

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Eviplera 200 mg/25 mg/245 mg comprimate filmate

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține emtricitabină 200 mg, rilpivirină (sub formă de clorhidrat) 25 mg și tenofovir disoproxil (sub formă de fumarat) 245 mg.

### Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 277 mg și galben amurg (E 110) 4 micrograme.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate în formă de capsulă, cu dimensiuni de 19 mm x 8,5 mm, de culoare violet-roz, marcate cu „GSI” pe una dintre fețe și netede pe cealaltă față.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Eviplera este indicat în tratarea pacienților adulți infectați cu virusul imunodeficienței umane de tip 1 (HIV-1), care nu prezintă mutații despre care se știe că se asociază cu rezistența la tenofovir sau emtricitabină, medicamente din clasa inhibitorilor non-nucleozidici de reverstranscriptază (INNRT), pacienții având o încărcătură virală  $\leq 100000$  copii ARN HIV-1/ml (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.1).

Rezultatele testării rezistenței genotipice și/sau datele bibliografice privind rezistența trebuie utilizate pentru a orienta tratamentul cu Eviplera (vezi pct. 4.4 și 5.1).

### 4.2 Doze și mod de administrare

Administrarea Eviplera trebuie inițiată sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul infecției cu HIV.

#### Doze

##### *Adulți*

Doza recomandată de Eviplera este de un comprimat, administrat oral, o dată pe zi. Eviplera **trebuie administrat împreună cu alimente** (vezi pct. 5.2).

Dacă este indicată întreruperea tratamentului cu una dintre componentele Eviplera sau dacă este necesară ajustarea dozei, sunt disponibile medicamente separate conținând emtricitabină, clorhidrat de rilpivirină și tenofovir disoproxil. Vă rugăm să consultați Rezumatele caracteristicilor produsului pentru aceste medicamente.

Dacă un pacient omite o doză de Eviplera și realizează acest lucru în decurs de 12 ore de la momentul în care acesta trebuia administrat în mod obișnuit, pacientul trebuie să ia Eviplera cât mai curând posibil, împreună cu alimente, și apoi să revină la schema de administrare obișnuită. Dacă un pacient omite o doză de Eviplera și realizează acest lucru după mai mult de 12 ore de la momentul în care

acesta trebuia administrat în mod obișnuit, pacientul nu trebuie să mai ia doza omisă și trebuie numai să respecte schema de administrare obișnuită.

Dacă un pacient prezintă vărsături în interval de 4 ore de la administrarea Eviplera, trebuie să utilizeze un alt comprimat de Eviplera, împreună cu alimente. Dacă un pacient prezintă vărsături la mai mult de 4 ore de la administrarea Eviplera, nu este necesară administrarea unei doze suplimentare de Eviplera până la următoarea doză administrată în mod obișnuit.

#### *Ajustarea dozei*

În cazul administrării Eviplera concomitent cu rifabutină, se recomandă administrarea unui comprimat suplimentar de rilpivirină de 25 mg pe zi concomitent cu Eviplera, pe durata administrării concomitente de rifabutină (vezi pct. 4.5).

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Vârstnici*

Eviplera nu a fost studiat la pacienții în vârstă de peste 65 ani. Eviplera trebuie administrat cu precauție la pacienții vârstnici (vezi pct. 4.4 și 5.2).

##### *Insuficiență renală*

Tratamentul cu Eviplera a determinat o creștere inițială mică a concentrațiilor serice de creatinină, care a rămas stabilă în timp și nu este considerată relevantă din punct de vedere clinic (vezi pct. 4.8).

Date limitate din studiile clinice susțin administrarea o dată pe zi a Eviplera la pacienții cu insuficiență renală ușoară [clearance-ul creatininei ( $Cl_{Cr}$ ) 50–80 ml/min]. Cu toate acestea, siguranța pe termen lung a componentelor emtricitabină și tenofovir disoproxil ale Eviplera nu a fost evaluată la pacienții cu insuficiență renală ușoară. Ca urmare, la pacienții cu insuficiență renală ușoară, Eviplera trebuie utilizat numai dacă potențialele beneficii ale tratamentului depășesc riscurile potențiale (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Nu se recomandă administrarea Eviplera la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă ( $Cl_{Cr}$  <50 ml/min). Pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă necesită o ajustare a intervalului dintre dozele de emtricitabină și tenofovir disoproxil, care nu se poate realiza prin administrarea unui comprimat combinat (vezi pct. 4.4 și 5.2).

##### *Insuficiență hepatică*

Există informații limitate privind utilizarea Eviplera la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (Clasa A sau B conform clasificării Child-Pugh-Turcotte (CPT)). Nu este necesară ajustarea dozei de Eviplera la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Eviplera trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată. Eviplera nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică severă (Clasa C conform clasificării CPT). De aceea, nu se recomandă administrarea Eviplera la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.4. și 5.2).

În cazul întreruperii tratamentului cu Eviplera la pacienții infectați concomitent cu HIV și virusul hepatitic B (VHB), acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție, pentru a detecta apariția exacerbarii hepatitei (vezi pct. 4.4).

##### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea Eviplera la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

##### *Sarcina*

Au fost observate expuneri reduse la rilpivirină (una dintre componentele Eviplera) în timpul sarcinii; prin urmare, încărcătura virală trebuie monitorizată cu atenție. Ca alternativă, trebuie luat în considerare alt tratament antiretroviral (vezi pct. 4.4, 4.6, 5.1 și 5.2).

## Mod de administrare

Eviplera trebuie administrat pe cale orală, o dată pe zi, împreună cu alimente (vezi pct. 5.2). Se recomandă ca Eviplera comprimate să fie înghițit întreg, cu apă. Comprimatul filmat nu trebuie mestecat, zdrobit sau divizat, deoarece acest lucru poate afecta absorbția Eviplera.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Eviplera nu trebuie administrat concomitent cu următoarele medicamente, deoarece pot apărea scăderi semnificative ale concentrațiilor plasmatice de rilpivirină [din cauza inducției activității enzimactice a citocromului P450 (CYP) 3A sau a creșterii pH-ului gastric], care pot determina pierderea efectului terapeutic al Eviplera:

- medicamentele anticonvulsivante carbamazepină, oxcarbazepină, fenobarbital, fenitoină
- medicamentele antimicobacteriene rifampicină, rifapentină
- inhibitorii pompei de protoni, cum sunt omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol
- glucocorticoidul dexametazonă administrat pe cale sistemică, cu excepția administrării unei doze unice
- sunătoare (*Hypericum perforatum*)

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Eșec virusologic și apariția rezistenței

Eviplera nu a fost evaluat la pacienții la care s-a înregistrat anterior un eșec virusologic în cazul administrării oricărui alt tratament antiretroviral. Nu sunt disponibile date suficiente care să permită utilizarea la pacienții care au prezentat anterior un eșec la tratamentul cu INNRT. Rezultatele testării rezistenței și/sau datele bibliografice privind rezistența trebuie utilizate pentru a orienta tratamentul cu Eviplera (vezi pct. 5.1).

În analiza de eficacitate combinată a datelor obținute în două studii clinice de fază III (C209 [ECHO] și C215 [THRIVE]) până la 96 săptămâni, pacienții tratați cu emtricitabină/tenofovir disoproxil + rilpivirine și având o valoare inițială a încărcăturii virale >100000 copii ARN HIV-1/ml au prezentat un risc mai mare de eșec virusologic (17,6% cu rilpivirină față de 7,6% cu efavirenz), comparativ cu pacienții având o valoare inițială a încărcăturii virale ≤100000 copii ARN HIV-1/ml (5,9% cu rilpivirină față de 2,4% cu efavirenz). Rata de eșec virusologic la pacienții tratați cu emtricitabină/tenofovir disoproxil + rilpivirină la săptămâna 48 și săptămâna 96 a fost de 9,5% și respectiv 11,5%, și de 4,2% și 5,1% în grupul de tratament cu emtricitabină/tenofovir disoproxil + efavirenz. Diferența între ratele de eșecuri virusologice noi din analiza de la săptămâna 48 la săptămâna 96 între grupurile cu rilpivirină și efavirenz nu a fost semnificativă din punct de vedere statistic. La pacienții cu o valoare inițială a încărcăturii virale >100000 copii ARN HIV-1/ml și având un eșec virusologic a fost observată mai frecvent apariția rezistenței la medicamentele din clasa INNRT. Un număr mai mare de pacienți prezentând un eșec virusologic după tratamentul cu rilpivirină au dezvoltat rezistență asociată lamivudinei/emtricitabinei, comparativ cu pacienții prezentând un eșec după tratamentul cu efavirenz (vezi pct. 5.1).

#### Efecte cardiovasculare

Administrarea de rilpavirină în doze mult mai mari decât cele terapeutice (75 mg și 300 mg o dată pe zi) a fost asociată cu prelungirea intervalului QTc pe electrocardiogramă (ECG) (vezi pct. 4.5 și 5.1). Administrarea de rilpivirină în doza recomandată de 25 mg o dată pe zi nu a fost asociată cu efecte clinic relevante asupra QTc. Eviplera trebuie utilizat cu precauție în cazul administrării concomitente cu medicamente care prezintă un risc cunoscut de torsadă a vârfurilor.

### Administrarea concomitentă cu alte medicamente

Eviplera nu trebuie administrat concomitent cu alte medicamente care conțin emtricitabină, tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamidă sau alți analogi de citidină, cum este lamivudina (vezi pct. 4.5). Eviplera nu trebuie administrat concomitent cu clorhidrat de rilpivirină, cu excepția cazului în care este necesar pentru ajustarea dozei la administrarea de rifabutină (vezi pct. 4.2 și 4.5). Eviplera nu trebuie administrat concomitent cu adefovir dipivoxil (vezi pct. 4.5).

Administrarea concomitentă de Eviplera și didanozină nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

### Insuficiență renală

Nu se recomandă administrarea Eviplera la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă ( $Cl_{Cr} < 50$  ml/min). Pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă necesită o ajustare a intervalului dintre dozele de emtricitabină și tenofovir disoproxil, care nu se poate realiza prin administrarea unui comprimat combinat (vezi pct. 4.2 și 5.2). Administrarea Eviplera trebuie evitată în cazul utilizării concomitente sau recente a unui medicament nefrototoxic (vezi pct. 4.5). Dacă utilizarea concomitentă de Eviplera și medicamente nefrot toxice nu poate fi evitată, funcția renală trebuie monitorizată săptămânal (vezi pct. 4.5 și 4.8).

S-au raportat cazuri de insuficiență renală acută după inițierea tratamentului cu doze mari sau repetate de medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) la pacienții tratați cu tenofovir disoproxil și cu factori de risc pentru disfuncție renală. Dacă se administrează Eviplera concomitent cu un AINS, funcția renală trebuie monitorizată în mod adecvat.

În cursul utilizării clinice a tenofovir disoproxilului, a fost observată apariția insuficienței renale, a concentrațiilor crescute de creatinină, a hipofosfatemiei și a tubulopatiei proximale (inclusiv sindrom Fanconi) (vezi pct. 4.8).

În cazul tuturor pacienților, înainte de inițierea tratamentului cu Eviplera, se recomandă determinarea  $Cl_{Cr}$ , precum și monitorizarea funcției renale ( $Cl_{Cr}$  și fosfatul seric) după două până la patru săptămâni de tratament, după trei luni de tratament și, ulterior, la interval de trei până la șase luni, la pacienții fără factori de risc renal. La pacienții care prezintă risc de a dezvolta insuficiență renală, este necesară o monitorizare mai frecventă a funcției renale.

În cazul pacienților cărora li se administrează Eviplera, dacă valoarea fosfatului seric este  $< 1,5$  mg/dl ( $0,48$  mmol/l) sau  $Cl_{Cr}$  scade la  $< 50$  ml/min, funcția renală trebuie reevaluată după o săptămână, inclusiv determinarea glicemiei și a concentrațiilor de potasiu din sânge și a glucozei din urină (vezi pct. 4.8, tubulopatie proximală). Deoarece Eviplera este un medicament combinat și, ca urmare, intervalul dintre dozele componentelor individuale nu poate fi modificat, tratamentul cu Eviplera trebuie întrerupt la pacienții la care s-a confirmat existența unui  $Cl_{Cr}$  redus la  $< 50$  ml/min sau la pacienții cu valori scăzute  $< 1,0$  mg/dl ( $0,32$  mmol/l) ale fosfatului seric. Trebuie luată, de asemenea, în considerare întreruperea tratamentului cu Eviplera în cazul declinului progresiv al funcției renale, atunci când nu a fost identificată nicio altă cauză. În cazul în care este indicată întreruperea tratamentului cu una dintre componentele Eviplera sau atunci când este necesară modificarea dozei, trebuie utilizate medicamentele separate conținând emtricitabină, clorhidrat de rilpivirină și tenofovir disoproxil.

