interaktionen har inte studerats.	Eviplera får inte användas i kombination med rifampicin eftersom samtidig administrering sannolikt leder till signifikanta sänkningar av plasmakoncentrationen av rilpivirin (inducering av CYP3A-enzymen). Detta kan leda till försämrad terapeutisk effekt av Eviplera (se avsnitt 4.3).
Rifampicin/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Rifampicin (600 mg en gång dagligen)/Rilpivirin ¹	Rifampicin: AUC: ↔ C _{min} : ej tillämpligt C _{max} : ↔ 25-desacetyl-rifampicin: AUC: ↓ 9 % C _{min} : ej tillämpligt C _{max} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↓ 80 % C _{min} : ↓ 89 % C _{max} : ↓ 69 %	
Rifampicin (600 mg en gång dagligen)/Tenofovirdisoproxil 245 mg en gång dagligen)	Rifampicin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Eviplera får inte användas i kombination med rifapentin eftersom samtidig administrering sannolikt leder till signifikanta sänkningar av plasmakoncentrationen av rilpivirin (inducering av CYP3A-enzymen). Detta kan leda till försämrad terapeutisk effekt av Eviplera (se avsnitt 4.3).
Rifapentin ²	Interaktion har inte studerats med någon av komponenterna i Eviplera.	

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedels-koncentrationer. Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min}	Rekommendation avseende samtidig administrering med Eviplera
Makrolidantibiotika		
Klaritromycin Erytromycin	Interaktion har inte studerats med någon av komponenterna i Eviplera.	Kombinationen av Eviplera med dessa makrolidantibiotika kan leda till en ökning av plasmakoncentrationen av rilpivirin (hämmning av CYP3A-enzymen). Om möjligt bör alternativ, som azitromycin, övervägas.
ANTIEPILEPTIKA		
Karbamazepin Oxkarbazepin Fenobarbital Fenytoin	Interaktion har inte studerats med någon av komponenterna i Eviplera.	Eviplera får inte användas i kombination med dessa antiepileptika eftersom samtidig administrering kan leda till betydande sänkningar av plasmakoncentrationen av rilpivirin (inducering av CYP3A-enzymen). Detta kan leda till försämrad terapeutisk effekt av Eviplera (se avsnitt 4.3).
GLUKOKORTIKOIDER		
Dexametason (systemiskt, utom givet som engångsdos)	Interaktion har inte studerats med någon av komponenterna i Eviplera.	Eviplera bör inte användas i kombination med systemiskt dexametason (med undantag av en engångsdos) eftersom samtidig administrering kan leda till betydande dosberoende sänkningar av plasmakoncentrationen av rilpivirin (inducering av CYP3A-enzymen). Detta kan leda till försämrad terapeutisk effekt av Eviplera (se avsnitt 4.3). Alternativ bör övervägas, särskilt vid långtidsanvändning.
PROTONPUMPSHÄMMARE		
Omeprazol/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	Eviplera får inte användas i kombination med protonpumpshämmare eftersom samtidig administrering sannolikt leder till betydande sänkningar av plasmakoncentrationen av rilpivirin (minskad absorption, höjt pH i magsäcken). Detta kan leda till försämrad terapeutisk effekt av Eviplera (se avsnitt 4.3).
Omeprazol (20 mg en gång dagligen)/Rilpivirin ¹	Omeprazol: AUC: ↓ 14 % C _{min} : ej tillämpligt C _{max} : ↓ 14 %	
Lansoprazol ² Rabeprazol ² Pantoprazol ² Esomeprazol ²	Rilpivirin: AUC: ↓ 40 % C _{min} : ↓ 33 % C _{max} : ↓ 40 %	
Omeprazol/Tenofovirdisoproxil	Interaktionen har inte studerats.	

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedels-koncentrationer. Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min}	Rekommendation avseende samtidig administrering med Eviplera
H₂-RECEPTORANTAGONISTER		
Famotidin/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	Kombinationen av Eviplera och H ₂ -receptorantagonister bör användas med särskild försiktighet eftersom samtidig administrering kan leda till betydande sänkningar av plasmakoncentrationen av rilpivirin (minskad absorption, höjt pH i magsäcken). Endast H ₂ -receptorantagonister som kan doseras en gång om dagen bör användas. Ett strikt doseringsschema med intag av H ₂ -receptorantagonisten minst 12 timmar före eller minst 4 timmar efter Eviplera bör då användas.
Famotidin (40 mg engångsdos tagen 12 timmar före rilpivirin)/Rilpivirin ¹	Rilpivirin: AUC: ↓ 9 % C _{min} : ej tillämpligt C _{max} : ↔	
Cimetidin ² Nizatidin ² Ranitidin ²		
Famotidin (40 mg engångsdos tagen 2 timmar före rilpivirin)/Rilpivirin ¹	Rilpivirin: AUC: ↓ 76 % C _{min} : ej tillämpligt C _{max} : ↓ 85 %	
Famotidin (40 mg engångsdos tagen 4 timmar efter rilpivirin)/Rilpivirin ¹	Rilpivirin: AUC: ↑ 13 % C _{min} : ej tillämpligt C _{max} : ↑ 21 %	
Famotidin/Tenofovirdisoproxil	Interaktionen har inte studerats.	
ANTACIDA		
Antacida (t.ex. aluminium- eller magnesiumhydroxid, kalciumkarbonat)	Interaktion har inte studerats med någon av komponenterna i Eviplera.	Kombinationen av Eviplera och antacida bör användas med försiktighet eftersom samtidig administrering kan leda till betydande sänkningar av plasmakoncentrationen av rilpivirin (minskad absorption, höjt pH i magsäcken). Antacida bör då endast administreras antingen minst 2 timmar före eller minst 4 timmar efter Eviplera.
NARKOTISKA ANALGETIKA		
Metadon/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	Ingen dosjustering krävs vid start av samtidig administrering av metadon och Eviplera. Klinisk övervakning rekommenderas emellertid eftersom underhållsbehandling med metadon kan behöva justeras hos några patienter.
Metadon (60–100 mg en gång dagligen, individanpassad dos)/Rilpivirin	R(–) metadon: AUC: ↓ 16 % C _{min} : ↓ 22 % C _{max} : ↓ 14 % Rilpivirin: AUC: ↔* C _{min} : ↔* C _{max} : ↔* *baserat på historiska kontroller	
Metadon/Tenofovirdisoproxil	Metadon: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedels-koncentrationer. Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min}	Rekommendation avseende samtidig administrering med Eviplera
ANALGETIKA		
Paracetamol/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	Ingen dosjustering krävs.
Paracetamol (500 mg engångsdos)/Rilpivirin ¹	Paracetamol: AUC: ↔ C _{min} : ej tillämpligt C _{max} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C _{min} : ↑ 26 % C _{max} : ↔	
Paracetamol/Tenofovir-disoproxil	Interaktionen har inte studerats.	
ORALA ANTIKONCEPTIONSMEDEL		
Etinylöstradiol/Noretindron/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	Ingen dosjustering krävs.
Etinylöstradiol (0,035 mg en gång dagligen)/Rilpivirin	Etinylöstradiol: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↑ 17 %	
Noretindron (1 mg en gång dagligen)/Rilpivirin	Noretindron: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↔* C _{min} : ↔* C _{max} : ↔* *baserat på historiska kontroller	
Etinylöstradiol/Noretindron/Tenofovirdisoproxil	Etinylöstradiol: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Norgestimat/Etinylöstradiol/Tenofovir disoproxil	Norgestimat: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ej tillämpligt Etinylöstradiol: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	
ANTIARYTMIKA		
Digoxin/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	Ingen dosjustering krävs.
Digoxin/Rilpivirin	Digoxin: AUC: ↔ C _{min} : ej tillämpligt C _{max} : ↔	
Digoxin/Tenofovirdisoproxil	Interaktionen har inte studerats.	

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedels-koncentrationer. Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min}	Rekommendation avseende samtidig administrering med Eviplera
ANTIKOAGULANTIA		
Dabigatranetexilat	Interaktion har inte studerats med någon av komponenterna i Eviplera.	En risk för ökning av plasmakoncentrationen av dabigatran kan inte exkluderas (hämmning av intestinalt P-gp). Kombinationen av Eviplera och dabigatranetexilat bör användas med försiktighet.
IMMUNSUPPRESSIVA MEDEL		
Takrolimus/Tenofovirdisoproxil/Emtricitabin	Takrolimus: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ej tillämpligt Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ej tillämpligt Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ej tillämpligt	Ingen dosjustering krävs.
ANTIDIABETIKA		
Metformin/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	Ingen dosjustering krävs.
Metformin (850 mg engångsdos)/Rilpivirin	Metformin: AUC: ↔ C _{min} : ej tillämpligt C _{max} : ↔	
Metformin/Tenofovirdisoproxil	Interaktionen har inte studerats.	
TRADITIONELLT VÄXTBASERADE LÄKEMEDEL		
Johannesört (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interaktion har inte studerats med någon av komponenterna i Eviplera.	Eviplera får inte användas i kombination med produkter som innehåller johannesört eftersom samtidig administrering kan leda till betydande sänkningar av plasmakoncentrationen av rilpivirin. Detta kan leda till försämrad terapeutisk effekt av Eviplera (se avsnitt 4.3).
HMG CO-A-REDUKTASHÄMMARE		
Atorvastatin/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	Ingen dosjustering krävs.
Atorvastatin (40 mg en gång dagligen)/Rilpivirin ¹	Atorvastatin: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 15 % C _{max} : ↑ 35 % Rilpivirin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↓ 9 %	
Atorvastatin/Tenofovirdisoproxil	Interaktionen har inte studerats.	

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedels-koncentrationer. Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min}	Rekommendation avseende samtidig administrering med Eviplera
FOSFODIESTERAS TYP 5-(PDE-5)-HÄMMARE		
Sildenafil/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	Ingen dosjustering krävs.
Sildenafil (50 mg engångsdos)/Rilpivirin ¹	Sildenafil: AUC: ↔ C _{min} : ej tillämpligt C _{max} : ↔	
Vardenafil ² Tadalafil ²	Rilpivirin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
Sildenafil/Tenofovirdisoproxil	Interaktionen har inte studerats.	

- 1 Denna interaktionsstudie har utförts med en högre dos än den rekommenderade dosen för rilpivirinhydroklorid och bedömde den maximala effekten av det samtidigt administrerade läkemedlet. Doseringsrekommendationen gäller den rekommenderade dosen av rilpivirin på 25 mg en gång dagligen.
- 2 Dessa är läkemedel inom klassen för vilka likartade interaktioner kan förutsägas.
- 3 Denna interaktionsstudie har utförts med en högre dos än den rekommenderade dosen för rilpivirinhydroklorid och bedömde den maximala effekten av det samtidigt administrerade läkemedlet.
- 4 Den dominerande cirkulerande metaboliten av sofosbuvir.
- 5 Studien utfördes med ytterligare voxilaprevir 100 mg för att uppnå de exponeringar som förväntas hos patienter infekterade med hepatit C-virus (HCV).
- 6 Studien utförd med fast doskombinationstablett med emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralafenamid.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor / födelsekontroll hos män och kvinnor

Vid användning av Eviplera måste ett effektivt preventivmedel användas.

Graviditet

Det finns inte tillräckliga och välkontrollerade studier av Eviplera eller dess komponenter hos gravida kvinnor. En måttlig mängd data från gravida kvinnor (mellan 300-1 000 graviditeter) tyder inte på någon missbildnings- eller foster/neonatal toxicitet av rilpivirin (se avsnitt 4.4, 5.1 och 5.2). Lägre exponeringar för rilpivirin observerades under graviditet, varför virusmängden ska övervakas noggrant. En stor mängd data från gravida kvinnor (mer än 1 000 graviditeter) tyder inte på risk för missbildningstoxicitet och inte heller på foster/neonatal toxicitet av emtricitabin och tenofovirdisoproxil.

Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3) med komponenterna i Eviplera.

Användning av Eviplera kan övervägas under graviditet om det är nödvändigt.

Amning

Emtricitabin och tenofovirdisoproxil utsöndras i bröstmjolk. Det är okänt om rilpivirin utsöndras i bröstmjolk. Rilpivirin utsöndras i mjölk från råttor.

Det finns otillräcklig information angående effekterna av Eviplera på nyfödda/spädbarn.

På grund av potentialen för biverkningar hos spädbarn som ammas, ska kvinnor instrueras att inte amma om de får Eviplera.

För att undvika överföring av hiv till spädbarnet rekommenderas att kvinnor som lever med hiv inte ammar sina spädbarn.