### Efecte la nivel osos

Un substudiu de osteodensitometrie cu raze X (DXA) al celor două studii de fază III (C209 și C215) a investigat efectul rilpivirinei, comparativ cu grupul de control, asupra densității minerale osoase (DMO) și a conținutului mineral osos (CMO) la nivelul întregului corp; efectele au fost evaluate global și în funcție de tratamentul de fond, la săptămânile 48 și 96. Substudiile DXA au evidențiat reduceri mici, însă semnificative statistic, ale DMO și CMO la nivelul întregului corp, față de valorile inițiale; aceste reduceri au fost similare pentru rilpivirină și grupul de control, la săptămânile 48 și 96. Nu au existat diferențe între rilpivirină și grupul de control în ceea ce privește modificările DMO și

CMO la nivelul întregului corp față de valorile inițiale, atât la evaluarea globală, cât și la pacienții tratați cu un tratament de fond incluzând tenofovir disoproxil.

Tulburările osoase, cum ar fi osteomalacia, care se pot manifesta sub formă de dureri osoase persistente sau agravante și care pot contribui ocazional la apariția fracturilor, pot fi asociate cu tubulopatia renală proximală indusă de tenofovir disoproxil (vezi pct. 4.8).

Reducerea DMO au fost observate pentru tenofovir disoproxil în studii clinice controlate randomizate cu durată de până la 144 săptămâni la pacienți cu HIV sau pacienți infectați cu VHB. Scăderile DMO s-au îmbunătățit în general după întreruperea tratamentului.

În cadrul altor studii (prospective și transversale), cele mai importante scăderi ale DMO au fost observate la pacienții tratați cu tenofovir disoproxil ca parte a unei scheme de tratament care conține un inhibitor de protează (IP) potențat. În ansamblu, având în vedere tulburările osoase asociate cu tenofovir disoproxilul și limitările datelor pe termen lung privind impactul tenofovir disoproxilului asupra sănătății osoase și a riscului de apariție a fracturilor, pentru pacienții cu osteoporoză sau cu istoric de fracturi osoase trebuie luate în considerare scheme de tratament alternative.

Dacă sunt suspectate sau detectate anomalii osoase, pacientul trebuie să se prezinte la medic.

#### Pacienți cu infecție concomitentă cu HIV și virusul hepatitic B sau C

Pacienții cu hepatită cronică cu virus B sau C care urmează un tratament antiretroviral prezintă un risc crescut de apariție a reacțiilor adverse severe la nivel hepatic, potențial letale.

Medicii trebuie să consulte ghidurile terapeutice curente privind infecția cu HIV pentru a alege tratamentul optim al infecției cu HIV la pacienții având infecție concomitentă cu VHB.

În cazul administrării concomitente a unui tratament antiviral pentru hepatita B sau C, vă rugăm să consultați și Rezumatele caracteristicilor produsului pentru medicamentele respective.

Siguranța și eficacitatea Eviplera nu au fost stabilite în tratamentul infecției cronice cu VHB. Emtricitabina și tenofovirus administrate separat și în combinație au demonstrat activitate împotriva VHB în studii farmacodinamice (vezi pct. 5.1).

Întreruperea tratamentului cu Eviplera la pacienții infectați concomitent cu HIV și VHB poate fi asociată cu exacerbări acute severe ale hepatitei. Pacienții infectați concomitent cu HIV și VHB care întrerup tratamentul cu Eviplera trebuie monitorizați cu atenție, atât clinic, cât și prin analize de laborator, timp de cel puțin câteva luni după oprirea tratamentului. Dacă este necesar, se poate relua tratamentul pentru hepatita B. Nu se recomandă întreruperea tratamentului la pacienții cu boală hepatică în stadiu avansat sau ciroză, deoarece exacerbarea hepatitei după încetarea tratamentului poate determina decompensare hepatică.

#### Afecțiuni hepatice

Siguranța și eficacitatea Eviplera nu au fost stabilite la pacienții cu tulburări hepatice subiacente semnificative. Farmacocinetica emtricitabinei nu a fost studiată la pacienții cu insuficiență hepatică. Emtricitabina nu este metabolizată în mod semnificativ de enzimele hepatice și de aceea impactul insuficienței hepatice asupra metabolizării sale ar trebui să fie limitat. Nu este necesară ajustarea dozei de clorhidrat de rilpivirină la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (Clasa A sau B conform clasificării CPT). Clorhidratul de rilpivirină nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Clasa C conform clasificării CPT). Farmacocinetica tenofovirusului a fost studiată la pacienții cu insuficiență hepatică; nu este necesară modificarea dozei la acești pacienți.

Este puțin probabil să fie necesară ajustarea dozei de Eviplera la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (vezi pct. 4.2 și 5.2). Eviplera trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu

insuficiență hepatică moderată (Clasa B conform clasificării CPT); nu se recomandă administrarea Eviplera la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Clasa C conform clasificării CPT).

Pacienții cu disfuncție hepatică preexistentă, inclusiv hepatită cronică activă, prezintă mai frecvent tulburări ale funcției hepatice în timpul tratamentului antiretroviral combinat (TARC) și trebuie monitorizați conform practicii standard. Dacă există indicii de exacerbare a afecțiunii hepatice la acești pacienți, trebuie luată în considerare întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului.

#### Reacții cutanate severe

După punerea pe piață a medicamentului Eviplera au fost raportate cazuri de reacții cutanate severe, cu simptome sistemice, care au inclus, printre altele, erupții cutanate tranzitorii însoțite de febră, vezicule, conjunctivită, angioedem, valori crescute ale testelor privind funcția hepatică și/sau eozinofilie. Aceste simptome s-au remis după întreruperea tratamentului cu Eviplera. Imediat ce se observă reacții grave cutanate și/sau la nivelul mucoaselor, tratamentul cu Eviplera trebuie întrerupt și trebuie inițiat un tratament simptomatic adecvat.

#### Greutate corporală și parametri metabolici

În timpul terapiei antiretrovirale poate să apară o creștere a greutatei corporale și a concentrației lipidelor plasmatică și a glicemiei. Astfel de modificări pot fi parțial asociate cu controlul asupra bolii și cu stilul de viață. În cazul creșterii valorilor de lipide, în unele cazuri există dovezi ale acestui efect ca urmare a administrării tratamentului, în timp ce pentru creșterea greutății corporale nu există dovezi convingătoare cu privire la administrarea unui medicament specific. Monitorizarea lipidelor plasmatică și a glicemiei se realizează în conformitate cu protocoalele terapeutice stabilite pentru tratamentul infecției cu HIV. Tulburările lipidice trebuie tratate adecvat din punct de vedere clinic.

#### Disfuncția mitocondrială în urma expunerii *in utero*

Analogii nucleoz(t)idici pot afecta funcția mitocondrială în grade variabile, afectarea fiind cea mai pronunțată în cazul stavudinei, didanozinei și zidovudinei. Au fost raportate cazuri de disfuncție mitocondrială la copiii HIV seronegativi expuși la analogi nucleozidici *in utero* și/sau postnatal; acestea au fost predominant asociate cu schemele de tratament care conțin zidovudină. Principalele reacții adverse observate sunt tulburările hematologice (anemie, neutropenie) și tulburările metabolice (hiperlactatemie, hiperlipazemie). Aceste evenimente au fost adesea tranzitorii. S-au raportat rar tulburări neurologice cu debut tardiv (hipertonie, convulsii, comportament anormal). Până în prezent, nu se știe dacă aceste tulburări neurologice sunt tranzitorii sau permanente. Aceste manifestări trebuie luate în considerare pentru orice copil expus *in utero* la analogi nucleoz(t)idici, care prezintă manifestări clinice severe de etiologie necunoscută, în special manifestări neurologice. Aceste manifestări nu afectează recomandările curente la nivel național privind utilizarea tratamentului antiretroviral de către gravide pentru prevenirea transmisiei verticale a infecției cu HIV.

#### Sindrom de reactivare imună

La pacienții infectați cu HIV, având un deficit imun sever la momentul instituirii TARC, poate apărea o reacție inflamatorie la patogenii oportuniști asimptomatici sau reziduali, care poate determina stări clinice grave sau agravarea simptomelor. În mod caracteristic, astfel de reacții au fost observate în primele câteva săptămâni sau luni de la inițierea TARC. Exemple relevante sunt retinita determinată de citomegalovirus, infecțiile micobacteriene generalizate și/sau localizate și pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii*. Orice simptome inflamatorii trebuie evaluate și, dacă este necesar, trebuie inițiat tratamentul.

De asemenea, a fost raportată apariția de afecțiuni autoimune (cum ar fi boala Graves și hepatita autoimună) în stabilirea reactivării imune; cu toate acestea, timpul raportat față de momentul debutului este mai variabil, iar aceste evenimente pot să apară la mai multe luni de la începerea tratamentului.

### Osteonecroză

Cu toate că etiologia este considerată a fi multifactorială (incluzând utilizarea de corticosteroizi, consumul de alcool etilic, imunosupresia severă, indicele de masă corporală crescut), s-au raportat cazuri de osteonecroză mai ales la pacienții având infecție cu HIV în stadiu avansat și/sau expunere îndelungată la TARC. Pacienții trebuie îndrumați să ceară sfatul medicului în cazul în care prezintă artralгии, redoare articulară sau dificultate la mișcare.

### Vârstnici

Eviplera nu a fost studiat la pacienți cu vârsta peste 65 ani. Din cauza probabilității crescute ca funcția renală să fie diminuată la pacienții vârstnici, se impune precauție în cazul administrării Eviplera la pacienții vârstnici (vezi pct. 4.2 și 5.2).

### Sarcina

Au fost observate expuneri reduse la rilpivirină atunci când a fost administrată rilpivirină 25 mg o dată pe zi în timpul sarcinii. În studiile de Fază III (C209 și C215), expunerea redusă la rilpivirină, asemănătoare cu cea observată în timpul sarcinii, a fost asociată cu un risc crescut de eșec virusologic și, prin urmare, încărcătura virală trebuie monitorizată cu atenție (vezi pct. 4.6, 5.1 și 5.2). Ca alternativă, trebuie luată în considerare schimbarea tratamentului antiretroviral.

### Excipienți

Eviplera conține lactoză monohidrat. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Eviplera conține un colorant numit galben amurg (E 110), care poate provoca reacții alergice.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Deoarece Eviplera conține emtricitabină, clorhidrat de rilpivirină și tenofovir disoproxil, orice interacțiune descrisă pentru fiecare dintre aceste substanțe active în mod separat poate să apară în cazul utilizării Eviplera. Studiile privind interacțiunile efectuate separat cu aceste substanțe active, au fost efectuate numai la adulți.

Rilpivirina este metabolizată în principal de către CYP3A. De aceea, medicamentele care induc sau inhibă activitatea CYP3A pot influența clearance-ul rilpivirinei (vezi pct. 5.2).

### Utilizare concomitentă contraindicată

S-a observat că administrarea concomitentă de Eviplera și medicamente care induc activitatea CYP3A scade concentrațiile plasmatice de rilpivirină, putând determina pierderea efectului terapeutic al Eviplera (vezi pct. 4.3).

S-a observat că administrarea concomitentă de Eviplera și inhibitori ai pompei de protoni scade concentrațiile plasmatice de rilpivirină (din cauza creșterii pH-ului gastric), putând determina pierderea efectului terapeutic al Eviplera (vezi pct. 4.3).

### Utilizare concomitentă nerecomandată

Eviplera nu trebuie administrat concomitent cu alte medicamente care conțin emtricitabină, tenofovir disoproxil sau tenofovir alafenamidă. Eviplera nu trebuie administrat concomitent cu clorhidrat de rilpivirină, cu excepția cazului în care este necesar pentru ajustarea dozei la administrarea de rifabutină (vezi pct. 4.2).



Având în vedere asemănările cu emtricitabina, Eviplera nu trebuie administrat concomitent cu alți analogi de citidină, cum este lamivudina (vezi pct. 4.4). Eviplera nu trebuie administrat concomitent cu adefovir dipivoxil.

#### *Didanozină*

Administrarea concomitentă de Eviplera și didanozină nu este recomandată (vezi pct. 4.4 și Tabelul 1).

#### *Medicamente eliminate pe cale renală*

Deoarece emtricitabina și tenofovirul sunt eliminate în principal pe cale renală, administrarea concomitentă de Eviplera și alte medicamente care scad funcția renală sau care sunt în competiție pentru secreția tubulară activă (de exemplu cidofovir) poate determina creșterea concentrațiilor serice de emtricitabină, tenofovir și/sau medicamente administrate concomitent.

Administrarea Eviplera trebuie evitată în cazul utilizării concomitente sau recente a unui medicament nefrototoxic. Câteva exemple de astfel de medicamente includ, fără a se limita însă la acestea, aminoglicozide, amfotericină B, foscarnet, ganciclovir, pentamidină, vancomicină, cidofovir sau interleukină-2 (numită și aldesleukină).

#### *Alți INNRT*

Nu se recomandă administrarea concomitentă a Eviplera cu alți INNRT.

#### Utilizare concomitentă la care se recomandă precauție

##### *Inhibitori ai izoenzimelor citocromului P450*

S-a observat că administrarea concomitentă de Eviplera și medicamente care inhibă activitatea enzimatică a CYP3A determină creșterea concentrațiilor plasmatice de rilpivirină.

##### *Medicamente care prelungesc intervalul QT*

Eviplera trebuie utilizat cu precauție în cazul administrării concomitente cu un medicament care prezintă un risc cunoscut de torsadă a vârfulor. Informațiile disponibile cu privire la posibilele interacțiuni farmacodinamice dintre rilpivirină și medicamente care prelungesc intervalul QTc pe electrocardiogramă sunt limitate. Într-un studiu efectuat la subiecți sănătoși, administrarea unor doze de rilpivirină mult mai mari decât cele terapeutice (75 mg o dată pe zi și 300 mg o dată pe zi), a determinat prelungirea intervalului QTc pe ECG (vezi pct. 5.1).

##### *Substraturi ale glicoproteinei P*

Rilpivirina inhibă glicoproteina P (P-gp) *in vitro* (IC<sub>50</sub> este 9,2 μM). Într-un studiu clinic, rilpivirina nu a influențat în mod semnificativ farmacocinetica digoxinei. Cu toate acestea, nu se poate exclude complet faptul că rilpivirina poate crește expunerea la alte medicamente transportate de către gp-P, care sunt mai sensibile la inhibare gp-P la nivel intestinal (de exemplu dabigatran etexilat).

Rilpivirina este un inhibitor *in vitro* al transportorului MATE-2K, cu o IC<sub>50</sub> <2,7 nM. În prezent nu se cunosc implicațiile clinice ale acestei constatări.

#### Alte interacțiuni

Interacțiunile dintre Eviplera sau componenta(e) sa(le) individuală(e) și medicamente administrate concomitent sunt prezentate în Tabelul 1 de mai jos (creșterea este indicată prin „↑”, scăderea prin „↓” și nicio modificare prin „↔”).

**Tabel 1: Interacțiuni între Eviplera sau componenta(e) sa(le) individuală(e) și alte medicamente**

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament. Modificarea procentuală medie a ASC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Recomandări privind administrarea concomitentă cu Eviplera
<b>ANTIINFECȚIOASE</b>		
<b>Antiretrovirale</b>		
<b>Inhibitori nucleozidici sau nucleotidici de reverstranscriptază (INRT/IN(t)RT)</b>		
Didanozină/Emtricitabină	Interacțiunea nu a fost studiată.	<p>Administrarea concomitentă de Eviplera și didanozină nu este recomandată (vezi pct. 4.4).</p> <p>Expunerea sistemică crescută la didanozină poate crește riscul reacțiilor adverse asociate utilizării didanozinei. Rareori, au fost raportate pancreatită și acidoză lactică, uneori cu evoluție letală. Administrarea concomitentă de tenofovir disoproxil și didanozină în doză de 400 mg pe zi a fost asociată cu o reducere semnificativă a numărului de celule CD4<sup>+</sup>, posibil din cauza unei interacțiuni intracelulare care crește concentrația didanozinei fosforilate (adică active). Administrarea concomitentă de tenofovir disoproxil și didanozină în doză redusă de 250 mg a fost asociată cu o rată ridicată de eșec virusologic pentru mai multe asocieri studiate pentru tratamentul infecției cu HIV-1.</p>
Didanozină (400 mg o dată pe zi)/ Rilpivirină <sup>1</sup>	<p>Didanozină: ASC: ↑ 12% C<sub>min</sub>: neevaluată C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Rilpivirină: ASC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p>	
Didanozină/Tenofovir disoproxil	Administrarea concomitentă de tenofovir disoproxil și didanozină a determinat o creștere cu 40–60% a expunerii sistemice la didanozină.	

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament. Modificarea procentuală medie a ASC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Recomandări privind administrarea concomitentă cu Eviplera
Inhibitori de protează (IP) – potențați (prin administrarea concomitentă de ritonavir în doză mică)		
Atazanavir/Ritonavir/Emtricitabină	Interacțiunea nu a fost studiată.	Utilizarea de Eviplera concomitent cu IP potențați cu ritonavir determină creșterea concentrațiilor plasmatice de rilpivirină (inhibarea activității izoenzimelor CYP3A).  Nu este necesară ajustarea dozei.
Atazanavir/Ritonavir/Rilpivirină	Interacțiunea nu a fost studiată.	
Atazanavir (300 mg o dată pe zi)/ Ritonavir (100 mg o dată pe zi)/ Tenofovir disoproxil (245 mg o dată pe zi)	Atazanavir: ASC: ↓ 25% C <sub>max</sub> : ↓ 28% C <sub>min</sub> : ↓ 26%  Tenofovir: ASC: ↑ 37% C <sub>max</sub> : ↑ 34% C <sub>min</sub> : ↑ 29%	
Darunavir/Ritonavir/Emtricitabină	Interacțiunea nu a fost studiată.	
Darunavir (800 mg o dată pe zi)/ Ritonavir (100 mg o dată pe zi)/ Rilpivirină <sup>1</sup>	Darunavir: ASC: ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 11% C <sub>max</sub> : ↔  Rilpivirină: ASC: ↑ 130% C <sub>min</sub> : ↑ 178% C <sub>max</sub> : ↑ 79%	
Darunavir (300 mg o dată pe zi)/ Ritonavir (100 mg o dată pe zi)/ Tenofovir disoproxil (245 mg o dată pe zi)	Darunavir: ASC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofovir: ASC: ↑ 22% C <sub>min</sub> : ↑ 37%	
Lopinavir/Ritonavir/Emtricitabină	Interacțiunea nu a fost studiată.	
Lopinavir (400 mg de două ori pe zi)/ Ritonavir (100 mg de două ori pe zi)/ Rilpivirină <sup>1</sup> (capsulă moale)	Lopinavir: ASC: ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 11% C <sub>max</sub> : ↔  Rilpivirină: ASC: ↑ 52% C <sub>min</sub> : ↑ 74% C <sub>max</sub> : ↑ 29%	
Lopinavir (400 mg de două ori pe zi)/ Ritonavir (100 mg de două ori pe zi)/ Tenofovir disoproxil (245 mg o dată pe zi)	Lopinavir/Ritonavir: ASC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofovir: ASC: ↑ 32% C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 51%	
Antagoniști ai CCR5		
Maraviroc/Emtricitabină	Interacțiunea nu a fost studiată.	Nu se anticipează interacțiuni clinic relevante între medicamente.  Nu este necesară ajustarea dozei.
Maraviroc/Rilpivirină	Interacțiunea nu a fost studiată.	
Maraviroc (300 mg de două ori pe zi)/ Tenofovir disoproxil (245 mg o dată pe zi)	ASC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ Nu s-au determinat concentrațiile de tenofovir, nu se anticipează niciun efect.	

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament. Modificarea procentuală medie a ASC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Recomandări privind administrarea concomitentă cu Eviplera
Inhibitori ai transferului catenar mediat de integrază		
Raltegravir/Emtricitabină	Interacțiunea nu a fost studiată.	Nu se anticipează interacțiuni clinic relevante între medicamente.  Nu este necesară ajustarea dozei.
Raltegravir/Rilpivirină	Raltegravir: ASC: ↑ 9% C <sub>min</sub> : ↑ 27% C <sub>max</sub> : ↑ 10%  Rilpivirină: ASC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔	
Raltegravir (400 mg de două ori pe zi)/ Tenofovir disoproxil	Raltegravir: ASC: ↑ 49% C <sub>12 ore</sub> : ↑ 3% C <sub>max</sub> : ↑ 64% (mecanismul interacțiunii este necunoscut)  Tenofovir: ASC: ↓ 10% C <sub>12ore</sub> : ↓ 13% C <sub>max</sub> : ↓ 23%	
Alte medicamente antivirale		
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg o dată pe zi)/ Emtricitabină/Rilpivirină/ Tenofovir disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg o dată pe zi)	Ledipasvir: ASC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Sofosbuvir: ASC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  GS-331007 <sup>4</sup> : ASC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Emtricitabină: ASC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Rilpivirină: ASC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofovir: ASC: ↑ 40% C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 91%	Nu se recomandă ajustarea dozei. Expunerea crescută la tenofovir poate intensifica reacțiile adverse asociate cu tenofovir disoproxil, inclusiv tulburări renale. Funcția renală trebuie monitorizată cu atenție (vezi pct. 4.4).

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament. Modificarea procentuală medie a ASC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Recomandări privind administrarea concomitentă cu Eviplera
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg o dată pe zi)/ Emtricitabină/Rilpivirină/ Tenofovir disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg o dată pe zi)	<p>Sofosbuvir: ASC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>4</sup>: ASC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabină: ASC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Rilpivirină: ASC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: ASC: ↑ 40% C<sub>max</sub>: ↑ 44% C<sub>min</sub>: ↑ 84%</p>	Nu se recomandă ajustarea dozei. Expunerea crescută la tenofovir poate potența reacțiile adverse asociate cu tenofovir disoproxil, inclusiv tulburări renale. Funcția renală trebuie monitorizată cu atenție (vezi pct. 4.4).

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament. Modificarea procentuală medie a ASC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Recomandări privind administrarea concomitentă cu Eviplera
Sofosbuvir/Velpatasvir Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg + 100 mg o dată pe zi) <sup>5</sup> /Rilpivirină/Emtricitabină (25 mg/200 mg o dată pe zi) <sup>6</sup>	<p>Nu s-a studiat interacțiunea cu Eviplera.</p> <p><i>Estimări:</i> Sofosbuvir: ASC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>4</sup>: ASC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir: ASC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Voxilaprevir: ASC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Rilpivirină: ASC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabină: ASC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: ASC: ↑ C<sub>max</sub>: ↑ C<sub>min</sub>: ↑</p>	Nu se recomandă ajustarea dozei. Expunerea crescută la tenofovir poate potența reacțiile adverse asociate cu tenofovir disoproxil, inclusiv tulburări renale. Funcția renală trebuie monitorizată cu atenție (vezi pct. 4.4).
Sofosbuvir/Emtricitabină	Nu s-a studiat interacțiunea.	Nu este necesară ajustarea dozei.
Sofosbuvir (400 mg o dată pe zi)/Rilpivirină (25 mg o dată pe zi)	<p>Sofosbuvir: ASC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 21%</p> <p>GS-331007<sup>4</sup>: ASC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Rilpivirină: ASC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p>	
Sofosbuvir/Tenofovir disoproxil	Nu s-a studiat interacțiunea.	