Fertilitet

Inga humandata om effekten av Eviplera på fertiliteten finns tillgängliga. Djurstudier tyder inte på skadliga effekter av emtricitabin, rilpivirinhydroklorid eller tenofovirdisoproxil på fertiliteten.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Eviplera har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienterna bör dock informeras om att trötthet, yrsel och somnolens har rapporterats under behandling med komponenterna i Eviplera (se avsnitt 4.8). Hänsyn bör tas till detta vid bedömning av patientens förmåga att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofil

Kombinationen av emtricitabin, rilpivirin och tenofovirdisoproxil har studerats som substanser hos obehandlade patienter (fas III-studierna C209 och C215). Regimen med en tablett (STR), Eviplera, har studerats hos virologiskt hämmade patienter som bytte från en regim som innehöll en ritonavir-boostad PI (fas III-studien GS-US-264-0106) eller från efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxi (fas IIB-studien GS-US-264-0111). Hos obehandlade patienter var de mest frekvent rapporterade biverkningarna med möjligt eller troligt samband med rilpivirinhydroklorid och emtricitabin/tenofovirdisoproxil var illamående (9 %), yrsel (8 %), onormala drömmar (8 %), huvudvärk (6 %), diarré (5 %) och insomni (5 %) (poolade data från de kliniska fas III-studierna C209 och C215, se avsnitt 5.1). Hos virologiskt hämmade patienter som bytte till Eviplera var trötthet (3 %), diarré (3 %), illamående (2 %) och insomni (2 %) de mest frekvent rapporterade biverkningarna med möjligt eller troligt samband med Eviplera (48-veckorsdata från fas III-studien GS-US-264-0106). Säkerhetsprofilen för emtricitabin och tenofovirdisoproxil i dessa studier överensstämde med tidigare erfarenheter av de enskilda innehållsämnen när dessa gavs var och en för sig med andra antiretrovirala medel.

Hos patienter som behandlas med tenofovirdisoproxil har sällsynta fall av nedsatt njurfunktion, njursvikt och mindre vanliga fall av proximal renal tubulopati (inklusive Fanconis syndrom) som kan leda till skelettabnormiteter (och i sällsynta fall frakturer) rapporterats. Övervakning av njurfunktionen rekommenderas för patienter som får Eviplera (se avsnitt 4.4).

Utsättning av behandling med Eviplera hos patienter med samtidig hiv- och HBV-infektion kan vara associerad med svåra akuta exacerbationer av hepatit (se avsnitt 4.4).

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Biverkningar med åtminstone möjligt samband med behandling med innehållsämnen i Eviplera från kliniska studier och erfarenheten efter introduktion på marknaden redovisas i tabell 2 nedan för varje organsystem och frekvens. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad. Frekvenserna definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) eller sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$).

Tabell 2: Sammanfattning i tabellform av biverkningar av Eviplera baserad på kliniska studier och erfarenhet efter introduktion på marknaden med Eviplera och dess enskilda komponenter

Frekvens	Biverkning
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	
Vanliga:	neutropeni ¹ , minskat antal vita blodkroppar ² , sänkt hemoglobin ² , minskat antal trombocyter ²
Mindre vanliga:	anemi ^{1, 4}

Frekvens	Biverkning
<i>Immunsystemet</i>	
Vanliga:	allergisk reaktion ¹
Mindre vanliga:	immunreaktiveringssyndrom
<i>Metabolism och nutrition</i>	
Mycket vanliga:	förhöjt totalt kolesterol (vid fasta) ² , förhöjt LDL-kolesterol (vid fasta) ² , hypofosfatemi ^{3, 5}
Vanliga:	hypertriglyceridemi ^{1, 2} , hyperglykemi ¹ , minskad aptit ²
Mindre vanliga:	hypokalemi ^{3, 5}
Sällsynta:	laktacidosis ³
<i>Psykiska störningar</i>	
Mycket vanliga:	insomni ^{1, 2}
Vanliga:	depression ² , sänkt stämningsläge ² , sömnrubbingar ² , onormala drömmar ^{1, 2}
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	
Mycket vanliga:	huvudvärk ^{1, 2, 3} , yrsel ^{1, 2, 3}
Vanliga:	somnolens ²
<i>Magtarmkanalen</i>	
Mycket vanliga:	förhöjt pankreasamylas ² , kräkningar ^{1, 2, 3} , diarré ^{1, 3} , illamående ^{1, 2, 3}
Vanliga:	förhöjt amylas inklusive förhöjt pankreasamylas ¹ , förhöjt serumlipas ^{1, 2} , buksmärta ^{1, 2, 3} , bukbesvär ² , uppsvälld buk ³ , dyspepsi ¹ , flatulens ³ , muntorrhet ²
Mindre vanliga:	pankreatit ³
<i>Lever och gallvägar</i>	
Mycket vanliga:	förhöjda transaminaser (ASAT och/eller ALAT) ^{1, 2, 3}
Vanliga:	förhöjt bilirubin ^{1, 2}
Sällsynta:	hepatit ³ , leversteatos ³
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	
Mycket vanliga:	hudutslag ^{1, 2, 3}
Vanliga:	vesikulobullösa hudutslag ¹ , pustulösa hudutslag ¹ , urtikaria ¹ , missfärgning av huden (ökad pigmentering) ^{1, 4} , makulopapulösa hudutslag ¹ , pruritus ¹
Mindre vanliga:	angioödem ^{1, 3, 6} , svåra hudreaktioner med systemiska symtom ⁷
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>	
Vanliga:	minskad bentäthet ³
Mycket vanliga:	förhöjt kreatinkinas ¹
Mindre vanliga:	rabdomyolys ^{3, 5} , muskelsvaghet ^{3, 5}
Sällsynta:	osteomalaci (manifesterad som skelettsmärta och som i sällsynta fall bidrar till frakturer) ^{3, 5, 8} , myopati ^{3, 5}
<i>Njurar och urinvägar</i>	
Mindre vanliga:	proximal renal tubulopati inklusive Fanconis syndrom ³ , förhöjt kreatinin ³ , proteinuri ³
Sällsynta:	njursvikt (akut och kronisk) ³ , akut tubulär nekros ³ , nefrit (inklusive akut interstitiell nefrit) ^{3, 8} , nefrogen diabetes insipidus ³
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	
Mycket vanliga:	asteni ^{1, 3}
Vanliga:	smärta ¹ , trötthet ²

1 Biverkning identifierad med emtricitabin.

2 Biverkning identifierad med rilpivirinhydroklorid.

3 Biverkning identifierad med tenofoviridisoproxil.

4 Anemi var vanlig och missfärgning av huden (ökad pigmentering) var mycket vanlig när emtricitabin gavs till pediatrika patienter (se avsnitt 4.8, *Pediatrik population*).

5 Denna biverkning kan förekomma som en följd av proximal renal tubulopati. Den anses inte ha något orsakssamband med tenofoviridisoproxil i frånvaro av detta tillstånd.

6 Denna var en sällsynt biverkning med tenofoviridisoproxil. Den identifierades även som en biverkning med emtricitabin genom säkerhetsuppföljning efter introduktionen på marknaden men observerades inte i randomiserade kontrollerade kliniska studier med vuxna eller pediatrika kliniska hiv-studier med emtricitabin. Frekvenskategorin av mindre vanliga bedömdes utgående från en statistisk beräkning baserad på det totala antalet patienter som exponerats för emtricitabin i dessa kliniska studier (n = 1 563).

7 Denna biverkning identifierades genom säkerhetsuppföljning efter introduktionen på marknaden med Eviplera (fast doskombination) men observerades inte i randomiserade kontrollerade kliniska studier med Eviplera. Frekvenskategorin bedömdes utgående från en statistisk beräkning baserad på det totala antalet patienter som exponerats för Eviplera eller alla dess komponenter i randomiserade kontrollerade kliniska studier (n = 1 261). Se avsnitt 4.8, *Beskrivning av valda biverkningar*.

8 Denna biverkning identifierades genom säkerhetsuppföljning efter introduktionen på marknaden med tenofoviridisoproxil men observerades inte i randomiserade kontrollerade kliniska studier eller programmet för utökad tillgång till tenofoviridisoproxil. Frekvenskategorin bedömdes utgående från en statistisk beräkning baserad på det totala antalet

patienter som exponerats för tenofovirdisoproxil i randomiserade kontrollerade kliniska studier och programmet för utökad tillgång (n = 7 319).

Laboratorieavvikelser

Lipider

I de poolade fas III-studierna (studierna C209 och C215) med obehandlade patienter var den genomsnittliga förändringen (fastevärden) från baseline till vecka 96 i totalkolesterol 5 mg/dl, i lipoproteiner med hög täthet (HDL-kolesterol) 4 mg/dl, i lipoproteiner med låg täthet (LDL-kolesterol) 1 mg/dl och i triglycerider –7 mg/dl i rilpivirinarmen. I fas III-studien GS-US-264-0106 med virologiskt hämmade patienter som bytte till Eviplera från en regim med en ritonavir-boostad PI var den genomsnittliga förändringen (fastevärden) från baseline till vecka 48 i totalkolesterol –24 mg/dl, i HDL-kolesterol –2 mg/dl, i LDL-kolesterol –16 mg/dl och i triglycerider –64 mg/dl.

Beskrivning av valda biverkningar

Nedsatt njurfunktion

Eftersom Eviplera kan orsaka njurskada rekommenderas övervakning av njurfunktionen (se avsnitt 4.4 och 4.8 *Sammanfattning av säkerhetsprofil*). Proximal renal tubulopati läker ut eller förbättras efter utsättande av tenofovirdisoproxil. Hos vissa patienter gick emellertid inte sänkningar av CrCl tillbaka helt trots utsättande av tenofovirdisoproxil. Patienter som löper risk för nedsatt njurfunktion (t.ex. patienter med renala riskfaktorer vid baslinjen, framskriden hiv-sjukdom, eller patienter som samtidigt får nefrotoxiska läkemedel) löper ökad risk för ofullständig återhämtning av njurfunktionen trots utsättande av tenofovirdisoproxil (se avsnitt 4.4).

Laktacidosis

Fall av laktacidosis har rapporterats med enbart tenofovirdisoproxil eller i kombination med andra antiretrovirala läkemedel. Patienter med predisponerande faktorer, t.ex. patienter med dekompenenserad leversjukdom, eller patienter som samtidigt tar ett läkemedel som är känt att framkalla laktacidosis, löper större risk att utveckla allvarlig laktacidosis, även med dödlig utgång, under behandling med tenofovirdisoproxil.

Metabola parametrar

Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling (se avsnitt 4.4).

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av CART, kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska infektioner uppstå. Autoimmuna tillstånd (som Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats, dock har tid till tillslag varierat, och dessa händelser kan inträffa flera månader efter behandlingsstart (se avsnitt 4.4).

Osteonekros

Fall av osteonekros har rapporterats, speciellt hos patienter med kända riskfaktorer, framskriden hiv-sjukdom eller långvarig exponering för CART. Frekvensen av detta är okänd (se avsnitt 4.4).

Svåra hudreaktioner

Svåra hudreaktioner med systemiska symtom har rapporterats efter Evipleras introduktion på marknaden, inklusive hudutslag åtföljda av feber, blåsor, konjunktivit, angioödem, förhöjda leverfunktionsvärden och/eller eosinofili (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Otillräckliga data avseende säkerhet finns tillgängliga för barn under 18 års ålder. Eviplera rekommenderas inte till denna population (se avsnitt 4.2).

När emtricitabin (en av komponenterna i Eviplera) administrerades till pediatrika patienter observerades följande biverkningar oftare utöver biverkningarna som rapporterades hos vuxna: anemi var en vanlig biverkning (9,5 %) och missfärgning av huden (ökad pigmentering) var en mycket vanlig biverkning (31,8 %) hos pediatrika patienter (se avsnitt 4.8, *Sammanfattning av biverkningar i tabellform*).

Andra särskilda populationer

Äldre

Eviplera har inte studerats hos patienter över 65 år. Det är mer sannolikt att äldre patienter har nedsatt njurfunktion, och försiktighet bör därför iaktas vid behandling av äldre patienter med Eviplera (se avsnitt 4.4).

Patienter med nedsatt njurfunktion

Eftersom tenofovirdisoproxil kan orsaka njurtoxicitet rekommenderas noggrann övervakning av njurfunktionen hos alla patienter med nedsatt njurfunktion som behandlas med Eviplera (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.2).