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament. Modificarea procentuală medie a ASC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Recomandări privind administrarea concomitentă cu Eviplera
Ribavirină/Tenofovir disoproxil	Ribavirină: ASC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : neevaluată	Nu este necesară ajustarea dozei.
Medicamente antivirale împotriva virusurilor herpetice		
Famciclovir/Emtricitabină	Famciclovir: ASC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : neevaluată  Emtricitabină: ASC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : neevaluată	Nu este necesară ajustarea dozei.
Antifungice		
Ketoconazol/Emtricitabină	Interacțiunea nu a fost studiată.	Utilizarea concomitentă de Eviplera și medicamente antifungice de tip azolic poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice de rilpivirină (inhibarea activității izoenzimelor CYP3A).  În cazul administrării unei doze de 25 mg de rilpivirină nu este necesară ajustarea dozei.
Ketoconazol (400 mg o dată pe zi)/ Rilpivirină <sup>1</sup>	Ketoconazol: ASC: ↓ 24% C <sub>min</sub> : ↓ 66% C <sub>max</sub> : ↔	
Fluconazol <sup>2</sup> Itraconazol <sup>2</sup> Posaconazol <sup>2</sup> Voriconazol <sup>2</sup>	Rilpivirină: ASC: ↑ 49% C <sub>min</sub> : ↑ 76% C <sub>max</sub> : ↑ 30%	
Ketoconazol/Tenofovir disoproxil	Interacțiunea nu a fost studiată.	
Medicamente utilizate în infecțiile cu micobacterii		
Rifabutină/Emtricitabină	Interacțiunea nu a fost studiată.	Este posibil ca administrarea concomitentă să determine scăderi semnificative ale concentrațiilor plasmatice de rilpivirină (inducerea activității izoenzimelor CYP3A). În cazul administrării Eviplera concomitent cu rifabutină, se recomandă administrarea unui comprimat suplimentar de rilpivirină de 25 mg pe zi concomitent cu Eviplera, pe durata administrării concomitente de rifabutină.
Rifabutină (300 mg o dată pe zi)/ Rilpivirină <sup>3</sup>	Rifabutină: ASC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  25-O-desacetilrifabutină: ASC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔	
Rifabutină (300 mg o dată pe zi)/ Rilpivirină (25 mg o dată pe zi)	Rilpivirină: ASC: ↓ 42% C <sub>min</sub> : ↓ 48% C <sub>max</sub> : ↓ 31%	
Rifabutină (300 mg o dată pe zi)/ Rilpivirină (50 mg o dată pe zi)	Rilpivirină: ASC: ↑ 16%* C <sub>min</sub> : ↔* C <sub>max</sub> : ↑ 43%* *comparativ cu administrarea unei doze de rilpivirină 25 mg o dată pe zi, în monoterapie	
Rifabutină/Tenofovir disoproxil	Interacțiunea nu a fost studiată.	

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament. Modificarea procentuală medie a ASC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Recomandări privind administrarea concomitentă cu Eviplera
Rifampicină/Emtricitabină	Interacțiunea nu a fost studiată.	Eviplera nu trebuie utilizat în asociere cu rifampicina, deoarece este posibil ca administrarea concomitentă să determine scăderi semnificative ale concentrațiilor plasmatică de rilpivirină (inducerea activității izoenzimelor CYP3A). Acest lucru poate determina pierderea efectului terapeutic al Eviplera (vezi pct. 4.3).
Rifampicină (600 mg o dată pe zi)/Rilpivirină <sup>1</sup>	<p>Rifampicină: ASC: ↔ C<sub>min</sub>: neevaluată C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>25-desacetilrifampicină: ASC: ↓ 9% C<sub>min</sub>: neevaluată C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Rilpivirină: ASC: ↓ 80% C<sub>min</sub>: ↓ 89% C<sub>max</sub>: ↓ 69%</p>	
Rifampicină (600 mg o dată pe zi)/Tenofovir disoproxil (245 mg o dată pe zi)	<p>Rifampicină: ASC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: ASC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p>	
Rifapentină <sup>2</sup>	Nu a fost studiată interacțiunea cu niciuna dintre componentele Eviplera.	Eviplera nu trebuie utilizat în asociere cu rifapentina, deoarece este posibil ca administrarea concomitentă să determine scăderi semnificative ale concentrațiilor plasmatică de rilpivirină (inducerea activității izoenzimelor CYP3A). Acest lucru poate determina pierderea efectului terapeutic al Eviplera (vezi pct. 4.3).
<b>Antibiotice macrolide</b>		
Claritromicină Eritromicină	Nu a fost studiată interacțiunea cu niciuna dintre componentele Eviplera.	<p>Administrarea concomitentă de Eviplera și unul dintre aceste antibiotice macrolide poate determina creșterea concentrațiilor plasmatică de rilpivirină (inhibarea activității izoenzimelor CYP3A).</p> <p>Dacă este posibil, trebuie luată în considerare utilizarea unor medicamente alternative, cum este azitromicina.</p>
<b>ANTICONVULSIVANTE</b>		
Carbamazepină Oxcarbazepină Fenobarbital Fenitoină	Nu a fost studiată interacțiunea cu niciuna dintre componentele Eviplera.	Eviplera nu trebuie utilizat în asociere cu aceste anticonvulsivante, deoarece administrarea concomitentă poate determina scăderi semnificative ale concentrațiilor plasmatică de rilpivirină (inducerea activității izoenzimelor CYP3A). Acest lucru poate determina pierderea efectului terapeutic al Eviplera (vezi pct. 4.3).



Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament. Modificarea procentuală medie a ASC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Recomandări privind administrarea concomitentă cu Eviplera
<b>GLUCOCORTICOIZI</b>		
Dexametazonă (administrare sistemică, cu excepția administrării unei doze unice)	Nu a fost studiată interacțiunea cu niciuna dintre componentele Eviplera.	Eviplera nu trebuie utilizat în asociere cu dexametazona administrată sistemic (cu excepția administrării unei doze unice), deoarece administrarea concomitentă poate determina scăderi semnificative, în funcție de doză, ale concentrațiilor plasmatice de rilpivirină (inducerea activității izoenzimelor CYP3A). Acest lucru poate determina pierderea efectului terapeutic al Eviplera (vezi pct. 4.3).  Trebuie luată în considerare administrarea unor medicamente alternative, în special în cazul utilizării de lungă durată.
<b>INHIBITORI AI POMPEI DE PROTONI</b>		
Omeprazol/Emtricitabină	Interacțiunea nu a fost studiată.	Eviplera nu trebuie utilizat în asociere cu inhibitori ai pompei de protoni, deoarece este posibil ca administrarea concomitentă să determine scăderi semnificative ale concentrațiilor plasmatice de rilpivirină (absorbție redusă, creșterea pH-ului gastric). Acest lucru poate determina pierderea efectului terapeutic al Eviplera (vezi pct. 4.3).
Omeprazol (20 mg o dată pe zi)/ Rilpivirină <sup>1</sup>	Omeprazol: ASC: ↓ 14% C <sub>min</sub> : neevaluată C <sub>max</sub> : ↓ 14%	
Lansoprazol <sup>2</sup> Rabeprazol <sup>2</sup> Pantoprazol <sup>2</sup> Esomeprazol <sup>2</sup>	Rilpivirină: ASC: ↓ 40% C <sub>min</sub> : ↓ 33% C <sub>max</sub> : ↓ 40%	
Omeprazol/Tenofovir disoproxil	Interacțiunea nu a fost studiată.	
<b>ANTAGONIȘTI AI RECEPTORILOR H<sub>2</sub></b>		
Famotidină/Emtricitabină	Interacțiunea nu a fost studiată.	Administrarea concomitentă de Eviplera și antagoniști ai receptorilor H <sub>2</sub> necesită atenție deosebită, deoarece poate determina scăderi semnificative ale concentrațiilor plasmatice de rilpivirină (absorbție redusă, creșterea pH-ului gastric). Trebuie utilizați numai antagoniști ai receptorilor H <sub>2</sub> care pot fi administrați într-o doză unică zilnică. Trebuie utilizată o schemă de dozare strictă, cu administrarea antagoniștilor receptorilor H <sub>2</sub> cu cel puțin 12 ore înainte de utilizarea Eviplera sau la cel puțin 4 ore după aceasta.
Famotidină (40 mg în doză unică luată cu 12 ore înainte de rilpivirină)/ Rilpivirină <sup>1</sup>	Rilpivirină: ASC: ↓ 9% C <sub>min</sub> : neevaluată C <sub>max</sub> : ↔	
Cimetidină <sup>2</sup> Nizatidină <sup>2</sup> Ranitidină <sup>2</sup>		
Famotidină (40 mg în doză unică luată cu 2 ore înainte de rilpivirină)/ Rilpivirină <sup>1</sup>	Rilpivirină: ASC: ↓ 76% C <sub>min</sub> : neevaluată C <sub>max</sub> : ↓ 85%	
Famotidină (40 mg în doză unică luată la 4 ore după rilpivirină)/ Rilpivirină <sup>1</sup>	Rilpivirină: ASC: ↑ 13% C <sub>min</sub> : neevaluată C <sub>max</sub> : ↑ 21%	
Famotidină/Tenofovir disoproxil	Interacțiunea nu a fost studiată.	

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament. Modificarea procentuală medie a ASC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Recomandări privind administrarea concomitentă cu Eviplera
<b>ANTIACIDE</b>		
Antiacide (de exemplu hidroxid de aluminiu sau de magneziu, carbonat de calciu)	Nu a fost studiată interacțiunea cu niciuna dintre componentele Eviplera.	Administrarea concomitentă de Eviplera și antiacide necesită atenție, deoarece poate determina scăderi semnificative ale concentrațiilor plasmatice de rilpivirină (absorbție redusă, creșterea pH-ului gastric). Antiacidele trebuie administrate cu cel puțin 2 ore înainte de utilizarea Eviplera sau la cel puțin 4 ore după aceasta.
<b>ANALGEZICE DE TIP NARCOTIC</b>		
Metadonă/Emtricitabină	Interacțiunea nu a fost studiată.	Nu este necesară ajustarea dozei la inițierea administrării de metadonă concomitent cu Eviplera. Cu toate acestea, se recomandă monitorizarea clinică, deoarece tratamentul de întreținere cu metadonă poate necesita ajustarea dozei la unii dintre pacienți.
Metadonă (60–100 mg o dată pe zi, doză individualizată)/Rilpivirină	R(-) metadonă: ASC: ↓ 16% C <sub>min</sub> : ↓ 22% C <sub>max</sub> : ↓ 14%  Rilpivirină: ASC: ↔* C <sub>min</sub> : ↔* C <sub>max</sub> : ↔* *pe baza determinărilor anterioare	
Metadonă/Tenofovir disoproxil	Metadonă: ASC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Tenofovir: ASC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔	
<b>ANALGEZICE</b>		
Paracetamol/Emtricitabină	Interacțiunea nu a fost studiată.	Nu este necesară ajustarea dozei.
Paracetamol (500 mg în doză unică)/ Rilpivirină <sup>1</sup>	Paracetamol: ASC: ↔ C <sub>min</sub> : neevaluată C <sub>max</sub> : ↔  Rilpivirină: ASC: ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 26% C <sub>max</sub> : ↔	
Paracetamol/Tenofovir disoproxil	Interacțiunea nu a fost studiată.	

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament. Modificarea procentuală medie a ASC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Recomandări privind administrarea concomitentă cu Eviplera
<b>CONTRACEPTIVE ORALE</b>		
Etinilestradiol/Noretindronă/ Emtricitabină	Interacțiunea nu a fost studiată.	Nu este necesară ajustarea dozei.
Etinilestradiol (0,035 mg o dată pe zi)/Rilpivirină	Etinilestradiol: ASC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 17%	
Noretindronă (1 mg o dată pe zi)/ Rilpivirină	Noretindronă: ASC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Rilpivirină: ASC: ↔* C <sub>min</sub> : ↔* C <sub>max</sub> : ↔* *pe baza determinărilor anterioare	
Etinilestradiol/Noretindronă/ Tenofovir disoproxil	Etinilestradiol: ASC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Tenofovir: ASC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	
Norgestimat/Etinilestradiol/ Tenofovir disoproxil	Norgestimat: ASC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : neevaluată  Etinilestradiol: ASC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	Nu este necesară ajustarea dozei.
<b>ANTIARITMICE</b>		
Digoxină/Emtricitabină	Interacțiunea nu a fost studiată.	Nu este necesară ajustarea dozei.
Digoxină/Rilpivirină	Digoxină: ASC: ↔ C <sub>min</sub> : neevaluată C <sub>max</sub> : ↔	
Digoxină/Tenofovir disoproxil	Interacțiunea nu a fost studiată.	
<b>ANTICOAGULANTE</b>		
Dabigatran etexilat	Nu a fost studiată interacțiunea cu niciuna dintre componentele Eviplera.	Nu se poate exclude un risc de creștere a concentrațiilor plasmatice de dabigatran (inhibarea gp-P la nivel intestinal).  Administrarea concomitentă de Eviplera și dabigatran etexilat trebuie făcută cu precauție.