Patienter med samtidig hiv- och HBV- eller HCV-infektion

Biverkningsprofilen för emtricitabin, rilpivirinhydroklorid och tenofovirdisoproxil hos patienter som samtidigt är infekterade med HBV eller HCV liknade den som har observerats hos hiv-infekterade patienter utan samtidig HBV/HCV-infektion. Som väntat i denna patientpopulation inträffade dock förhöjt ASAT och ALAT oftare än i den allmänna hiv-infekterade populationen.

Exacerbationer av hepatit efter utsättning av behandling

Hos patienter med samtidig hiv- och HBV-infektion har kliniska och laboratoriemässiga tecken på hepatit uppträtt efter utsättning av behandling (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

En ökad risk för biverkningar förknippade med Eviplera och dess enskilda komponenter kan förekomma i händelse av en överdosering.

Om överdosering inträffar måste man övervaka patienten vad gäller tecken på toxicitet (se avsnitt 4.8) och tillämpa understödande standardbehandling efter behov inklusive observation av patientens kliniska status samt övervakning av vitalparametrar och EKG (QT-intervall).

Det finns ingen specifik antidot mot Eviplera. Upp till 30 % av emtricitabindosen och cirka 10 % av tenofovirdosen kan elimineras med hemodialys. Det är inte känt om emtricitabin eller tenofovir kan elimineras med peritonealdialys. Eftersom rilpivirin är i hög grad proteinbundet, är det osannolikt att den aktiva substansen kan avlägsnas i väsentlig grad med dialys. Ytterligare behandlingsåtgärder bör baseras på kliniska tecken eller följa rekommendationer från Giftinformationscentralen.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Virushämmande medel för systemiskt bruk; virushämmande medel mot hivinfektioner, kombinationer. ATC-kod: J05AR08

Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt

Emtricitabin är en nukleosidanalog av cytidin. Tenofoviridisoproxil omvandlas *in vivo* till tenofovir, som är en nukleosidmonofosfat-(nukleotid)-analog av adenosinmonofosfat. Både emtricitabin och tenofovir har aktivitet som är specifik för hiv-1 och hiv-2 och HBV.

Rilpivirin är en diarylpyrimidin-NNRTI av hiv-1. Rilpivirinaktivitet medieras av icke-kompetitiv hämning av hiv-1 omvänt transkriptas (RT).

Emtricitabin och tenofovir är fosforylerade av cellulära enzymer för att bilda emtricitabintrifosfat respektive tenofovirdifosfat. Studier *in vitro* har visat att både emtricitabin och tenofovir kan fosforyleras helt när de kombineras i celler. Emtricitabintrifosfat och tenofovirdifosfat hämmar hiv-1 RT kompetitivt, vilket resulterar i DNA-kedjeavbrott.

Både emtricitabintrifosfat och tenofovirdifosfat är svaga hämmare av DNA-polymeraserna hos däggdjur och det förelåg inga tecken på mitokondriotoxicitet *in vitro* eller *in vivo*. Rilpivirin hämmar inte humant cellulärt DNA-polymeras α , β eller mitokondriellt DNA-polymeras γ .

Antiviral aktivitet *in vitro*

Trippelkombinationen av emtricitabin, rilpivirin och tenofovir uppvisade synergistisk antiviral aktivitet i cellodling.

Emtricitabins antivirala aktivitet mot laboratorieisolat och kliniska isolat av hiv-1 bedömdes i lymfoblastoida cellinjer, MAGI-CCR5-cellinjen, och mononukleära celler i perifert blod. Värdena för 50 % effektiv koncentration (EC_{50}) för emtricitabin låg i intervallet 0,0013–0,64 μ M.

Emtricitabin uppvisade antiviral aktivitet i cellodling mot hiv-1-subtyperna A, B, C, D, E, F och G (EC_{50} -värden i intervallet 0,007–0,075 μ M) och uppvisade stamspecifik aktivitet mot hiv-2 (EC_{50} -värden i intervallet 0,007–1,5 μ M).

I kombinationsstudier med emtricitabin och NRTIer (abakavir, didanosin, lamivudin, stavudin, tenofovir och zidovudin), NNRTIer (delavirdin, efavirenz, nevirapin och rilpivirin) och PI (amprenavir, nelfinavir, ritonavir och saquinavir) observerades additiva till synergistiska effekter.

Rilpivirin uppvisade aktivitet mot laboriestammar av hiv-1 vildtyp i en akut infekterad T-cellinje med ett median- EC_{50} -värde för hiv-1/IIIB på 0,73 nM (0,27 ng/ml). Även om rilpivirin uppvisade begränsad aktivitet *in vitro* mot hiv-2 med EC_{50} -värden i intervallet 2 510–10 830 nM (920–3 970 ng/ml) rekommenderas inte rilpivirinhydroklorid för behandling av hiv-2-infektion eftersom kliniska data saknas.

Rilpivirin uppvisade också antiviral aktivitet mot en bred panel av primära isolat av hiv-1-grupp M (subtyp A, B, C, D, F, G, H) med EC_{50} -värden i intervallet 0,07–1,01 nM (0,03–0,37 ng/ml) och primära isolat av grupp O med EC_{50} -värden i intervallet 2,88–8,45 nM (1,06–3,10 ng/ml).

Tenofovirs antivirala aktivitet mot laboratorieisolat och kliniska isolat av hiv-1 bedömdes i lymfoblastoida cellinjer, primära monocyt-/makrofagceller och lymfocyter i perifert blod. EC_{50} -värdet för tenofovir låg i intervallet 0,04–8,5 μ M.

Tenofovir uppvisade antiviral aktivitet i cellodling mot hiv-1-subtyperna A, B, C, D, E, F, G och O (EC_{50} -värden i intervallet 0,5–2,2 μ M) och stamspecifik aktivitet mot hiv-2 (EC_{50} -värden i intervallet 1,6–5,5 μ M).

I kombinationsstudier med tenofovir och NRTIer (abakavir, didanosin emtricitabin, lamivudin, stavudin och zidovudin), NNRTIer (delavirdin, efavirenz, nevirapin och rilpivirin) och PI (amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir och saquinavir) observerades additiva till synergistiska effekter.

Resistens

Baserat på samtliga *in vitro*-data och data genererade hos tidigare obehandlade patienter kan följande resistensförknippade mutationer vid hiv-1 RT, när de föreligger vid baseline, påverka Evipleras aktivitet: K65R, K70E, K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138Q, E138R, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, M184I, M184V, Y188L, H221Y, F227C, M230I, M230L och kombinationen L100I och K103N.

En negativ effekt av andra NNRTI-mutationer än de som anges ovan (t.ex. mutation K103N eller L100I som enkla mutationer) kan inte uteslutas eftersom detta inte har studerats *in vivo* på tillräckligt många patienter.

Liksom med andra antiretrovirala läkemedel ska resistenstester och/eller historiska resistensdata vägleda användningen av Eviplera (se avsnitt 4.4).

I cellodling

Resistens mot emtricitabin eller tenofovir har observerats *in vitro* och hos en del hiv-1-infekterade patienter till följd av att M184V- eller M184I-substitutionen i RT utvecklas med emtricitabin eller K65R-substitutionen i RT utvecklas med tenofovir. Dessutom har en K70E-substitution i hiv-1 RT selekterats av tenofovir och resulterar i en liten reducerad känslighet mot abakavir, emtricitabin, tenofovir och lamivudin. Inga andra resistensvägar mot emtricitabin eller tenofovir har identifierats. Emtricitabinresistenta virus med M184V/I-mutationen var korsresistenta mot lamivudin, men behöll känslighet för didanosin, stavudin, tenofovir, zalcitabin och zidovudin. K65R-mutationen kan även selekteras av abakavir och didanosin, och resulterar i reducerad känslighet för dessa medel samt lamivudin, emtricitabin och tenofovir. Tenofovirdisoproxil bör undvikas hos patienter med hiv-1 som har stammar med K65R-mutationen. K65R-, M184V- och K65R+M184V-mutationerna av hiv-1 har fortfarande full känslighet för rilpivirin.

Rilpivirinresistenta stammar selekterades i en cellodling som startades med hiv-1 vildtyp av olika ursprung och subtyper liksom NNRTI-resistent hiv-1. De oftast observerade resistensassocierade mutationer som utvecklades inkluderade L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C och M230I.

Hos tidigare obehandlade hiv-1-infekterade patienter

I resistensanalyserna användes en bredare definition av virologisk svikt än i den primära effektanalysen. I den kumulativa, poolade 96-veckors resistensanalysen avseende patienter som fick rilpivirin i kombination med emtricitabin/tenofovirdisoproxil observerades en större risk för virologisk svikt hos patienterna i rilpivirinarmen under de första 48 studieveckorna (11,5 % i rilpivirinarmen och 4,2 % i efavirenzarmen) medan lägre frekvenser av virologisk svikt, som var likartade i båda behandlingsarmarna, observerades i analysen för vecka 48 till vecka 96 (15 patienter eller 2,7 % i rilpivirinarmen och 14 patienter eller 2,6 % i efavirenzarmen). Av dessa fall med virologisk svikt inträffade 5/15 (rilpivirin) och 5/14 (efavirenz) hos patienter med en virusmängd på $\leq 100\,000$ kopior/ml vid baseline.

Den poolade, 96-veckors resistensanalysen avseende patienter som fick emtricitabin/tenofovirdisoproxil + rilpivirinhydroklorid i de kliniska fas III-studierna C209 och C215 omfattade 78 patienter med virologisk svikt varav fullständig genotypisk resistensinformation fanns för 71. De NNRTI-associerade mutationer som enligt denna analys utvecklades oftast hos dessa patienter var: V90I, K101E, E138K/Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y och F227C. De vanligaste mutationerna var desamma vecka 48 och vecka 96. I studierna påverkade inte förekomst av mutationerna V90I och V189I vid baseline det virala svaret. E138K-substitutionen förekom oftast under rilpivirinbehandling, vanligen i kombination med M184I-substitutionen. 52 % av patienterna med virologisk svikt i rilpivirinarmen utvecklade samtidiga NNRTI- och NRTI-associerade mutationer. De NRTI-associerade mutationer som utvecklades hos 3 eller fler patienter under behandlingsperioden var: K65R, K70E, M184V/I och K219E.

I rilpivirinarmen hade färre patienter med en virusmängd vid baseline på $\leq 100\,000$ kopior/ml utvecklat resistensassocierade substitutioner och/eller fenotypisk resistens mot rilpivirin (7/288) vecka 96 än patienter med en virusmängd vid baseline på $> 100\,000$ kopior/ml (30/262). Bland de patienter som utvecklade resistens mot rilpivirin förelåg korsresistens mot andra NNRTI: er hos 4/7 patienter med en virusmängd vid baseline på $\leq 100\,000$ kopior/ml och hos 28/30 patienter med en virusmängd vid baseline på $> 100\,000$ kopior/ml.

Hos virologiskt hämmade hiv-1-infekterade patienter

Studie GS-US-264-0106

Av de 469 patienterna behandlade med Eviplera [317 patienter som bytte till Eviplera vid baseline (Eviplera-arm) och 152 patienter som bytte vid vecka 24 (fördröjd bytesarm)] analyserades totalt 7 patienter för resistensutveckling och för samtliga fanns genotypiska och fenotypiska data tillgängliga. Två patienter som bytte till Eviplera vid baseline (2 av 317 patienter, 0,6 %) och en patient som kvarstod på sin behandling med en ritonavir-boostad PI [kvarstod vid baselinebehandling (SBR)-behandlingsarmen] (1 av 159 patienter, 0,6 %) utvecklade genotypisk och/eller fenotypisk resistens mot försöksläkemedel vecka 24. Efter vecka 24 hade ytterligare 2 patienter med hiv-1 i Eviplera-armen utvecklat resistens vid vecka 48 (totalt 4 av 469 patienter, 0,9 %). De kvarstående 3 patienterna som behandlades med Eviplera hade ingen nytillkommen resistens.

De vanligaste nytillkomna resistensmutationerna hos patienter behandlade med Eviplera var M184V/I och E138K i RT. Alla patienter var fortsatt känsliga mot tenofovir. Av de 24 patienterna behandlade med Eviplera som hade den NNRTI-förknippade K103N-substitutionen redan vid baseline i sin hiv-1, hade 17 av 18 patienter i Eviplera-armen och 5 av 6 patienter i SBR-armen fortsatt virologisk hämning efter byte till Eviplera vid 48 respektive 24 veckors behandling. En patient med befintlig K103N vid baseline hade virologisk svikt med ytterligare nytillkommen resistens vecka 48.

Studie GS-US-264-0111

I vecka 48 hade ingen nytillkommen resistens utvecklats hos de 2 patienter med virologisk svikt bland de patienter som bytte till Eviplera från efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil (0 av 49 patienter).

Korsresistens

Ingen signifikant korsresistens har påvisats mellan rilpivirinresistenta hiv-1-varianter och emtricitabin eller tenofovir eller vice versa.

I cellodling

Emtricitabin

Emtricitabinresistenta virus med M184V/I-substitutionen var korsresistenta mot lamivudin men behöll känsligheten för didanosin, stavudin, tenofovir och zidovudin.

Virus med substitutioner som ger minskad känslighet för stavudin och zidovudin (tymidinanalog-associerade mutationer, TAMs, t.ex. M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, K219Q/E) eller didanosin (L74V) behöll känsligheten för emtricitabin. Hiv-1 innehållande K103N-substitutionen eller andra substitutioner associerade med resistens mot rilpivirin och andra NNRTI:er var känsliga för emtricitabin.

Rilpivirinhydroklorid

I en panel med 67 rekombinanta laboriestammar av hiv-1 med en resistensassocierad mutation vid RT-positioner associerade med NNRTI-resistens, inklusive de oftast förekommande K103N och Y181C, uppvisade rilpivirin antiviral aktivitet mot 64 (96 %) av dessa stammar. De enda resistensassocierade mutationer som var associerade med förlust av känslighet för rilpivirin var: K101P och Y181V/I. K103N-substitutionen ensam resulterade inte i minskad känslighet för rilpivirin men kombinationen av K103N och L100I resulterade i en 7-faldig minskning av känsligheten för rilpivirin. I en annan studie resulterade Y188L-substitution i en minskad känslighet för rilpivirin som var 9-faldig för kliniska isolat och 6-faldig för riktade mutationer.

Tenofovirdisoproxil

K65R- och även K70E-substitutionen resulterar i minskad känslighet för abakavir, didanosin, lamivudin, emtricitabin och tenofovir, men behåller känsligheten för zidovudin.

Patienter med hiv-1 vilkas uttryck omfattade tre eller fler TAMs som inkluderade antingen M41L eller L210W RT-substitution uppvisade nedsatt svar på behandlingen med tenofovirdisoproxil.

Virologiskt svar på tenofovirdisoproxil försämrades inte hos patienter med hiv-1 som uttryckte den abakavir/emtricitabin/lamivudinresistens-associerade M184V-substitutionen.

Hiv-1 innehållande substitutionen K103N eller Y181C eller rilpivirinassocierade substitutioner som ger resistens mot NNRTI var känsliga för tenofovir.

Tidigare obehandlade patienter

I tabell 3 nedan visas utfallet vad avser resistens, inklusive korsresistens mot andra NNRTI: er, hos patienter som fick rilpivirinhydroklorid i kombination med emtricitabin/tenofovirdisoproxil i fas III-studier (poolade data från C209 och C215) och som upplevde virologisk svikt.

Tabell 3: Utfall vad avser fenotypisk resistens och korsresistens vecka 96 i studierna C209 och C215 (poolade data) för patienter som fick rilpivirinhydroklorid i kombination med emtricitabin/tenofovirdisoproxil (baserat på resistensanalys)

	Hos patienter med uppgift om fenotyp (n = 66)	Hos patienter med virusmängd vid baseline $\leq 100\ 000$ kopior/ml (n = 22)	Hos patienter med virusmängd vid baseline $> 100\ 000$ kopior/ml (n = 44)
Resistens mot rilpivirin ¹	31/66	4/22	27/44
Korsresistens ² mot			
etravirin	28/31	3/4	25/27
efavirenz	27/31	3/4	24/27
nevirapin	13/31	1/4	12/27
Resistens mot emtricitabin/lamivudin (M184I/V)	40/66	9/22	31/44
Resistens mot tenofovir (K65R)	2/66	0/22	2/44

1 Fenotypisk resistens mot rilpivirin ($>3,7$ -faldig förändring jämfört med kontroller).

2 Fenotypisk resistens (Antivirogram).

Hos virologiskt hämmade hiv-1-infekterade patienter

I studie GS-US-264-0106 hade 4 av 469 patienter som bytte från en regimen baserad på en ritonavir-boostad proteashämmare (PI) till Eviplera hiv-1 med reducerad känslighet mot minst ett innehållsämne i Eviplera vecka 48. Ny resistens mot emtricitabin/lamivudin sågs i 4 fall och även mot rilpivirin i 2 fall, med en efterföljande korsresistens mot efavirenz (2/2), nevirapin (2/2) och etravirin (1/2).

Effekter på elektrokardiogram

Rilpivirinhydroklorids effekt på QTcF-intervallet vid den rekommenderade dosen 25 mg en gång dagligen utvärderades i en randomiserad, placebokontrollerad och aktivt kontrollerad (moxifloxacin 400 mg en gång dagligen) crossover-studie på 60 friska vuxna, med 13 mätningar över 24 timmar vid steady state. Vid den rekommenderade dosen 25 mg en gång dagligen är rilpivirinhydroklorid inte associerad med någon kliniskt relevant effekt på QTc.

När supratherapeutiska doser av rilpivirinhydroklorid på 75 mg en gång dagligen och 300 mg en gång dagligen studerades hos friska vuxna, var de maximala genomsnittliga tidsmatchade (95 % övre konfidensgräns) skillnaderna i QTcF-intervall i förhållande till placebo efter korrigering för baseline 10,7 (15,3) respektive 23,3 (28,4) ms. Steady state-administrering av rilpivirinhydroklorid 75 mg en gång dagligen och 300 mg en gång dagligen resulterade i ett genomsnittligt C_{max} som var cirka 2,6

respektive 6,7 gånger högre än det genomsnittliga värde för $C_{\max}$ vid steady state som observerades med den rekommenderade dosen 25 mg rilpivirinklorid en gång dagligen.

Klinisk erfarenhet

Tidigare obehandlade hiv-1-infekterade patienter

Effekten av Eviplera bygger på analysen av 96-veckorsdata från de två randomiserade, dubbelblinda, kontrollerade studierna C209 och C215. Tidigare obehandlade hiv-1-infekterade patienter och som hade ett plasma-hiv-1-RNA $\geq 5\,000$ kopior/ml inkluderades (n = 1 368) och screenades för känslighet för NRTI och för frånvaro av specifika NNRTI-resistensassocierade mutationer. Studierna är identiska i design med undantag av bakgrundsregimen (BR). Patienterna randomiserades i förhållandet 1:1 till rilpivirinhydroklorid 25 mg (n = 686) en gång dagligen eller efavirenz 600 mg (n = 682) en gång dagligen, utöver BR. I studie C209 (n = 690) var BR emtricitabin/tenofoviridisoproxil, och i studie C215 (n = 678) bestod BR av emtricitabin/tenofoviridisoproxil (60 %, n = 406) eller lamivudin/zidovudin (30 %, n = 204) eller abakavir plus lamivudin (10 %, n = 68).

I den poolade analysen för C209 och C215 avseende patienter som fick en bakgrundsregim med emtricitabin/tenofoviridisoproxil var demografiska karakteristika och karakteristika vid baseline balanserade mellan armarna (rilpivirin och efavirenz). Tabell 4 visar valda demografiska data och sjukdomskaraktistika vid baseline. Medianvärdet för plasma-hiv-1-RNA var 5,0 och 5,0 $\log_{10}$ kopior/ml och medianvärdet för antalet CD4+ var 247×10^6 celler/l och 261×10^6 celler/l för patienter randomiserade till rilpivirinarmen respektive efavirenzarmen.

Tabell 4: Demografiska karakteristika och karakteristika vid baseline hos hiv-1-infekterade vuxna patienter i studierna C209 och C215 som inte tidigare behandlats med antiretrovirala läkemedel (poolade data för patienter som fick rilpivirinhydroklorid eller efavirenz i kombination med emtricitabin/tenofoviridisoproxil) vecka 96

	Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil n = 550	Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil n = 546
Demografiska karakteristika		
Medianålder, år (min-max)	36,0 (18–78)	36,0 (19–69)
Kön		
Man	78 %	79 %
Kvinna	22 %	21 %
Etnicitet		
Vit	64 %	61 %
Svart/afroamerikansk	25 %	23 %
Asiatisk	10 %	13 %
Annan	1 %	1 %
Ej tillåtet att fråga enligt lokala bestämmelser	1 %	1 %
Sjukdomskaraktistika vid baseline		
Medianvärde för hiv-1-RNA (min-max) $\log_{10}$ kopior/ml i plasma vid baseline	5,0 (2–7)	5,0 (3–7)
Medianvärde för antal CD4+ celler (min-max), $\times 10^6$ celler/l vid baseline	247 (1–888)	261 (1–857)
Procentandel patienter med samtidig HBV/HCV-infektion	7,7 %	8,1 %

En subgruppsanalys av utfallet (<50 hiv-1-RNA-kopior/ml) både vecka 48 och vecka 96 respektive frekvens av virologisk svikt i förhållande till virusmängd vid baseline presenteras i tabell 5, baserat på poolad data från de två kliniska fas III-studierna C209 och C215 för patienter som fick bakgrundsregimen emtricitabin/tenofoviridisoproxil. Svarsfrekvensen (bekräftad ej påvisbar virusmängd

<50 hiv-1-RNA-kopior/ml) vecka 96 var jämförbar mellan rilpivirinarmen och efavirenzarmen. Incidensen av virologisk svikt var högre i rilpivirinarmen än i efavirenzarmen vecka 96; de flesta fallen av virologisk svikt inträffade emellertid under de första 48 behandlingsveckorna. Vecka 96 var utsättning på grund av biverkningar vanligare i efavirenzarmen än i rilpivirinarmen.

Tabell 5: Virologiska utfall vid randomiserad behandling i studierna C209 och C215 (poolade data för patienter som fick rilpivirinhydroklorid eller efavirenz i kombination med emtricitabin/tenofovir-disoproxil) vecka 48 (primär) och vecka 96

	Rilpivirin + Emtricitabin/ Tenofovir- disoproxil	Efavirenz + Emtricitabin/ Tenofovir- disoproxil	Rilpivirin + Emtricitabin/ Tenofovir- disoproxil	Efavirenz + Emtricitabin/ Tenofovir- disoproxil
	n = 550	n = 546	n = 550	n = 546
	Vecka 48		Vecka 96	
Totalt svar (hiv-1-RNA <50 kopior/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)
Virusmängd vid baseline (kopior/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)
Antal CD4+ celler vid baseline (× 10⁶ celler/μl)				
<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)
Uteblivet svar				
Virologisk svikt (alla patienter)	9,5 % (52/550)	4,2 % (23/546)	11,5 % (63/550) ^c	5,1 % (28/546) ^d
Virusmängd vid baseline (kopior/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)
Dödsfall	0	0,2 % (1/546)	0	0,7 % (4/546)
Avbrott på grund av biverkning	2,2 % (12/550)	7,1 % (39/546)	3,6 % (20/550)	8,1 % (44/546)
Avbrott av annan orsak än biverkning ^e	4,9 % (27/550)	6,0 % (33/546)	8 % (44/550)	8,8 % (48/546)

n = totalt antal patienter per behandlingsgrupp.

a ITT TLOVR = *Intention to treat time to loss of virologic response* (till förlust av virologiskt svar).

b Skillnaden i svarsfrekvens är 1 % (95 % konfidensintervall –3 % till 6 %) med användning av normal approximation.

c Mellan den primära analysen vecka 48 och vecka 96 inträffade 17 nya fall av virologisk svikt (6 patienter med en virusmängd vid baseline på ≤100 000 kopior/ml och 11 patienter med en virusmängd vid baseline på >100 000 kopior/ml). Det fanns också omklassificeringar i den primära analysen vecka 48, varav den vanligaste var omklassificering från virologisk svikt till utsättning av andra skäl än biverkningar.

d Mellan den primära analysen vecka 48 och vecka 96 inträffade 10 nya fall av virologisk svikt (3 patienter med en virusmängd vid baseline på ≤100 000 kopior/ml och 7 patienter med en virusmängd vid baseline på >100 000 kopior/ml). Det fanns också omklassificeringar i den primära analysen vecka 48, varav den vanligaste var omklassificering från virologisk svikt till utsättning av andra skäl än biverkningar.

e T.ex. förlorad för uppföljning, icke följsam med behandlingen, tillbakadraget samtycke.

Emtricitabin/tenofoviridisoproxil + rilpivirinhydroklorid har visats vara inte sämre (*non-inferior*) vad gäller förmågan att uppnå hiv-1-RNA <50 kopior/ml jämfört med emtricitabin/tenofoviridisoproxil + efavirenz.