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament. Modificarea procentuală medie a ASC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Recomandări privind administrarea concomitentă cu Eviplera
<b>IMUNOSUPRESOARE</b>		
Tacrolimus/Tenofovir disoproxil/ Emtricitabină	Tacrolimus: ASC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : neevaluată  Emtricitabină: ASC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : neevaluată  Tenofovir: ASC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : neevaluată	Nu este necesară ajustarea dozei.
<b>ANTIDIABETICE</b>		
Metformină/Emtricitabină	Interacțiunea nu a fost studiată.	Nu este necesară ajustarea dozei.
Metformină (850 mg în doză unică)/Rilpivirină	Metformină: ASC: ↔ C <sub>min</sub> : neevaluată C <sub>max</sub> : ↔	
Metformină/Tenofovir disoproxil	Interacțiunea nu a fost studiată.	
<b>PRODUSE PE BAZĂ DE PLANTE MEDICINALE</b>		
Sunătoare (Hypericum perforatum)	Nu a fost studiată interacțiunea cu niciuna dintre componentele Eviplera.	Eviplera nu trebuie utilizat în asociere cu medicamente care conțin sunătoare, deoarece administrarea concomitentă poate determina scăderi semnificative ale concentrațiilor plasmatice de rilpivirină. Acest lucru poate determina pierderea efectului terapeutic al Eviplera (vezi pct. 4.3).
<b>INHIBITORI DE HMG CO-A REDUCTAZĂ</b>		
Atorvastatină/Emtricitabină	Interacțiunea nu a fost studiată.	Nu este necesară ajustarea dozei.
Atorvastatină (40 mg o dată pe zi)/ Rilpivirină <sup>1</sup>	Atorvastatină: ASC: ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 15% C <sub>max</sub> : ↑ 35%  Rilpivirină: ASC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 9%	
Atorvastatină/Tenofovir disoproxil	Interacțiunea nu a fost studiată.	
<b>INHIBITORI AI FOSFODIESTERAZEI DE TIP 5 (PDE-5)</b>		
Sildenafil/Emtricitabină	Interacțiunea nu a fost studiată.	Nu este necesară ajustarea dozei.
Sildenafil (50 mg în doză unică)/ Rilpivirină <sup>1</sup>	Sildenafil: ASC: ↔ C <sub>min</sub> : neevaluată C <sub>max</sub> : ↔  Rilpivirină: ASC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔	
Vardenafil <sup>2</sup> Tadalafil <sup>2</sup>		
Sildenafil/Tenofovir disoproxil	Interacțiunea nu a fost studiată.	

Neevaluată = nu este cazul

- 1 Acest studiu privind interacțiunile a fost efectuat cu o doză de clorhidrat de rilpivirină mai mare decât cea recomandată, evaluându-se efectul maxim asupra medicamentului administrat concomitent. Recomandările de dozaj sunt valabile pentru doza recomandată de rilpivirină, de 25 mg o dată pe zi.
- 2 Acestea sunt medicamente aparținând aceleiași clase, pentru care se anticipează interacțiuni similare.
- 3 Acest studiu privind interacțiunile a fost efectuat cu o doză de clorhidrat de rilpivirină mai mare decât cea recomandată, evaluându-se efectul maxim asupra medicamentului administrat concomitent.
- 4 Metabolitul predominant prezent în circulație al sofosbuvir.
- 5 Studiu desfășurat cu o doză suplimentară de voxilaprevir 100 mg, pentru a se atinge expunerile la voxilaprevir estimate la pacienții infectați cu virusul hepatitic C (VHC).
- 6 Studiu efectuat cu un comprimat cu doze fixe de emtricitabină/rilpivirină/tenofovir alafenamidă.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Femei aflate la vârsta fertilă/contracepția la bărbați și femei

Administrarea Eviplera trebuie însoțită de utilizarea de măsuri contraceptive eficace.

##### Sarcina

Nu există studii adecvate și bine controlate efectuate cu Eviplera sau cu substanțele active din compoziția sa, la femeile gravide. Conform unui număr moderat de date privind femeile gravide (între 300 și 1000 de rezultate obținute din sarcini) nu s-au evidențiat efecte malformative sau efecte toxice feto/neo-natale asociate cu rilpivirina (vezi pct. 4.4, 5.1 și 5.2). Au fost observate expuneri reduse la rilpivirină în timpul sarcinii; prin urmare, încărcătura virală trebuie monitorizată cu atenție. Conform unui număr mare de date privind femeile gravide (peste 1000 de rezultate obținute din sarcini) nu s-au evidențiat efecte malformative sau efecte toxice feto/neo-natale ale emtricitabinei și tenofovirului disoproxil.

Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice nocive directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3) ale componentelor Eviplera.

Utilizarea Eviplera în timpul sarcinii poate fi luată în considerare, dacă este necesar.

##### Alăptarea

Emtricitabina și tenofovirul disoproxil se elimină în laptele uman. Nu se cunoaște dacă rilpivirina se elimină în laptele uman. Rilpivirina se elimină în lapte la șobolani.

Există informații insuficiente cu privire la efectele Eviplera asupra nou-născuților/sugarilor.

Din cauza potențialului de a dezvolta reacții adverse la nou-născuții alăptați, se recomandă ca femeile să nu alăpteze dacă li se administrează Eviplera.

Pentru a evita transmiterea infecției cu HIV la sugar, se recomandă ca femeile care sunt în evidență cu HIV să nu își alăpteze copiii.

##### Fertilitatea

Nu sunt disponibile date cu privire la efectul Eviplera asupra fertilității la om. Studiile la animale nu au evidențiat efecte nocive ale emtricitabinei, clorhidratului de rilpivirină sau ale tenofovir disoproxilului asupra fertilității.

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Eviplera nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, pacienții trebuie informați că s-a observat apariția fatigabilității, amețelilor și somnolenței în timpul tratamentului cu componentele Eviplera (vezi pct. 4.8). Acest lucru trebuie luat în considerare la evaluarea capacității pacientului de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

## 4.8 Reacții adverse

### Rezumatul profilului de siguranță

Asocierea de emtricitabină, rilpivirină și tenofovir disoproxil a fost studiată prin administrarea în asociere a celor trei medicamente individuale, la pacienți netratați anterior (studiile de fază III C209 și C215). Tratamentul cu comprimatul unic (TCU) Eviplera a fost studiat la pacienți cu supresie virusologică, la care TCU a înlocuit tratamentul anterior cu un IP potențat cu ritonavir (studiul de fază III GS-US-264-0106) sau cu asocierea efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil (studiul de fază IIb GS-US-264-0111). La pacienții netratați anterior, cele mai frecvente reacții adverse raportate, considerate posibil sau probabil asociate tratamentului cu clorhidrat de rilpivirină și emtricitabină/tenofovir disoproxil, au fost: greață (9%), amețeală (8%), vise anormale (8%), cefalee (6%), diaree (5%) și insomnie (5%) (date coroborate din studiile de fază III C209 și C215, vezi pct. 5.1). La pacienții cu supresie virusologică, la care tratamentul anterior a fost înlocuit cu Eviplera, cele mai frecvente reacții adverse raportate, considerate posibil sau probabil asociate tratamentului cu Eviplera, au fost: fatigabilitate (3%), diaree (3%), greață (2%) și insomnie (2%) (pe baza datelor obținute după 48 săptămâni de tratament în studiul de fază II GS-US-264-0106). Profilul de siguranță al emtricitabinei și tenofovir disoproxilului în aceste studii a fost în concordanță cu experiența anterioară cu aceste medicamente, în cazul administrării fiecăruia separat, concomitent cu alte medicamente antiretrovirale.

La pacienții cărora li s-a administrat tenofovir disoproxil, au fost raportate cazuri rare de disfuncție renală, insuficiență renală și evenimente mai puțin frecvente de tubulopatie renală proximală (inclusiv sindrom Fanconi), care determină uneori anomalii osoase (contribuind ocazional la apariția fracturilor). Se recomandă monitorizarea funcției renale la pacienții cărora li se administrează Eviplera (vezi pct. 4.4).

Întreruperea tratamentului cu Eviplera la pacienții infectați concomitent cu HIV și VHB poate fi asociată cu exacerbări acute severe ale hepatitei (vezi pct. 4.4).

### Rezumatul sub formă de tabel al reacțiilor adverse

Reacțiile adverse considerate cel puțin posibil a fi asociate tratamentului cu componentele Eviplera sunt prezentate în Tabelul 2 de mai jos, clasificate în funcție de aparatele, sistemele și organele afectate și în funcție de frecvență, pe baza experienței din studiile clinice și după punerea pe piață. În cadrul fiecărei grupe de frecvență reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Frecvențele sunt definite ca foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ) sau rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ).

**Tabelul 2: Rezumatul sub formă de tabel al reacțiilor adverse la Eviplera, pe baza experienței din studiile clinice și după punerea pe piață, cu Eviplera și cu substanțele active individuale din compoziția acestuia**

Frecvență	Reacția adversă
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>	
Frecvente:	neutropenie <sup>1</sup> , număr scăzut de leucocite <sup>2</sup> , valori scăzute ale hemoglobinei <sup>2</sup> , număr redus de trombocite <sup>2</sup>
Mai puțin frecvente:	anemie <sup>1, 4</sup>
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>	
Frecvente:	reacție alergică <sup>1</sup>
Mai puțin frecvente:	sindrom de reactivare imună

<b>Frecvență</b>	<b>Reacția adversă</b>
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	
Foarte frecvente:	concentrații crescute ale colesterolului total (în condiții de repaus alimentar) <sup>2</sup> , concentrații crescute ale LDL-colesterolului (în condiții de repaus alimentar) <sup>2</sup> , hipofosfatemie <sup>3, 5</sup>
Frecvente:	hiperglicemie <sup>1, 2</sup> , hipertrigliceridemie <sup>1</sup> , apetit alimentar redus <sup>2</sup>
Mai puțin frecvente:	hipokaliemie <sup>3, 5</sup>
Rare:	acidoză lactică <sup>3</sup>
<i>Tulburări psihice</i>	
Foarte frecvente:	insomnie <sup>1, 2</sup>
Frecvente:	depresie <sup>2</sup> , dispoziție depresivă <sup>2</sup> , tulburări de somn <sup>2</sup> , vise anormale <sup>1, 2</sup>
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	
Foarte frecvente:	cefalee <sup>1, 2, 3</sup> , amețeli <sup>1, 2, 3</sup>
Frecvente:	somnolență <sup>2</sup>
<i>Tulburări gastrointestinale</i>	
Foarte frecvente:	concentrații crescute ale amilazei pancreatice <sup>2</sup> , vărsături <sup>1, 2, 3</sup> , diaree <sup>1, 3</sup> , greață <sup>1, 2, 3</sup>
Frecvente:	concentrații crescute ale amilazei, inclusiv ale amilazei pancreatice <sup>1</sup> , concentrații crescute ale lipazei serice <sup>1, 2</sup> , dureri abdominale <sup>1, 2, 3</sup> , disconfort abdominal <sup>2</sup> , distensie abdominală <sup>3</sup> , dispepsie <sup>1</sup> , flatulență <sup>3</sup> , xerostomie <sup>2</sup>
Mai puțin frecvente:	pancreatită <sup>3</sup>
<i>Tulburări hepatobiliare</i>	
Foarte frecvente:	concentrații crescute ale transaminazelor serice (AST și/sau ALT) <sup>1, 2, 3</sup>
Frecvente:	valori crescute ale bilirubinemiei <sup>1, 2</sup>
Rare:	hepatită <sup>3</sup> , steatoză hepatică <sup>3</sup>
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	
Foarte frecvente:	erupție cutanată tranzitorie <sup>1, 2, 3</sup>
Frecvente:	erupții veziculo-buloase <sup>1</sup> , erupții pustuloase <sup>1</sup> , urticarie <sup>1</sup> , modificări de culoare ale tegumentelor (hiperpigmentare) <sup>1, 4</sup> , erupții maculo-papulare <sup>1</sup> , prurit <sup>1</sup>
Rare:	angioedem <sup>1, 3, 6</sup> , reacții cutanate severe cu simptome sistemice <sup>7</sup>
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>	
Foarte frecvente:	concentrații crescute ale creatinkinazei <sup>1</sup>
Frecvente:	densitate minerală osoasă scăzută <sup>3</sup>
Mai puțin frecvente:	rabdomioliză <sup>3, 5</sup> , slăbiciune musculară <sup>3, 5</sup>
Rare:	osteomalacie (manifestată sub formă de durere osoasă și contribuind ocazional la apariția fracturilor) <sup>3, 5, 8</sup> , miopatie <sup>3, 5</sup>
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>	
Mai puțin frecvente:	tubulopatie renală proximală inclusiv sindrom Fanconi <sup>3</sup> , concentrații crescute ale creatininei <sup>3</sup> , proteinurie <sup>3</sup>
Rare:	insuficiență renală (acută și cronică) <sup>3</sup> , necroză tubulară acută <sup>3</sup> , nefrită (inclusiv nefrită interstițială acută) <sup>3, 8</sup> , diabet insipid nefrogen <sup>3</sup>
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	
Foarte frecvente:	astenie <sup>1, 3</sup>
Frecvente:	dureri <sup>1</sup> , fatigabilitate <sup>2</sup>