Vecka 96 var den genomsnittliga skillnaden i antalet CD4+ celler från baseline $+226 \times 10^6$ celler/l och $+222 \times 10^6$ celler/l i de behandlingsarmar som fick rilpivirin respektive efavirenz med bakgrundsbehandling emtricitabin/tenofoviridisoproxil.

Det fanns inga nya korsresistensmönster vecka 96 jämfört med vecka 48. Resistensresultat för patienter med virologisk svikt och fenotypisk resistens enligt protokollets definition för vecka 96 visas i tabell 6:

Tabell 6: Utfall vad avser fenotypisk resistens från studierna C209 och C215 (poolade data för patienter som fick rilpivirinhydroklorid eller efavirenz i kombination med emtricitabin/tenofoviridisoproxil) vecka 96 (baserat på resistensanalys)

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

Hos de patienter med behandlingssvikt på Eviplera och de som utvecklade resistens mot Eviplera sågs i allmänhet korsresistens mot andra godkända NNRTI: er (etravirin, efavirenz, nevirapin).

Virologiskt hämmade hiv-1-infekterade patienter

Studie GS-US-264-0106

Effekt och säkerhet vid byte från en ritonavir-boostad PI i kombination med två NRTI-preparat till Eviplera STR utvärderades i en randomiserad, öppen studie hos virologiskt hämmade hiv-1-infekterade patienter. Patienterna måste stå på antingen sin första eller andra antiretrovirala regim och inte ha någon anamnes på virologisk svikt, ingen aktuell eller tidigare anamnes på resistens mot något av de tre innehållsämnen i Eviplera, och ha varit stabilt hämmade (hiv-1-RNA <50 kopior/ml) under minst 6 månader före screening. Patienterna randomiserades i en kvot på 2:1 till antingen byte till Eviplera vid baseline (Eviplera-arm, n = 317), eller stå kvar på sin antiretrovirala baselineregim i 24 veckor (SBR-arm, n = 159) före byte till Eviplera för ytterligare 24 veckor (fördröjd bytesarm, n = 152). Patienterna hade en genomsnittsålder på 42 år (intervall 19–73), 88 % var män, 77 % var vita, 17 % var svarta och 17 % var latinamerikaner. Genomsnittligt antal CD4+ celler vid baseline var 584×10^6 celler/l (intervall 42–1 484). Randomiseringen stratifierades med användning av tenofoviridisoproxil och/eller lopinavir/ritonavir i baselineregimen.

Behandlingsutfall vid 24 veckor visas i tabell 7.

Tabell 7: Utfall vid randomiserad behandling i studie GS-US-264-0106 vecka 24^a

	Eviplera-arm n=317	Behandlingsarm som kvarstod på baselinebehandling (SBR) n=159
Virologisk framgång efter 24 veckors behandling^b hiv-1 RNA <50 kopior/ml	94 % (297/317)	90 % (143/159)

Virologisk svikt^c	1 % (3/317)	5 % (8/159)
Inga virologiska data under fönsterperioden vecka 24		
Utsättande av försöksläkemedel på grund av biverkning eller dödsfall ^d	2 % (6/317)	0 %
Utsättande av försöksläkemedel av andra skäl och sista tillgängliga hiv-1 RNA <50 kopior/ml ^e	3 % (11/317)	3 % (5/159)
Avsaknad av data under fönsterperioden men på försöksläkemedel	0 %	2 % (3/159)
Medianökning av CD4 från baseline ($\times 10^6$ celler/l)	+10	+22

a Fönsterperioden 24 veckor omfattar dag 127 till och med 210.

b Snapshotanalys.

c Omfattar patienter som hade hiv-1 RNA ≥ 50 kopior/ml under fönsterperioden vecka 24, patienter som avbröt tidigt på grund av avsaknad eller förlust av effekt, patienter som avbröt av andra skäl än biverkning eller dödsfall, och som vid tiden för avbrottet hade ett virusvärde på ≥ 50 kopior/ml.

d Omfattar patienter som avbröt på grund av biverkning eller dödsfall oavsett tidpunkt från dag 1 till fönsterperioden vecka 24 och detta ledde till inga virologiska data om behandling under den specificerade fönsterperioden.

e Omfattar patienter som avbröt av andra skäl än en biverkning, dödsfall eller avsaknad eller förlust av effekt, t.ex. drog tillbaka sitt samtycke, inte kom på uppföljning osv.

Byte till Eviplera var non-inferior för att bibehålla hiv-1 RNA <50 kopior/ml vid jämförelse med patienter som kvarstod på en ritonavir-boostad PI i kombination med två NRTI-preparat [behandlingskillnad (95 % CI): + 3,8 % (-1,6 % till 9,1 %)].

Bland patienter i SBR-armen som kvarstod på sin baselineregim i 24 veckor och därefter bytte till Eviplera hade 92 % (140/152) av patienterna hiv-1 RNA <50 kopior/ml efter 24 veckor med Eviplera, vilket överensstämde med resultaten vecka 24 för patienter som bytte till Eviplera vid baseline.

Vecka 48 ansågs 89 % (283/317) av patienterna randomiserade till byte till Eviplera vid baseline (Eviplera) som hade hiv-1 RNA <50 kopior/ml, 3 % (8/317) ha virologisk svikt (hiv RNA ≥ 50 kopior/ml) och 8 % (26/317) hade inga tillgängliga data under fönsterperioden vecka 48. Av de 26 patienterna utan tillgängliga data vid fönsterperioden vecka 48 avbröt 7 patienter på grund av biverkningar eller dödsfall, 16 patienter avbröt av andra skäl och 3 patienter saknade data men kvarstod på försöksläkemedlet. Medianförändringen av antalet CD4+ celler vecka 48 var $+17 \times 10^6$ celler/l, vid analysen under behandling.

Det var 7/317 patienter (2 %) i Eviplera-armen och 6/152 patienter (4 %) i den fördröjda bytesarmen som permanent avbröt behandlingen med försöksläkemedel på grund av en nytillkommen biverkning. Inga patienter i SBR-armen avbröt studien på grund av en nytillkommen biverkning.

Studie GS-US-264-0111

Effekt, säkerhet och farmakokinetik vid byte från en tablett efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil till en tablett Eviplera utvärderades i en öppen studie av virologiskt hämmade hiv-1-infekterade vuxna. Patienterna måste tidigare bara ha fått efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil som sin första antiretrovirala regim i minst tre månader, och ville byta regim på grund av intolerans mot efavirenz. Patienterna måste ha varit stabilt hämmade i minst 8 veckor för inträde i studien, inte ha någon aktuell eller tidigare anamnes på resistens mot något av de tre innehållsämnen i Eviplera och ha hiv-1 RNA <50 kopior/ml vid screening. Patienterna fick byta från efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil till Eviplera utan någon washout-period. Bland 49 patienter som fick minst en dos Eviplera var 100 % av patienterna fortsatt hämmade (hiv-1 RNA <50 kopior/ml) vecka 12 och vecka 24. Vecka 48 var 94 % (46/49) av patienterna fortsatt hämmade och 4 % (2/49) ansågs ha virologisk svikt (hiv-1 RNA ≥ 50 kopior/ml). En patient (2 %) hade inga tillgängliga data vid fönsterperioden vecka 48 och försöksläkemedlet sattes ut på grund av brott mot protokollet (dvs. andra skäl än biverkning eller dödsfall) och senast tillgängliga hiv-1 RNA var <50 kopior/ml.

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Eviplera för alla undergrupper av den pediatrika populationen för behandling av hiv-1 (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Graviditet

Rilpivirin (som togs som Eviplera hos 16 av 19 patienter och en annan bakgrundsregim hos 3 av 19 patienter) utvärderades i studie TMC114HIV3015 hos gravida kvinnor under 2: a och 3:e trimestern och postpartum. De farmakokinetiska uppgifterna visar att den sammanlagda exponeringen (AUC) för rilpivirin som en del av en antiretroviral regim var ca 30 % lägre under graviditeten jämfört med postpartum (6–12 veckor). Det virologiska svaret bibehölls generellt under hela studien: av de 12 patienter som fullföljde studien, var 10 patienter suppresserade i slutet av studien, hos de andra 2 patienterna observerades en ökning av virusmängden först postpartum, för minst 1 patient på grund av misstänkt suboptimal efterlevnad. Ingen överföring mellan mor och barn inträffade hos något av de 10 barn vars mödrar avslutade studien och för vilka hiv-status var tillgängligt. Rilpivirin tolererades väl under graviditeten och postpartum. Det fanns inga nya säkerhetsfynd i jämförelse med den kända säkerhetsprofilen för rilpivirin hos hiv-1-infekterade vuxna (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Bioekvivalens mellan en Eviplera filmdragerad tablett och en emtricitabin 200 mg hård kapsel, en rilpivirin (som hydroklorid) 25 mg filmdragerad tablett och en tenofovirdisoproxil 245 mg filmdragerad tablett fastställdes efter administrering av en engångsdos till icke-fastande friska försökspersoner. Efter oral administrering av Eviplera med föda absorberas emtricitabin snabbt och omfattande med maximala plasmakoncentrationer inom 2,5 timmar efter dosering. Maximala tenofovirkoncentrationer observeras i plasma inom 2 timmar och maximala plasmakoncentrationer av rilpivirin uppnås i allmänhet inom 4–5 timmar. Efter oral administrering av tenofovirdisoproxil till hiv-infekterade patienter absorberas tenofovirdisoproxil snabbt och omvandlas till tenofovir. Den absoluta biotillgängligheten för emtricitabin 200 mg hårda kapslar skattades vara 93 %. Den orala biotillgängligheten för tenofovir från tenofovirdisoproxil tabletter hos fastande patienter var cirka 25 %. Rilpivirins absoluta biotillgänglighet är okänd. Administrering av Eviplera till friska vuxna försökspersoner med antingen en lätt måltid (390 kcal) eller en standardmåltid (540 kcal) ledde till ökad exponering av rilpivirin och tenofovir i förhållande till fastande tillstånd. C_{max} och AUC för rilpivirin ökade med 34 % och 9 % (lätt måltid) respektive 26 % och 16 % (standardmåltid). C_{max} och AUC för tenofovir ökade med 12 % och 28 % (lätt måltid) respektive 32 % och 38 % (standardmåltid). Exponeringen för emtricitabin påverkades inte av föda. Eviplera måste tas tillsammans med föda för att säkerställa optimal absorption (se avsnitt 4.2).

Distribution

Efter intravenös administrering beräknades distributionsvolymen för de enskilda komponenterna emtricitabin och tenofovir till cirka 1 400 ml/kg respektive 800 ml/kg. Efter oral administrering av de enskilda komponenterna emtricitabin och tenofovirdisoproxil distribueras emtricitabin och tenofovir i stor utsträckning till hela kroppen. Bindningen av emtricitabin till humana plasmaproteiner *in vitro* var <4 % och oberoende av koncentrationen i ett område mellan 0,02 och 200 µg/ml. Bindningen av rilpivirin till humana plasmaproteiner *in vitro* är cirka 99,7 %, främst till albumin. Tenofovirs proteinbindning *in vitro* var mindre än 0,7 % och 7,2 % till plasma- respektive serumprotein vid en tenofovirkoncentration mellan 0,01 och 25 µg/ml.

Metabolism

Emtricitabins metabolism är begränsad. Metabolismen av emtricitabin inkluderar oxidation av tioldelen för att bilda 3'-sulfoxiddiastereomerer (cirka 9 % av dosen) och konjugation med

glukuronsyra för att bilda 2'-O-glukuronid (cirka 4 % av dosen). Experiment *in vitro* tyder på att rilpivirinhydroklorid i första hand genomgår oxidativ metabolism medierad av CYP3A-systemet. *In vitro*-studier har visat att varken tenofovirdisoproxil eller tenofovir är substrat för CYP450-enzymerna. Varken emtricitabin eller tenofovir hämmade läkemedelsmetabolismen *in vitro*, förmedlad av någon av de viktigaste humana CYP450-isoformer som är involverade i läkemedelsmetabolismen. Emtricitabin hämmade inte heller uridin-5'-difosfoglukuronyltransferas, det enzym som är ansvarigt för glukuronidering.

Eliminering

Emtricitabin utsöndras huvudsakligen via njurarna och den givna dosen återfinns fullständigt i urin (cirka 86 %) och faeces (cirka 14 %). Tretton procent av emtricitabindosen återfanns i urinen som tre metaboliter. Systemiskt clearance av emtricitabin var i medeltal 307 ml/min. Efter oral administrering är halveringstiden för eliminationen av emtricitabin cirka 10 timmar.

Rilpivirins halveringstid i den terminala eliminationsfasen är cirka 45 timmar. Efter en oralt administrerad engångsdos av [¹⁴C]-rilpivirin återvanns i genomsnitt 85 % och 6,1 % av radioaktiviteten från feces respektive urin. I feces stod oförändrat rilpivirin för i genomsnitt 25 % av den administrerade dosen. Endast spårmängder av oförändrat rilpivirin (<1 % av dosen) påvisades i urin.

Tenofovir utsöndras huvudsakligen via njurarna både via filtration och ett aktivt tubulärt transportsystem (human Organic Anion Transporter 1 [hOAT1]) med cirka 70–80 % av dosen utsöndrad oförändrad i urinen efter intravenös administrering. Skenbart clearance var i medeltal cirka 307 ml/min. Njurclearance har uppskattats till cirka 210 ml/min, vilket är högre än den glomerulära filtrationshastigheten. Detta indikerar att aktiv tubulär sekretion är en viktig del i eliminationen av tenofovir. Efter oral administrering är halveringstiden för eliminationen av tenofovir cirka 12–18 timmar.

Särskilda populationer

Äldre

En populationsfarmakokinetisk analys för hiv-infekterade patienter visade att det inte finns några skillnader i farmakokinetiken för rilpivirin i det åldersintervall (18–78 år) som utvärderades, med endast 2 patienter som var 65 år eller äldre.

Kön

Farmakokinetiken av emtricitabin och tenofovir är ungefär densamma hos manliga och kvinnliga patienter. Inga kliniskt relevanta skillnader i rilpivirins farmakokinetik har observerats mellan män och kvinnor.

Etnicitet

Inga kliniskt betydelsefulla farmakokinetiska skillnader relaterade till etnicitet har observerats.

Pediatrik population

Farmakokinetiken av emtricitabin hos spädbarn, barn och ungdomar (från 4 månader upp till 18 år) liknar i allmänhet den som observerats hos vuxna. Farmakokinetiken för rilpivirin och tenofovirdisoproxil hos barn och ungdomar är föremål för studier. På grund av otillräckliga data kan ingen doseringsrekommendation lämnas för pediatrika patienter (se avsnitt 4.2).

Nedsatt njurfunktion

Begränsade data från kliniska studier stödjer dosering en gång daglig av Eviplera hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion (ClCr 50–80 ml/min). Emellertid har långsiktiga säkerhetsdata för emtricitabin- och tenofovirdisoproxilkomponenterna i Eviplera inte utvärderats hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion. Hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion ska därför Eviplera användas endast om den potentiella nyttan med behandlingen anses väga tyngre än de potentiella riskerna (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Eviplera rekommenderas inte för patienter med måttligt eller gravt nedsatt njurfunktion (ClCr <50 ml/min). Patienter med måttligt eller gravt nedsatt njurfunktion behöver en justering av dosintervallet för emtricitabin och tenofovirdisoproxil som inte kan åstadkommas med kombinationstabletten (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Farmakokinetiska parametrar bestämdes huvudsakligen efter administrering av engångsdoser emtricitabin 200 mg eller tenofovirdisoproxil 245 mg till icke-hiv-infekterade patienter med olika grader av nedsatt njurfunktion. Graden av nedsatt njurfunktion definierades enligt baseline ClCr (normal njurfunktion när ClCr > 80 ml/min; lätt nedsatt njurfunktion med ClCr = 50–79 ml/min; måttligt nedsatt njurfunktion med ClCr = 30–49 ml/min och svårt nedsatt njurfunktion med ClCr = 10–29 ml/min).

Jämfört med patienter med normal njurfunktion ökade den genomsnittliga exponeringen för emtricitabin (% CV) från 12 (25 %) µg•timme/ml till 20 (6 %) µg•timme/ml, 25 (23 %) µg•timme/ml respektive 34 (6 %) µg•timme/ml hos patienter med lätt, måttligt och svårt nedsatt njurfunktion.

Jämfört med patienter med normal njurfunktion ökade den genomsnittliga exponeringen för tenofovir (% CV) från 2 185 (12 %) ng•timme/ml till 3 064 (30 %) ng•timme/ml, 6 009 (42 %) ng•timme/ml respektive 15 985 (45 %) ng•timme/ml hos patienter med lätt, måttligt och svårt nedsatt njurfunktion.

Hos patienter med terminal njurinsufficiens (*End Stage Renal Disease, ESRD*) i behov av hemodialys ökade läkemedelsexponeringarna mellan dialysbehandlingarna avsevärt under 72 timmar till 53 µg•timme/ml (19 %) för emtricitabin och under 48 timmar till 42 857 ng•timme/ml (29 %) för tenofovir.

En liten klinisk studie utfördes för att utvärdera säkerheten, den antivirala aktiviteten och farmakokinetiken för tenofovirdisoproxil i kombination med emtricitabin hos hiv-infekterade patienter med nedsatt njurfunktion. En delgrupp med patienter med baseline ClCr mellan 50 och 60 ml/min, som fick en dos om dagen, hade 2–4 gånger så hög exponering för tenofovir och försämrad njurfunktion.

Rilpivirins farmakokinetik har inte studerats hos patienter med njurinsufficiens. Den renala eliminationen av rilpivirin är försumbar. Hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion eller ESRD kan plasmakoncentrationerna stiga på grund av förändrad absorption, distribution och/eller metabolism av läkemedlet sekundärt till njurdysfunktion. Eftersom rilpivirin är i hög grad bundet till plasmaproteiner, är det osannolikt att det kan avlägsnas i betydande grad med hemodialys eller peritonealdialys (se avsnitt 4.9).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering föreslås för Eviplera men försiktighet är tillrådlig hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion. Eviplera har inte studerats hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (CPT-poäng C). Eviplera rekommenderas därför inte till patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Emtricitabins farmakokinetik har inte studerats hos patienter med olika grader av leverinsufficiens.

Rilpivirinhydroklorid metaboliseras och elimineras huvudsakligen via levern. I en studie som jämförde 8 patienter med lätt nedsatt leverfunktion (CPT-poäng A) mot 8 matchade kontroller och 8 patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (CPT-poäng B) mot 8 matchade kontroller var exponeringen för rilpivirin efter multipla doser 47 % högre hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion och 5 % högre hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion. Rilpivirin har inte studerats hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (CPT-poäng C) (se avsnitt 4.2). Det går emellertid inte att utesluta att exponeringen för farmakologiskt aktivt, obundet rilpivirin ökar signifikant vid måttlig nedsättning.

En engångsdos av 245 mg tenofovirdisoproxil har givits till icke-hiv-infekterade individer med olika grader av nedsatt leverfunktion, definierad enligt CPT. Tenofovirs farmakokinetik ändrades inte

väsentligt hos patienter med nedsatt leverfunktion, vilket tyder på att ingen dosjustering krävs hos dessa patienter. Medelvärdet (% CV) för tenofovirs $C_{\max}$ och $AUC_{0-\infty}$ var 223 (34,8 %) ng/ml respektive 2 050 (50,8 %) ng•timme/ml hos patienter med normal leverfunktion, jämfört med 289 (46,0 %) ng/ml respektive 2 310 (43,5 %) ng•timme/ml hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion och 305 (24,8 %) ng/ml respektive 2 740 (44,0 %) ng•timme/ml hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion.

Samtidig infektion med hepatit B- och/eller hepatit C-virus

I allmänhet liknade emtricitabins farmakokinetik hos HBV-infekterade patienter den hos friska och hos hiv-infekterade patienter.

En populationsfarmakokinetisk analys tyder på att samtidig infektion med hepatit B- och/eller hepatit C-virus inte hade någon kliniskt relevant effekt på exponeringen för rilpivirin.

Byte från en efavirenzbaserad behandling

Effektdata från studie GS-US-264-0111 (se avsnitt 5.1) indikerar att den korta period av minskad rilpivirinoxponering inte påverkar den antivirala effekten hos Eviplera. På grund av en minskning av plasmanivåerna av efavirenz minskade den induktiva effekten och rilpivirinkoncentrationerna började normaliseras. Under den period plasmanivåerna av efavirenz minskade och plasmanivåerna av rilpivirin ökade efter byte, hade ingen av patienterna efavirenz- eller rilpivirinnivåer som låg under deras respektive IC_{90} -nivåer vid samma tidpunkt. Ingen dosjustering krävs efter byte från en behandling som innehåller efavirenz.

Graviditet och postpartum

Efter att rilpivirin 25 mg tagits en gång dagligen som en del av en antiretroviral regim var den totala exponeringen för rilpivirin lägre under graviditeten (liknande för 2: a och 3:e trimestern) jämfört med postpartum. Minskningen i den obundna, fria fraktionen av rilpivirinoxponering (dvs. aktiv) under graviditeten jämfört med postpartum var mindre uttalad än för den totala exponeringen för rilpivirin.

Hos kvinnor som fick rilpivirin 25 mg en gång dagligen under den 2: a trimestern av graviditeten var de genomsnittliga intra-individuella värdena för $C_{\max}$, AUC_{24h} och $C_{\min}$ för totalt rilpivirin 21 %, 29 % respektive 35 % lägre än postpartum. Under den 3:e trimestern av graviditeten var värdena för $C_{\max}$, AUC_{24h} och $C_{\min}$ 20 %, 31 % respektive 42 % lägre än postpartum.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende emtricitabins säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

Gångse studier avseende rilpivirinhydroklorids säkerhetsfarmakologi, farmakokinetik, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa. Levertoxicitet associerad med induktion av leverenzym observerades hos gnagare. Hos hundar sågs kolestasliknande effekter.

Karcinogenicitetsstudier med rilpivirin hos möss och råttor visade en tumorigen potential som var specifik för dessa arter men som betraktades som utan betydelse för människa.

Djurstudier har visat att rilpivirin passerar till placenta i begränsad omfattning. Det är inte känt om rilpivirin passerar till placenta hos gravida kvinnor. Rilpivirin uppvisade inga teratogena effekter i råttor och kanin.

Gångse studier avseende tenofovirdisoproxil's säkerhetsfarmakologi, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa. Fynd i studier avseende allmäntoxicitet hos råttor, hundar och apor som har setts i exponeringar större än eller lika stora som klinisk exponering och som därför bedöms ha möjlig klinisk relevans inkluderar

förändringar i njurar och skelett och en sänkning av fosfathalten i serum. Toxisk påverkan på skelettet diagnostiserades som osteomalaci (apor) och minskad benmineraltäthet i skelettet (råttor och hundar).

Studier med en kombination av emtricitabin och tenofovirdisoproxil visade ingen exacerbation av toxikologiska effekter, i gentoxicitets- eller allmäntoxicitetsstudier i upp till en månad, jämfört med studier med de enskilda komponenterna.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Kroskarmellosnatrium
Laktosmonohydrat
Magnesiumstearat
Mikrokristallin cellulosa
Polysorbat 20
Povidon
Pregelatiniserad majsstärkelse

Filmdragering

Hypromellos
Indigokarmin aluminiumlack
Laktosmonohydrat
Polyetylenglykol
Röd järnoxid
Para-orange aluminiumlack (E110)
Titandioxid
Triacetin

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Tillslut burken väl.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Burk av polyeten med hög densitet (HDPE) och barnskyddande förslutning av polypropen, innehållande 30 filmdragerade tabletter och torkmedel (kiselgel).

Följande förpackningsstorlekar finns tillgängliga: Ytterkartonger som innehåller 1 burk med 30 filmdragerade tabletter och ytterkartonger innehållande 90 (3 burkar med 30) filmdragerade tabletter. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 28 november 2011
Datum för den senaste förnyelsen: 22 juli 2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE
OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR
FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH
EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

**A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH
ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och i eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV
ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ
INNERFÖRPACKNINGEN**

MÄRKNING PÅ BURKEN OCH KARTONGEN

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Eviplera 200 mg/25 mg/245 mg filmdragerade tabletter
emtricitabin/rilpivirin/tenofovirdisoproxil

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En filmdragerad tablett innehåller 200 mg emtricitabin, 25 mg rilpivirin (som hydroklorid) och 245 mg tenofovirdisoproxil (som fumarat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktosmonohydrat och para-orange aluminiumlack (E110), se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 filmdragerade tabletter
90 (3 burkar med 30) filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Tillslut burken väl.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/737/001 30 filmdragerade tabletter.
EU/1/11/737/002 90 (3 burkar med 30) filmdragerade tabletter.