1 Reacție adversă identificată pentru emtricitabină.

2 Reacție adversă identificată pentru clorhidratul de rilpivirină.

3 Reacție adversă identificată pentru tenofovir disoproxil.

4 Anemia a fost frecventă, iar modificările de culoare ale pielii (hiperpigmentare) au fost foarte frecvente atunci când emtricitabina a fost administrată la pacienți copii și adolescenți (vezi pct. 4.8, *Copii și adolescenți*).

5 Această reacție adversă poate să apară ca o consecință a tubulopatiei renale proximale. Nu se consideră că există o relație cauzală cu tenofovir disoproxil în absența acestei afecțiuni.

6 Aceasta a fost o reacție adversă rară pentru tenofovir disoproxil. A fost identificată, de asemenea, ca reacție adversă pentru emtricitabină în cadrul supravegherii după punerea pe piață, dar nu a fost observată în studiile clinice randomizate, controlate, efectuate cu emtricitabină la adulți sau copii și adolescenți cu HIV. Categoria de frecvență „mai puțin frecvente” a fost estimată prin calcul statistic, pe baza numărului total de pacienți expuși la emtricitabină în aceste studii clinice (n = 1563).

- 7 Această reacție adversă a fost identificată în timpul supravegherii după punerea pe piață pentru Eviplera (combinația cu doze fixe), dar nu a fost observată în studiile clinice randomizate, controlate, efectuate cu Eviplera. Categoriile de frecvență au fost estimate prin calcul statistic, pe baza numărului total de pacienți expuși la Eviplera sau la toate componentele acestuia în studii clinice randomizate, controlate (n = 1261). Vezi pct. 4.8, *Descrierea anumitor reacții adverse*.
- 8 Această reacție adversă a fost raportată în timpul supravegherii după punerea pe piață pentru tenofovir disoproxil, dar nu a fost observată în studiile clinice randomizate, controlate sau în programul de acces prelungit pentru tenofovir disoproxil. Categoriile de frecvență au fost estimate prin calcul statistic, pe baza numărului total de pacienți cărora li s-a administrat tenofovir disoproxil, în studii clinice randomizate, controlate și în programul de acces prelungit (n = 7319).

## Valori anormale ale parametrilor de laborator

### *Lipide*

La 96 săptămâni, în studiile de fază III C209 și C215 combinate, efectuate la pacienți netratați anterior, în grupul tratat cu rilpivirină modificarea medie observată comparativ cu momentul inițial a fost de 5 mg/dl pentru colesterolul total (în condiții de repaus alimentar), 4 mg/dl pentru lipoproteine cu densitate mare (HDL) - colesterol (în condiții de repaus alimentar), 1 mg/dl pentru lipoproteine cu densitate scăzută (LDL) - colesterol (în condiții de repaus alimentar) și -7 mg/dl pentru trigliceride (în condiții de repaus alimentar). La 48 săptămâni, în studiul de fază III GS-US-264-0106, efectuat la pacienți cu supresie virusologică la care tratamentul anterior cu un IP potențat cu ritonavir a fost înlocuit cu Eviplera, modificarea medie observată comparativ cu momentul inițial a fost de -24 mg/dl pentru colesterolul total (în condiții de repaus alimentar), -2 mg/dl pentru HDL-colesterol (în condiții de repaus alimentar), -16 mg/dl pentru LDL-colesterol (în condiții de repaus alimentar) și -64 mg/dl pentru trigliceride (în condiții de repaus alimentar).

## Descrierea anumitor reacții adverse

### *Insuficiență renală*

Deoarece Eviplera poate determina leziuni renale, se recomandă monitorizarea funcției renale (vezi pct. 4.4 și 4.8 „Rezumatul profilului de siguranță”). În general, tubulopatia renală proximală s-a remis sau s-a ameliorat după întreruperea tratamentului cu tenofovir disoproxil. Cu toate acestea, la unii pacienți, scăderea valorilor  $Cl_{Cr}$  nu s-a remis complet, în pofida întreruperii tratamentului cu tenofovir disoproxil. Pacienții cu risc de insuficiență renală (cum sunt pacienții cu factori de risc renal la momentul inițial, boală cu HIV avansată, sau pacienții cărora li se administrează concomitent medicamente nefrotoxice) prezintă un risc crescut de recuperare incompletă a funcției renale, în pofida întreruperii tratamentului cu tenofovir disoproxil (vezi pct. 4.4).

### *Acidoză lactică*

Au fost raportate cazuri de acidoză lactică la administrarea de tenofovir disoproxil individual sau în asocieră cu alte retrovirale. Pacienții cu factori predispozanți, cum ar fi pacienții cu afecțiune hepatică decompensată sau pacienții cărora li se administrează medicamente concomitente cunoscute că induc acidoza lactică, sunt supuși unui risc crescut de acidoză lactică severă în timpul tratamentului cu tenofovir disoproxil, inclusiv cu evoluție letală.

### *Parametri metabolici*

În timpul terapiei antiretrovirale pot avea loc creșteri ale greutății corporale, a concentrațiilor lipidelor plasmatică și a glicemiei (vezi pct. 4.4).

### *Sindromul de reactivare imună*

La pacienții infectați cu HIV, având un deficit imun sever la momentul inițierii TARC, poate să apară o reacție inflamatorie la infecțiile oportuniste asimptomatice sau reziduale. De asemenea, a fost raportată apariția de afecțiuni autoimune (cum ar fi boala Graves și hepatita autoimună); cu toate acestea, timpul raportat față de momentul debutului este mai variabil, iar aceste evenimente pot să apară la mai multe luni de la începerea tratamentului (vezi pct. 4.4).

### *Osteonecroză*

Au fost raportate cazuri de osteonecroză, în special la pacienții cu factori generali de risc cunoscuți, infecție cu HIV în stadiu avansat sau după expunere de lungă durată la TARC. Frecvența acestora este necunoscută (vezi pct. 4.4).



### *Reacții cutanate severe*

După punerea pe piață a medicamentului Eviplera au fost raportate cazuri de reacții cutanate severe, cu simptome sistemice, care au inclus erupții cutanate tranzitorii însoțite de febră, vezicule, conjunctivită, angioedem, valori crescute ale testelor privind funcția hepatică și/sau eozinofilie (vezi pct. 4.4).

### Copii și adolescenți

Datele disponibile privind siguranța la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani sunt insuficiente. Nu se recomandă utilizarea Eviplera la această grupă de pacienți (vezi pct. 4.2).

La administrarea emtricitabinei (una dintre substanțele active din compoziția Eviplera) la pacienți copii și adolescenți, s-au observat mai frecvent următoarele reacții adverse, suplimentar față de reacțiile adverse raportate la adulți: anemia a fost frecventă (9,5%), iar modificările de culoare ale pielii (hiperpigmentare) au fost foarte frecvente (31,8%) la copii și adolescenți (vezi pct. 4.8, Rezumatul sub formă de tabel al reacțiilor adverse).

### Alte grupe speciale de pacienți

#### *Vârstnici*

Eviplera nu a fost studiat la pacienți cu vârsta peste 65 ani. Din cauza probabilității crescute ca funcția renală să fie diminuată la pacienții vârstnici, se impune precauție în cazul administrării Eviplera la pacienții vârstnici (vezi pct. 4.4).

#### *Pacienți cu insuficiență renală*

Deoarece tenofovir disoproxil poate provoca toxicitate renală, se recomandă monitorizarea atentă a funcției renale la orice pacient cu insuficiență renală căruia i se administrează Eviplera (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.2).

#### *Pacienți infectați concomitent cu HIV/VHB sau VHC*

Profilul reacțiilor adverse ale emtricitabinei, clorhidratului de rilpivirină și tenofovir disoproxilului la pacienții infectați concomitent cu HIV/VHB sau HIV/VHC a fost similar celui observat la pacienții infectați numai cu HIV. Cu toate acestea, după cum este de așteptat la această grupă de pacienți, creșterea concentrațiilor AST și ALT s-a produs mai frecvent decât în populația generală infectată cu HIV.

#### *Exacerbări ale hepatitei după întreruperea tratamentului*

La pacienții infectați concomitent cu HIV și VHB au fost observate manifestări clinice și de laborator ale hepatitei, după întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.4).

### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în Anexa V.

## **4.9 Supradozaj**

În cazul unui supradozaj poate fi observat un risc crescut de reacții adverse asociate cu Eviplera și substanțele active individuale din compoziția acestuia.

În caz de supradozaj, pacientul trebuie monitorizat pentru a decela apariția manifestărilor de toxicitate (vezi pct. 4.8) și, dacă este necesar, trebuie aplicat tratamentul standard de susținere a funcțiilor vitale, incluzând observarea stării clinice a pacientului, monitorizarea semnelor vitale și a ECG (intervalul QT).

Nu există niciun antidot specific pentru supradozajul cu Eviplera. Până la 30% din doza de emtricitabină și aproximativ 10% din doza de tenofovir pot fi eliminate prin hemodializă. Nu se cunoaște dacă emtricitabina sau tenofovirul pot fi eliminate prin dializă peritoneală. Deoarece rilpivirina este legată în proporție mare de proteine, este puțin probabil ca dializa să producă o eliminare semnificativă a substanței active. Abordarea terapeutică ulterioară trebuie realizată în concordanță cu situația clinică sau conform recomandării centrului național de toxicologie, dacă este disponibilă.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antivirale pentru uz sistemic; antivirale pentru tratamentul infecțiilor cu HIV, combinații, codul ATC: J05AR08.

#### Mecanism de acțiune și efecte farmacodinamice

Emtricitabina este un analog nucleozidic al citidinei. Tenofovir disoproxil este convertit *in vivo* la tenofovir, un analog nucleozidic monofosfat (nucleotid) al adenzin monofosfatului. Atât emtricitabina cât și tenofovirul au activitate specifică împotriva HIV-1, HIV-2 și VHB.

Rilpivirina este un INNRT pentru HIV-1, derivat din diarilpirimidină. Activitatea rilpivirinei este mediată prin inhibarea non-competitivă a reverstranscriptazei (RT) HIV-1.

Emtricitabina și tenofovirul sunt fosforilate de către enzimele celulare, cu formare de emtricitabină trifosfat și, respectiv tenofovir difosfat. Studiile *in vitro* au evidențiat că atât emtricitabina cât și tenofovirul pot fi fosforilate complet în celule când sunt administrate concomitent. Emtricitabina trifosfat și tenofovirul difosfat inhibă competitiv RT HIV-1, determinând astfel întreruperea lanțului de ADN.