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Eviplera [bara på yttre förpackningen]

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen. [Bara på yttre förpackningen]

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC {nummer}
SN {nummer}
NN {nummer}
[bara på yttre förpackningen]

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Eviplera 200 mg/25 mg/245 mg filmdragerade tabletter emtricitabin/rilpivirin/tenofovirdisoproxil

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får någon biverkning, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Eviplera är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Eviplera
3. Hur du tar Eviplera
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Eviplera ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Eviplera är och vad det används för

Eviplera innehåller tre aktiva substanser som används för att behandla infektion med humant immunbristvirus (hiv):

- Emtricitabin, en nukleosid omvänt transkriptashämmare (NRTI).
- Rilpivirin, en icke-nukleosid omvänt transkriptashämmare (NNRTI).
- Tenofovirdisoproxil, en nukleotid omvänt transkriptashämmare (NtRTI).

Var och en av dessa aktiva substanser, även kallade antiretrovirala läkemedel, verkar genom att störa ett enzym (ett protein som kallas "omvänt transkriptas") som är nödvändigt för att viruset ska kunna föröka sig.

Eviplera minskar mängden hiv i kroppen. Därmed förstärks immunsystemet och risken för att utveckla sjukdomar som förknippas med hiv-infektion minskar.

Eviplera är en behandling för human immunbristvirusinfektion (hiv) hos vuxna i åldern 18 år och äldre.

2. Vad du behöver veta innan du tar Eviplera

Ta inte Eviplera

- **Om du är allergisk** mot emtricitabin, rilpivirin, tenofovirdisoproxil eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

→ Om detta gäller dig, ska du informera din läkare omedelbart.

- **Om du för närvarande tar något av följande läkemedel**
 - **karbamazepin, oxkarbazepin, fenobarbital och fenytoin** (läkemedel för att behandla epilepsi och förebygga krampfall)

- **rifampicin och rifapentin** (används för att behandla vissa bakteriella infektioner som tuberkulos)
- **omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol och esomeprazol** (protonpumpshämmare som är läkemedel som används för att förebygga och behandla magsår, halsbränna, sura uppstötningar)
- **dexametason** (en kortikosteroid som används för att behandla inflammation och för att hämma immunsystemet) när det intas genom munnen eller ges som en injektion (utom vid behandling med en engångsdos)
- **produkter som innehåller johannesört** (*Hypericum perforatum*) (ett traditionellt växtbaserat läkemedel som används mot lätt nedstämdhet och lindrig oro)

Varningar och försiktighet

Din behandling med Eviplera måste hela tiden följas upp av läkare.

- Detta läkemedel botar inte hiv-infektion. Medan du tar Eviplera kan du fortfarande utveckla infektioner eller andra sjukdomar som förknippas med hiv-infektion.
- **Informera din läkare om du har haft njursjukdom** eller om prover har visat att du har njurproblem. Eviplera kan påverka dina njurar. Innan du börjar med behandlingen och under behandlingen kan din läkare ordinera några blodprov för att undersöka om dina njurar fungerar normalt. Eviplera rekommenderas inte om du har måttlig eller svår njursjukdom.

Eviplera tas vanligen inte tillsammans med andra läkemedel som kan skada njurarna (se *Andra läkemedel och Eviplera*). Om det är oundvikligt, kommer din läkare att kontrollera njurfunktionen en gång i veckan.

- Tala om för din läkare om du lider av benskörhet, tidigare har haft benfrakturer eller har problem med skelettet.
- **Informera din läkare om du har eller har haft leversjukdom, inklusive hepatit.** Hiv-patienter med leversjukdom (inklusive kronisk hepatit B eller C) som behandlas med antiretrovirala läkemedel löper ökad risk för allvarliga och livshotande leverbesvär. Om du har hepatit B kommer din läkare att noga överväga den bästa behandlingen för dig. Två av de aktiva substanserna i Eviplera (tenofovirdisoproxil och emtricitabin) visar viss aktivitet mot hepatit B-virus. Om du har eller har haft leversjukdom eller kronisk hepatit B-infektion kan din läkare ta blodprover för att kontrollera leverfunktionen.

Om du har hepatit B-infektion kan leverbesvär förvärras efter det att du slutar att ta Eviplera. Det är viktigt att du inte slutar att ta Eviplera utan att prata med din läkare: se avsnitt 3, *Sluta inte att ta Eviplera*.

- **Informera din läkare omedelbart och sluta ta Eviplera om du utvecklar hudutslag med följande symtom: feber, blåsor, röda ögon och svullnad i ansiktet, munnen eller kroppen.** Detta kan bli allvarligt eller potentiellt livshotande.
- **Tala med din läkare om du är över 65 år.** Man har inte studerat tillräckligt många patienter över 65 år. Om du är äldre än 65 år och har ordinerats Eviplera, kommer din läkare att kontrollera dig noga.

Medan du tar Eviplera

När du har börjat att ta Eviplera ska du vara observant på:

- eventuella tecken på inflammation eller infektion
- benproblem (som yttrar sig som ihållande eller förvärrad skelettsmärta och som ibland leder till frakturer) kan också förekomma på grund av skada på njurtubuliceller (se avsnitt 4, *Eventuella biverkningar*). Tala om för läkaren om du har skelettsmärta eller frakturer.

Tenofovirdisoproxil (en beståndsdel i Eviplera) kan också orsaka förlust av benmassa. Sammantaget är effekterna av tenofovirdisoproxil på långvarig skeletthälsa och framtida frakturnrisk hos vuxna patienter ovissa.

→ **Kontakta omedelbart läkare om du får något av dessa symtom.**

Barn och ungdomar

Ge inte detta läkemedel till barn och tonåringar under 18 år.

Andra läkemedel och Eviplera

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta omfattar receptfria läkemedel, naturläkemedel eller andra naturprodukter.

Tala om för din läkare om du tar något av följande:

- **Andra läkemedel som innehåller:**
 - emtricitabin
 - rilpivirin
 - tenofovirdisoproxil
 - tenofoviralafenamid
 - andra antivirala läkemedel som innehåller lamivudin eller adefovirdipivoxil

Eviplera kan interagera med andra läkemedel. Detta kan leda till att mängden Eviplera eller andra läkemedel i blodet påverkas. Läkemedlen kanske då inte verkar på rätt sätt eller så kan eventuella biverkningar förvärras. I vissa fall kan läkaren behöva ändra dosen eller kontrollera mängden läkemedel i blodet.

- **Läkemedel som kan skada njurarna, exempelvis:**
 - aminoglykosider (t.ex. streptomycin, neomycin och gentamicin), vankomycin (mot bakteriella infektioner)
 - foskarnet, ganciklovir, cidofovir (mot virusinfektioner)
 - amfotericin B, pentamidin (mot svampinfektioner)
 - interleukin-2, även kallad aldesleukin (för behandling av cancer)
 - icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID-preparat, för att lindra skelett- eller muskelsmärta)
- **Läkemedel som innehåller didanosin (mot hiv-infektion):** Om du tar Eviplera tillsammans med andra antivirala läkemedel som innehåller didanosin, kan blodnivåerna av didanosin öka och antalet CD4+ celler sjunka. Sällsynta fall av bukspottkörtelinflammation och laktacidosis (överskott av mjölksyra i blodet), i vissa fall med dödlig utgång, har rapporterats vid samtidig behandling med läkemedel innehållande tenofovirdisoproxil och didanosin. Din läkare kommer noggrant att överväga om du kan behandlas med andra läkemedel som används för att behandla hiv-infektion (se *Andra läkemedel som används mot hiv-infektion*).
- **Andra läkemedel som används mot hiv-infektion:** Icke-nukleosida omvänt transkriptashämmare (NNRTIer). Eviplera innehåller en NNRTI (rilpivirin) och därför ska

Eviplera inte kombineras med andra läkemedel av denna typ. Vid behov kommer din läkare att diskutera ett annat läkemedel.

- **Rifabutin**, ett läkemedel för att behandla vissa bakteriella infektioner. Detta läkemedel kan minska mängden rilpivirin (en beståndsdel i Eviplera) i blodet. Läkaren kan behöva ge dig ytterligare en dos rilpivirin för att behandla din hiv-infektion (se *avsnitt 3 Hur du tar Eviplera*).
 - **Antibiotika som används för att behandla bakteriella infektioner**, inklusive tuberkulos:
 - klaritromycin
 - erytromycinDessa läkemedel kan öka mängden rilpivirin (en komponent i Eviplera) i blodet. Läkaren kan behöva ändra dosen av antibiotikumet eller ge dig ett annat antibiotikum.
 - **Läkemedel mot magsår, halsbränna eller sura uppstötningar** som:
 - antacida (aluminium-/magnesiumhydroxid eller kalciumkarbonat)
 - H₂-antagonister (famotidin, cimetidin, nizatidin eller ranitidin)Dessa läkemedel kan minska mängden rilpivirin (en beståndsdel i Eviplera) i blodet. Om du tar något av dessa läkemedel kommer läkaren att antingen ge dig ett annat läkemedel mot magsår, halsbränna eller sura uppstötningar, eller att rekommendera hur och när du ska ta läkemedlet.
 - **Om du tar ett antacidum** (t.ex. läkemedel som innehåller magnesium eller kalium), ta det minst 2 timmar före eller minst 4 timmar efter Eviplera (se *avsnitt 3, Hur du tar Eviplera*).
 - **Om du tar en H₂-antagonist** (används för att behandla magsår, halsbränna eller sura uppstötningar), ta den minst 12 timmar före eller minst 4 timmar efter Eviplera. H₂-antagonister kan endast tas en gång om dagen om du tar Eviplera. H₂-antagonister ska inte tas med dosering två gånger om dagen. Prata med läkaren om en alternativ behandlingsregim (se *avsnitt 3, Hur du tar Eviplera*).
 - **Metadon**, ett läkemedel som används för att behandla opiatberoende, eftersom läkaren kan behöva ändra metadondosen.
 - **Dabigatranetexilat**, ett läkemedel som används för att behandla hjärtåkommor, eftersom läkaren kan behöva kontrollera halterna av detta läkemedel i blodet.
- **Tala om för läkaren om du tar något av dessa läkemedel.** Du ska inte avbryta behandlingen utan att tala med din läkare.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

- **Använd en effektiv preventivmetod** medan du tar Eviplera.
- **Tala omedelbart om för din läkare om du blir gravid eller om du planerar att bli gravid.** Gravida kvinnor ska diskutera användningen av Eviplera med sin läkare. Läkaren kommer att diskutera fördelar och risker med att ta Eviplera för dig och ditt barn.
- **Om du har tagit Eviplera** under din graviditet, kan läkaren begära att barnet regelbundet lämnar blodprover och genomgår andra undersökningar för kontroll av barnets utveckling. För barn vars mamma tagit NRTIer under graviditeten är fördelen med skyddet mot hiv större än risken för biverkningar.

Amma inte under behandling med Eviplera. Detta på grund av att de aktiva substanserna i detta läkemedel utsöndras i människans bröstmjölks.

Amning rekommenderas inte för kvinnor som lever med hiv eftersom hiv-infektion kan överföras till barnet via bröstmjölken.

Om du ammar eller funderar på att börja amma ska du **diskutera detta med din läkare så snart som möjligt**.

Körförmåga och användning av maskiner

Kör inte bil och använd inte verktyg eller maskiner om du känner att du blir trött, sömnig eller yr när du tar läkemedlet.

Eviplera innehåller laktos, para-orange aluminiumlack (E110) och natrium

- Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.
- **Informera din läkare om du är allergisk mot para-orange aluminiumlack (E110).** Eviplera innehåller para-orange aluminiumlack, även kallat "E110" som kan orsaka allergiska reaktioner.
- Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

3. Hur du tar Eviplera

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Vanlig dos är en tablett dagligen som tas via munnen. Tabletten måste tas med föda. Detta är viktigt för att du ska få rätt nivåer av aktiv substans i kroppen. Enbart en näringsdryck ersätter inte föda.

Svälj tabletten hel med vatten.

Tugga, krossa eller dela inte tabletten – om du gör det kan det påverka frisättningen av läkemedlet i kroppen.

Om din läkare beslutar att ta bort en av komponenterna i Eviplera eller ändra dosen av Eviplera, kan du få emtricitabin, rilpivirin och/eller tenofovirdisoproxil separat eller med andra läkemedel för behandling av hiv-infektion.

Om du tar ett antacidum som t.ex. läkemedel som innehåller magnesium eller kalium. Ta det minst 2 timmar före eller minst 4 timmar efter Eviplera.

Om du tar en H₂-antagonist som as famotidin, cimetidin, nizatidin eller ranitidin. Ta den minst 12 timmar före eller minst 4 timmar efter Eviplera. H₂-antagonister kan endast tas en gång om dagen om du tar Eviplera. H₂-antagonister ska inte tas två gånger om dagen. Prata med din läkare om en alternativ behandlingsregim.