Atât emtricitabina trifosfat cât și tenofovirul difosfat sunt inhibitori slabi ai ADN-polimerazelor la mamifere și nu au existat dovezi care să ateste toxicitatea mitocondrială *in vitro* sau *in vivo*. La om, rilpivirina nu inhibă ADN-polimerazele celulare  $\alpha$  și  $\beta$  și nici ADN-polimeraza mitocondrială  $\gamma$ .

#### Activitate antivirală *in vitro*

Tripla asociere de emtricitabină, rilpivirină și tenofovir a demonstrat o activitate antivirală sinergică în culturi de celule.

Activitatea antivirală a emtricitabinei împotriva tulpinilor de HIV-1 de laborator și izolate în clinică a fost evaluată pe linii de celule limfoblastice, pe linia de celule MAGI-CCR5 și pe celule mononucleare din sângele periferic. Valorile concentrației eficace 50% (CE<sub>50</sub>) pentru emtricitabină au fost cuprinse între 0,0013 și 0,64  $\mu$ M.

În culturi de celule, emtricitabina a prezentat activitate antivirală împotriva subtipurilor A, B, C, D, E, F și G ale HIV-1 (valori ale CE<sub>50</sub> cuprinse între 0,007 și 0,075  $\mu$ M) și a demonstrat activitate specifică împotriva tulpinii HIV-2 (valori ale CE<sub>50</sub> cuprinse între 0,007 și 1,5  $\mu$ M).

În studiile care au investigat efectele asocierii emtricitabinei cu diferiți INRT (abacavir, didanozină, lamivudină, stavudină, tenofovir și zidovudină), INNRT (delavirdină, efavirenz, nevirapină și rilpivirină) și IP (amprenavir, nelfinavir, ritonavir și saquinavir) s-au observat efecte aditive până la sinergice.

Rilpivirina a fost activă împotriva tulpinilor de laborator de HIV-1 de tip sălbatic, cultivate pe o linie de celule T infectate acut, cu o valoare mediană a CE<sub>50</sub> pentru HIV-1/IIIB de 0,73 nM (0,27 ng/ml). Deși rilpivirina a demonstrat o activitate *in vitro* limitată împotriva HIV-2, cu valori ale CE<sub>50</sub> cuprinse

între 2510 și 10830 nM (920 până la 3970 ng/ml), nu se recomandă tratamentul infecției cu HIV-2 cu clorhidrat de rilpivirină în absența datelor clinice.

Rilpivirina a demonstrat, de asemenea, activitate antivirală împotriva unui spectru larg de izolate primare de HIV-1 din grupul M (subtipurile A, B, C, D, F, G, H), cu valori ale  $CE_{50}$  cuprinse între 0,07 și 1,01 nM (0,03 până la 0,37 ng/ml) și izolate primare din grupul O, cu valori ale  $CE_{50}$  cuprinse între 2,88 și 8,45 nM (1,06 până la 3,10 ng/ml).

Activitatea antivirală a tenofovirului împotriva tulpinilor de HIV-1 de laborator și izolate în clinică a fost evaluată pe linii de celule limfoblastice, pe monocite/macrofage primare și pe limfocite din sângele periferic. Valorile  $CE_{50}$  pentru tenofovir au fost cuprinse între 0,04 și 8,5  $\mu$ M.

În culturi de celule, tenofovirul a prezentat activitate antivirală împotriva subtipurilor A, B, C, D, E, F, G și O ale HIV-1 (valori ale  $CE_{50}$  cuprinse între 0,5 și 2,2  $\mu$ M) și a demonstrat activitate specifică împotriva tulpinii HIV-2 (valori ale  $CE_{50}$  cuprinse între 1,6 și 5,5  $\mu$ M).

În studiile care au investigat efectele asocierii tenofovirului cu diferiți INRT (abacavir, didanozină, emtricitabină, lamivudină, stavudină și zidovudină), INNRT (delavirdină, efavirenz, nevirapină și rilpivirină) și IP (amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir și saquinavir) s-au observat efecte aditive până la sinergice.

### Rezistență

Pe baza tuturor datelor *in vitro* și a datelor provenite de la pacienți netratați anterior, prezența la momentul inițierii tratamentului a următoarelor mutații la nivelul RT HIV-1, asociate cu rezistența, poate influența activitatea medicamentului Eviplera: K65R, K70E, K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138Q, E138R, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, M184I, M184V, Y188L, H221Y, F227C, M230I, M230L și combinația L100I și K103N.

Nu poate fi exclusă o influență negativă a altor mutații asociate INNRT decât cele enumerate mai sus (de exemplu mutațiile K103N sau L100I, apărute ca mutații unice), deoarece efectul unor astfel de mutații nu a fost studiat *in vivo* la un număr suficient de pacienți.

Similar altor medicamente antiretrovirale, rezultatele testării rezistenței și/sau datele bibliografice privind rezistența trebuie utilizate pentru a orienta tratamentul cu Eviplera (vezi pct. 4.4).

### *În culturi de celule*

*In vitro* și la unii pacienți infectați cu HIV-1 a fost observată rezistența la emtricitabină sau tenofovir, apărută ca urmare a dezvoltării substituției M184V sau M184I la nivelul RT, în cazul emtricitabinei, sau a substituției K65R, în cazul tenofovirului. În plus, tenofovirul a determinat selecția unei substituții K70E la nivelul RT HIV-1, asociată o scădere de proporții reduse a sensibilității la abacavir, emtricitabină, tenofovir și lamivudină. Nu au fost identificate alte modalități de apariție a rezistenței la emtricitabină sau tenofovir. Virusurile rezistente la emtricitabină, prezentând mutația M184V/I, au demonstrat rezistență încrucișată la lamivudină, dar și-au menținut sensibilitatea la didanozină, stavudină, tenofovir, zalcitabină și zidovudină. Mutația K65R poate fi, de asemenea, selectată de abacavir sau didanozină, și determină o sensibilitate scăzută la aceste medicamente, precum și la lamivudină, emtricitabină și tenofovir. Administrarea de tenofovir disoproxil trebuie evitată la pacienții infectați cu HIV-1 care prezintă mutația K65R. Tulpinile de HIV-1 prezentând mutațiile K65R, M184V și K65R+M184V rămân complet sensibile la rilpivirină.

În culturile de celule infectate cu tulpini HIV-1 de tip sălbatic, de diferite origini și subtipuri, în cursul timpului s-au selectat tulpini rezistente la rilpivirină, precum și tulpini rezistente la INNRT. Cel mai frecvent observate mutații asociate cu rezistența au inclus L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C și M230I.

#### *La pacienții infectați cu HIV-1, netratați anterior*

Pentru analizele privind rezistența a fost utilizată o definiție mai amplă a eșecului virusologic comparativ cu analiza primară de eficacitate. În cadrul analizei combinate cumulative privind rezistența la săptămâna 96, pentru pacienții la care s-a administrat rilpivirină în asociere cu emtricitabină/tenofovir disoproxil, s-a observat un risc mai mare de eșec virusologic pentru pacienții din grupul tratat cu rilpivirină în primele 48 săptămâni ale acestor studii (11,5% în grupul tratat cu rilpivirină și 4,2% în grupul tratat cu efavirenz), iar în cadrul analizei la săptămâna 48 până la săptămâna 96 s-au observat rate scăzute de eșec virusologic, similare între grupurile de tratament (15 pacienți sau 2,7% în grupul tratat cu rilpivirină și 14 pacienți sau 2,6% în grupul tratat cu efavirenz). Dintre aceste eșecuri virusologice, 5/15 (rilpivirină) și 5/14 (efavirenz) au fost pacienți cu o valoare inițială a încărcăturii virale  $\leq 100000$  copii/ml.

La săptămâna 96, în analiza combinată a datelor privind rezistența, obținute din studiile clinice de fază III C209 și C215, 78 dintre pacienții cărora li s-a administrat emtricitabină/tenofovir disoproxil + clorhidrat de rilpivirină au prezentat un eșec virusologic; informații privind rezistența genotipică fiind disponibile la 71 dintre acești pacienți. În această analiză, cele mai frecvente mutații asociate cu rezistența la INNRT apărute la acești pacienți au fost: V90I, K101E, E138K/Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y și F227C. Mutațiile cele mai frecvente au fost aceleași în cadrul analizelor la săptămâna 48 și la săptămâna 96. În cadrul studiilor, prezența mutațiilor V90I și V189I la momentul inițial nu a influențat răspunsul terapeutic. În timpul tratamentului cu rilpivirină cel mai frecvent a apărut substituția E138K, frecvent în asociere cu substituția M184I. La 52% dintre pacienții cu eșec virusologic din grupul tratat cu rilpivirină au apărut mutații asociate INNRT și INRT. Mutațiile asociate cu rezistența la INRT care au apărut la 3 sau mai mulți pacienți au fost: K65R, K70E, M184V/I și K219E în cursul tratamentului.

Până la săptămâna 96 au apărut substituții asociate rezistenței și/sau rezistență fenotipică la rilpivirină la mai puțini pacienți (7/288) din grupul tratat cu rilpivirină cu o valoare inițială a încărcăturii virale  $\leq 100000$  copii/ml decât pacienții cu o valoare inițială a încărcăturii virale  $> 100000$  copii/ml (30/262). Dintre pacienții la care a apărut rezistența la rilpivirină, 4/7 pacienți cu o valoare inițială a încărcăturii virale  $\leq 100000$  copii/ml și 28/30 pacienți cu o valoare inițială a încărcăturii virale  $> 100000$  copii/ml aveau rezistență încrucișată la alți INNRT.

#### *La pacienții infectați cu HIV-1, prezentând supresie virusologică*

##### *Studiul GS-US-264-0106*

Dintre cei 469 pacienți tratați cu Eviplera [317 pacienți al căror tratament anterior a fost înlocuit cu Eviplera la inițierea studiului (grupul tratat cu Eviplera) și 152 pacienți al căror tratament a fost înlocuit în săptămâna 24 (grupul cu înlocuirea tardivă a tratamentului)], au fost analizate probe de la 7 pacienți pentru a detecta apariția rezistenței; date genotipice și fenotipice au fost disponibile la toți pacienții. Până la săptămâna 24, apariția rezistenței genotipice și/sau fenotipice la medicamentele de studiu a fost observată la doi pacienți al căror tratament anterior a fost înlocuit cu Eviplera la inițierea studiului (2 din 317 pacienți, 0,6%) și la un pacient la care tratamentul anterior cu IP potențat cu ritonavir nu a fost înlocuit [grupul la care s-a menținut tratamentul anterior (MTA)] (1 din 159 pacienți, 0,6%). După săptămâna 24, s-a observat apariția rezistenței la tulpinile de HIV-1 provenite de la alți 2 pacienți din grupul tratat cu Eviplera; rezistența a apărut în săptămâna 48 (în total 4 din 469 pacienți, 0,9%). La ceilalți 3 pacienți tratați cu Eviplera nu s-a observat apariția rezistenței.

Cele mai frecvente mutații asociate cu rezistența, apărute la pacienții tratați cu Eviplera, au fost M184V/I și E138K la nivelul RT. Sensibilitatea la tenofovir a fost menținută la toți pacienții. Dintre cei 24 pacienți tratați cu Eviplera și infectați cu HIV-1 prezentând, la inițierea studiului, substituția K103N asociată cu INNRT, la 17 dintre cei 18 pacienți din grupul tratat cu Eviplera și la 5 dintre cei 6 pacienți din grupul MTA a fost menținută supresia virusologică după înlocuirea tratamentului cu Eviplera; supresia virusologică a fost menținută până la 48 săptămâni și, respectiv, 24 săptămâni de tratament. La un pacient prezentând substituția K103N la inițierea studiului a apărut eșecul virusologic, însoțit de apariția rezistenței în săptămâna 48.

##### *Study GS-US-264-0111*

Până la săptămâna 48, nu a observată apariția rezistenței la cei 2 pacienți cu eșec virusologic dintre pacienții al căror tratament anterior cu efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil a fost înlocuit cu Eviplera (0 din 49 pacienți).

### Rezistența încrucișată

Nu a fost observată o rezistență încrucișată semnificativă între tulpinile de HIV-1 rezistente la rilpivirină și rezistența la emtricitabină sau tenofovir și nici între tulpinile rezistente la emtricitabină sau tenofovir și rezistența la rilpivirină.