Om du tar rifabutin. Läkaren kan behöva ge dig ytterligare en dos rilpivirin. Ta rilpivirintabletten samtidigt som du tar Eviplera. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Om du har tagit för stor mängd av Eviplera

Om du av misstag tar mer än den ordinerade dosen av Eviplera kan risken för biverkningar med detta läkemedel öka (se avsnitt 4, *Eventuella biverkningar*).

Kontakta omedelbart din läkare eller närmaste akutmottagning för att få råd. Spara burken så att du enkelt kan beskriva vad du har tagit.

Om du har glömt att ta Eviplera

Det är viktigt att du inte missar någon dos Eviplera.

Om du missar en dos:

- **Om du märker det inom 12 timmar** efter den tidpunkt då du brukar ta Eviplera, måste du ta tabletten så snart som möjligt. Tabletten måste alltid tas med föda. Ta sedan nästa dos som vanligt.
- **Om du märker det 12 timmar eller mer** efter den tidpunkt då du brukar ta Eviplera, ta inte den missade dosen. Vänta och ta nästa dos med föda vid dess ordinarie tidpunkt.

Om du kräks inom mindre än 4 timmar efter en dos Eviplera, ta en ny tablett med föda. **Om du kräks mer än 4 timmar efter det att du har tagit Eviplera** behöver du inte ta en ny tablett förrän det är dags att ta nästa dos vid ordinarie tidpunkt.

Sluta inte att ta Eviplera

Sluta inte att ta Eviplera utan att prata med din läkare. Om du slutar att ta Eviplera kan det allvarligt påverka ditt svar på framtida behandling. Om du av något skäl slutar med Eviplera prata med din läkare innan du börjar ta Eviplera-tabletter igen. Din läkare kan överväga att ge dig komponenterna i Eviplera var för sig om du har besvär eller behöver en dosjustering.

När ditt förråd av Eviplera börjar ta slut, skaffa mer från läkaren eller apotekspersonalen. Detta är mycket viktigt eftersom mängden av virus kan börja öka även om du bara slutar med läkemedlet en kort tid. Viruset kan sedan bli svårare att behandla.

Om du har hiv-infektion och hepatit B-infektion, är det särskilt viktigt att du inte avslutar Eviplera-behandlingen utan att först prata med din läkare. Vissa patienters blodprover eller symtom har visat att deras hepatit har försämrats när behandlingen med emtricitabin eller tenofovirdisoproxil (två av de tre aktiva substanserna i Eviplera) har avslutats. Om du slutar med Eviplera kan din läkare rekommendera att du återupptar behandlingen mot hepatit B. Du kan behöva lämna blodprover för kontroll av hur levern fungerar under 4 månader efter avslutad behandling. Hos vissa patienter med framskriden leversjukdom eller cirros, rekommenderas inte att behandlingen avslutas eftersom detta kan leda till att hepatiten försämras, vilket kan vara livshotande.

→ **Informera omedelbart din läkare** om varje nytt och oväntat symtom som uppträder efter avslutad behandling, särskilt symtom som du vanligtvis förknippar med din hepatit B-infektion.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Eventuella biverkningar: Kontakta omedelbart läkare

- **Laktacidosis** (för mycket mjölksyra i blodet) är en sällsynt men potentiellt livshotande biverkning av vissa hiv-läkemedel. Laktacidosis förekommer oftare hos kvinnor – särskilt om de är överviktiga, och hos människor med leversjukdom. Följande kan vara tecken på laktacidosis:
 - Djup, snabb andning
 - Trötthet eller dåsig
 - Illamående, kräkning
 - Magsmärta

→ **Kontakta omedelbart läkare om du tror att du kan ha laktacidosis.**

Något tecken på inflammation eller infektion. Hos vissa patienter med framskriden hiv-infektion (AIDS) som tidigare har haft opportunistiska infektioner (infektioner som uppträder hos människor med försvagat immunsystem) kan tecken och symtom på inflammation från tidigare infektioner uppträda inom kort efter det att hiv-behandling har påbörjats. Man tror att dessa symtom beror på att kroppens immunsystem har stärkts så att kroppen kan bekämpa infektioner som kan ha funnits utan att ge några tydliga symtom.

Förutom opportunistiska infektioner kan autoimmuna störningar (tillstånd där immunsystemet attackerar frisk kroppsvävnad) också förekomma efter att du börjar ta läkemedel för att behandla din hiv-infektion. Autoimmuna störningar kan inträffa flera månader efter att behandlingen påbörjades. Om du märker något symtom på infektion eller andra symtom som muskelsvaghet, svaghet som startar i händer eller fötter och som flyttar sig mot bålen, hjärklappning, darrehänthet eller hyperaktivitet, informera din läkare omedelbart för att få nödvändig behandling.

→ **Om du märker något symtom på inflammation eller infektion, informera din läkare omedelbart.**

Mycket vanliga biverkningar

(kan uppträda hos fler än 1 av 10 personer)

- Diarré, kräkningar, illamående
- Sömnsvårighet (*insomni*)
- Yrsel, huvudvärk
- Hudutslag
- Svaghetskänsla

Prover kan också visa:

- Sänkning av fosfathalten i blodet
- Höjda nivåer av kreatinkinaser i blodet som kan orsaka muskelsmärta och muskelsvaghet
- Höjda nivåer av kolesterol och/eller pankreasamylas (enzym från bukspottkörteln) i blodet
- Höjda nivåer av leverenzymerna i blodet

→ **Informera din läkare om någon av dessa biverkningar blir allvarlig.**

Vanliga biverkningar

(kan uppträda hos upp till 1 av 10 personer)

- Minskad aptit
- Depression och sänkt stämningsläge
- Trötthet, sömnhet (*somnolens*)
- Dåsig
- Smärta, buksmärta eller obehag, känsla av uppsvälldhet, muntorrhet
- Onormala drömmar, sömnrubbnings
- Matsmältningsbesvär vilket resulterar i obehag efter måltider, gasbildning (*flatulens*)
- Hudutslag (inklusive röda prickar eller hudfläckar ibland med blåsbildning och svullnad av huden) som kan vara allergiska reaktioner, klåda, missfärgning av huden inklusive mörka fläckar på huden
- Andra allergiska reaktioner, som väsande/pipande andning, svullnad eller berusningskänsla
- Förlust av benmassa

Prover kan också visa:

- Litet antal vita blodkroppar (en sänkning av antalet vita blodkroppar kan innebära att du är mer benägen att få infektion)
- Litet antal trombocyter (en typ av blodkroppar som deltar i koagulationen)
- Minskad nivå av hemoglobin i blodet (lågt antal röda blodkroppar)
- Förhöjda halter av fettsyror (*triglycerider*), bilirubin eller socker i blodet
- Bukspottkörtelbesvär

→ **Informera din läkare om någon av dessa biverkningar blir allvarlig.**

Mindre vanliga biverkningar

(kan uppträda hos upp till 1 av 100 personer)

- Blodbrist (Anemi, litet antal röda blodkroppar)
- Smärta i buken (magen) orsakad av inflammation i bukspottkörteln
- Muskelnedbrytning, muskelsmärta eller muskelsvaghet
- Svullnad av ansikte, läppar, tunga eller svalg
- Tecken eller symtom på inflammation eller infektion
- Svåra hudreaktioner inklusive hudutslag åtföljda av feber, svullnad och leverbesvär
- Skada i njuren (njurtubuliceller)

Prover kan också visa:

- Sänkta kaliumhalter i blodet
- Förhöjd kreatininhalt i blodet
- Förändringar i urinen

→ **Informera din läkare om någon av dessa biverkningar blir allvarlig.**

Sällsynta biverkningar

(kan uppträda hos upp till 1 av 1 000 personer)

- Laktacidosis (se *Eventuella biverkningar: Kontakta omedelbart läkare*)
- Ryggsmärta orsakad av njurpåverkan, inklusive njursvikt. Läkaren kan ta blodprover för att se om njurarna fungerar som de ska.
- Fettlever
- Gul hy eller gula ögon, klåda, eller smärta i buken (magen) orsakad av inflammation i levern
- Njurinflammation, att du kissar mycket och att du känner dig törstig
- Minskad benhårdhet (som orsakar bensmärta och ibland leder till frakturer)

Nedbrytning av muskler, minskad benhårdhet (som orsakar bensmärta och ibland leder till frakturer), muskelsmärta, muskelsvaghet och sänkta kalium- eller fosfathalter i blodet kan förekomma på grund av skada på njurtubuliceller.

→ **Informera din läkare om någon av dessa biverkningar blir allvarlig.**

Övriga biverkningar som kan uppträda under hiv-behandling

Frekvensen av följande biverkningar är inte känd (frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data).

- **Benproblem.** Vissa patienter som tar antiretrovirala kombinationsläkemedel som Eviplera kan utveckla en bensjukdom som heter *osteonekros* (benvävnad dör på grund av förlorad blodtillförsel till benet). Några av de många riskfaktorerna för att utveckla denna sjukdom är långvarig användning av den här typen av läkemedel, behandling med kortikosterioder, alkoholkonsumtion, ett mycket svagt immunsystem och övervikt. Tecken på osteonekros är:
 - Ledstelhet
 - Värk och smärta (särskilt i höfter, knän och axlar)
 - Rörelsesvårigheter

→ **Informera din läkare om du märker något av dessa symtom.**

Under hiv-behandling kan viktökning och ökade nivåer av fett och glukos i blodet förekomma. Detta hänger delvis ihop med återställd hälsa och livsstil men när det gäller blodfetter kan det ibland finnas ett samband med hiv-läkemedel. Läkaren kommer att göra tester för att hitta sådana förändringar.

Rapportering av biverkningar

Om du får någon biverkning, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Eviplera ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på burken och kartongen efter {EXP}. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Tillslut burken väl.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- **De aktiva substanserna är** *emtricitabin, rilpivirin och tenofovirdisoproxil*. En Eviplera filmdragerad tablett innehåller 200 mg emtricitabin, 25 mg rilpivirin (som hydroklorid) och 245 mg tenofovirdisoproxil (som fumarat).
- **Övriga innehållsämnen är:**
Tablettkärna:
Mikrokristallin cellulosa, laktosmonohydrat, povidon, pregelatiniserad majsstärkelse, polysorbat 20, kroskarmellosnatrium och magnesiumstearat.

Filmdragering:
Hypromellos, indigokarmin aluminiumlack, laktosmonohydrat, polyetylenglykol, röd järnoxid, para-orange aluminiumlack (E110), titandioxid och triacetin.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Eviplera är en lilaktigt rosa, kapselformad, filmdragerad tablett, präglad på ena sidan med "GSI" och slät på andra sidan. Eviplera tillhandahålls i burkar som innehåller 30 tabletter och i förpackningar med 3 burkar som vardera innehåller 30 tabletter. Varje burk innehåller torkmedel (kiselgel) som måste finnas i burken för att skydda tabletterna. Torkmedlet (kiselgel) finns i en separat dospåse eller behållare och ska inte sväljas.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 (0) 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

Denna bipacksedel ändrades senast.

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu/>.

BILAGA IV

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÅL TILL ÅNDRING AV VILLKOREN FÖR GODKÅNNANDET (GODKÅNNANDENA) FÖR FÖRSÅLJNING

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till PRAC:s utredningsprotokoll om den periodiska säkerhetsrapporten (de periodiska säkerhetsrapporterna) för emtricitabin/rilpivirin/tenofoviridisoproxil är PRAC:s slutsatser följande:

I ljuset av tillgängliga data om minskning av skelettets benthäthet, från kliniska prövningar, litteraturen, och spontanrapporter, samt i ljuset av en plausibel verkningsmekanism, anser PRAC att det är minst en rimlig möjlighet att det finns ett samband mellan emtricitabin/rilpivirin/tenofoviridisoproxil och minskad benthäthet. Vidare anser PRAC även att de aktuella varnings-/försiktighetsföreskrifterna om effekterna på skelettet bör stärkas ytterligare. PRAC har dragit slutsatsen att produktinformationen om läkemedel som innehåller emtricitabin/rilpivirin/tenofoviridisoproxil ska ändras i enlighet med detta.

Efter en genomgång av PRAC:s rekommendation instämmer CHMP i PRAC:s övergripande slutsatser och skäl för rekommendationen.

Skäl att ändra villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för emtricitabin/rilpivirin/tenofoviridisoproxil anser CHMP att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller emtricitabin/rilpivirin/tenofoviridisoproxil är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CHMP rekommenderar att villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning ändras.