### *În culturi de celule*

#### *Emtricitabină*

Virusurile cu substituția M184V/I rezistente la emtricitabină au prezentat rezistență încrucișată la lamivudină, însă și-au menținut sensibilitatea la didanozină, stavudină, tenofovir și zidovudină.

Virusurile care prezintă substituții ce determină reducerea sensibilității la stavudină și zidovudină – mutații asociate analogilor timidinici, MAT – (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, K219Q/E) sau reducerea sensibilității la didanozină (L74V) au rămas sensibile la emtricitabină. Tulpinile de HIV-1 prezentând substituția K103N sau alte substituții asociate cu rezistență la rilpivirină și la alți INNRT și-au păstrat sensibilitatea la emtricitabină.

#### *Clorhidrat de rilpivirină*

Rilpivirina a prezentat activitate antivirală împotriva a 64 (96%) din 67 tulpini recombinante de laborator de HIV-1 care au prezent o mutație la nivelul RT asociată cu rezistența, mutație localizată în poziții cunoscute a fi asociate cu rezistența la INNRT, inclusiv mutațiile cel mai frecvent întâlnite, K103N și Y181C. Singurele mutații asociate cu rezistența care au determinat pierderea sensibilității la rilpivirină au fost: K101P și Y181V/I. Substituția K103N exclusivă nu a determinat sensibilitate scăzută la rilpivirină, însă asocierea K103N și L100I a determinat sensibilitate la rilpivirină de 7 ori mai scăzută. Într-un alt studiu, substituția Y188L a determinat o sensibilitate scăzută la rilpivirină, de 9 ori mai scăzută pentru tulpinile izolate în clinică și de 6 ori mai scăzută pentru tulpini având mutații în poziții specifice.

#### *Tenofovir disoproxil*

Substituția K65R și, de asemenea, substituția K70E determină o sensibilitate scăzută la abacavir, didanozină, lamivudină, emtricitabină și tenofovir; sensibilitatea la zidovudină este însă păstrată.

Pacienții cu HIV-1 prezentând trei sau mai multe MAT care au inclus substituția M41L sau L210W la nivelul RT, au prezentat un răspuns redus la tenofovir disoproxil.

Răspunsul virusologic la tenofovir disoproxil nu a fost diminuat la pacienții infectați cu HIV-1 care au prezentat substituția M184V, asociată cu rezistența la abacavir/emtricitabină/lamivudină.

Tulpinile HIV-1 conținând substituții ce determină rezistență la INNRT, cum sunt K103N, Y181C sau substituții ce determină și rezistență la rilpivirină, au fost sensibile la tenofovir.

#### *La pacienții netratați anterior*

Rezultatele privind rezistența, incluzând rezistența încrucișată la alți INNRT, la pacienții tratați cu clorhidrat de rilpivirină în asociere cu emtricitabină/tenofovir disoproxil în studiile de fază III (date combinate pentru C209 și C215), la care s-a manifestat eșecul virusologic sunt prezentate în Tabelul 3 de mai jos.

**Tabelul 3: Rezultatele privind rezistența fenotipică și rezistența încrucișată din studiile C209 și C215 (date combinate) pentru pacienții tratați cu clorhidrat de rilpivirină în asociere cu emtricitabină/tenofovir disoproxil la săptămâna 96 (pe baza analizei privind rezistența)**

	La pacienți cu date fenotipice (n = 66)	La pacienți cu o valoare inițială a încărcăturii virale <sup>1</sup> ≤100000 copii/ml (n = 22)	La pacienți cu o valoare inițială a încărcăturii virale <sup>1</sup> >100000 copii/ml (n = 44)
Rezistență la rilpivirină <sup>2</sup>	31/66	4/22	27/44
Rezistență încrucișată <sup>3</sup> la			
etravirină	28/31	3/4	25/27
efavirenz	27/31	3/4	24/27
nevirapină	13/31	1/4	12/27
Rezistență la emtricitabină/lamivudină (M184I/V)	40/66	9/22	31/44
Rezistență la tenofovir (K65R)	2/66	0/22	2/44

<sup>1</sup> Valoarea inițială a încărcăturii virale.

<sup>2</sup> Rezistență fenotipică la rilpivirină (modificare >3,7 ori comparativ cu grupul de control)

<sup>3</sup> Rezistență fenotipică (Antivirogram).

#### *La pacienții infectați cu HIV-1, prezentând supresie virusologică*

În studiul GS-US-264-0106, la 4 dintre cei 469 pacienți al căror tratament anterior cu inhibitor de protează (IP) potențat -ritonavir a fost înlocuit cu Eviplera au apărut, până în săptămâna 48, tulpini HIV-1 cu sensibilitate scăzută la cel puțin una dintre componentele Eviplera. S-a observat apariția *de novo* a rezistenței la emtricitabină/lamivudină în 4 cazuri, la rilpivirină în 2 cazuri, urmate de apariția rezistenței încrucișate la efavirenz (2/2), nevirapină (2/2) și etravirină (1/2).

#### Efecte asupra electrocardiografei

Efectul clorhidratului de rilpivirină administrat în doza recomandată de 25 mg o dată pe zi asupra intervalului QTcF a fost evaluat într-un studiu randomizat, încrucișat, controlat cu placebo și comparator activ (moxifloxacină 400 mg o dată pe zi), la 60 adulți sănătoși la care s-au efectuat 13 determinări în interval de 24 ore, la starea de echilibru. Administrarea dozei recomandate de clorhidrat de rilpivirină, de 25 mg o dată pe zi, nu este asociată cu efecte clinic relevante asupra intervalului QTc.

În cazul administrării de doze mult mai mari decât cele terapeutice, de 75 mg o dată pe zi și 300 mg o dată pe zi de clorhidrat de rilpivirină la adulți sănătoși, diferențele maxime ajustate în funcție de durata medie (limita superioară a intervalului de încredere 95%) ale intervalului QTcF față de grupul placebo au fost de 10,7 (15,3) și, respectiv 23,3 (28,4) ms, la intervale de timp similare, după corecția față de valorile inițiale. La starea de echilibru, administrarea de clorhidrat de rilpivirină în doze de 75 mg o dată pe zi și 300 mg o dată pe zi a determinat o valoare medie a  $C_{max}$  de aproximativ 2,6 ori și, respectiv 6,7 ori mai mare decât valoarea medie a  $C_{max}$  observată în cazul administrării dozei recomandate de 25 mg o dată pe zi.

#### Experiență clinică

##### *Pacienți infectați cu HIV-1, netratați anterior*

Eficacitatea Eviplera se bazează pe analiza datelor la săptămâna 96, provenite din două studii (C209 și C215) randomizate, de tip dublu-orb, controlate. Au fost incluși în studiu pacienți infectați cu HIV-1 netratați anterior cu medicamente antiretrovirale (n = 1368), care au prezentat o valoare plasmatică a ARN-ului HIV-1  $\geq 5000$  copii/ml și la care a fost evaluată sensibilitatea la IN(t)RT și absența unor mutații specifice asociate cu rezistență la INNRT. Studiile au un design identic, cu excepția tratamentului de fond (TF). Pacienții au fost repartizați randomizat în raport de 1:1 pentru a li se administra clorhidrat de rilpivirină 25 mg (n = 686) o dată pe zi sau efavirenz 600 mg (n = 682) o dată pe zi, în asociere cu TF. În studiul C209 (n = 690), TF a constatat din emtricitabină/tenofovir disoproxil. În studiul C215 (n = 678), TF a constatat din 2 IN(t)RT aleși de către investigator:

emtricitabină/tenofovir disoproxil (60%, n = 406) sau lamivudină/zidovudină (30%, n = 204) sau abacavir plus lamivudină (10%, n = 68).

În analiza combinată a datelor obținute în studiile C209 și C215 la pacienții cărora li s-a administrat un tratament de fond constând din emtricitabină/tenofovir disoproxil, datele demografice și alte caracteristici evaluate la inițierea studiilor au fost similare în grupurile de pacienți cărora li s-a administrat rilpivirină sau efavirenz. Tabelul 4 prezintă datele demografice selectate și caracteristicile inițiale ale bolii. Valorile mediane ale ARN HIV-1 plasmatic au fost de 5,0 și 5,0 log<sub>10</sub> copii/ml, iar valorile mediane al numărului de celule CD4<sup>+</sup> au fost de 247 x 10<sup>6</sup> celule/l și 261 x 10<sup>6</sup> celule/l pentru pacienții repartizați randomizat în grupul tratat cu rilpivirină și, respectiv cel tratat cu efavirenz.

**Tabelul 4: Date demografice și caracteristici evaluate la inițierea studiilor C209 și C215 pentru pacienții adulți infectați cu HIV-1, netratați anterior cu medicamente antiretrovirale (date coroborate pentru pacienții cărora li s-a administrat clorhidrat de rilpivirină sau efavirenz în asociere cu emtricitabină/tenofovir disoproxil) la săptămâna 96**

	<b>Rilpivirină + emtricitabină/tenofovir disoproxil n = 550</b>	<b>Efavirenz + emtricitabină/tenofovir disoproxil n = 546</b>
<b>Date demografice</b>		
Vîrsta mediană (interval), ani	36,0 (18–78)	36,0 (19–69)
Sex		
Bărbați	78%	79%
Femei	22%	21%
Origine etnică		
Caucasiană	64%	61%
Rasă neagră/afro-americană	25%	23%
Asiatică	10%	13%
Altele	1%	1%
Reglementările locale nu permit identificarea acestora	1%	1%
<b>Caracteristici inițiale ale bolii</b>		
Valoarea mediană inițială a ARN HIV-1 plasmatic (interval), log <sub>10</sub> copii/ml	5,0 (2–7)	5,0 (3–7)
Valoarea mediană a numărului inițial de celule CD4 <sup>+</sup> (interval), x 10 <sup>6</sup> celule/l	247 (1–888)	261 (1–857)
Procent de pacienți cu infecție concomitentă cu VHB/VHC	7,7%	8,1%

Tabelul 5 prezintă o analiză a răspunsului virologic (<50 copii ARN HIV-1/ml) atât la săptămâna 48, cât și la săptămâna 96 și a eșecului virologic în funcție de încărcătura virală inițială la un subgrup de pacienți (date coroborate provenite de la pacienții cărora li s-a administrat emtricitabină/tenofovir disoproxil ca tratament de fond în cele două studii clinice de fază III, C209 și C215). Rata de răspuns (încărcătură virală nedetectabilă confirmată <50 copii ARN HIV-1/ml) la săptămâna 96 a fost comparabilă între grupul tratat cu rilpivirină și grupul tratat cu efavirenz. Incidența eșecului virologic a fost mai crescută în grupul tratat cu rilpivirină decât în grupul tratat cu efavirenz la săptămâna 96; totuși, majoritatea eșecurilor virologice au apărut în primele 48 săptămâni de tratament. Frecvența întreruperii tratamentului datorită evenimentelor adverse a fost mai crescută în grupul tratat cu efavirenz la săptămâna 96 comparativ cu grupul tratat cu rilpivirină.

**Tabelul 5: Rezultate privind răspunsurile virusologice ale tratamentului randomizat din studiile C209 și C215 (date coroborate provenite de la pacienții cărora li s-a administrat clorhidrat de rilpivirină sau efavirenz în asociere cu emtricitabină/tenofovir disoproxil) la săptămâna 48 (primare) și la săptămâna 96**

	<b>Rilpivirină + emtricitabină/ tenofovir disoproxil n = 550</b>	<b>Efavirenz + emtricitabină/ tenofovir disoproxil n = 546</b>	<b>Rilpivirină + emtricitabină/ tenofovir disoproxil n = 550</b>	<b>Efavirenz + emtricitabină/ tenofovir disoproxil n = 546</b>
	<b>Săptămâna 48</b>		<b>Săptămâna 96</b>	
<b>Răspuns global</b> (ARN HIV-1 <50 copii/ml (TPLDRV <sup>a</sup> )) <sup>b</sup>	83,5% (459/550) (80,4; 86,6)	82,4% (450/546) (79,2; 85,6)	76,9% (423/550)	77,3% (422/546)
<b>În funcție de încărcătura virală inițială (copii/ml)</b>				
≤100000	<b>89,6% (258/288)</b> <b>(86,1; 93,1)</b>	<b>84,8% (217/256)</b> <b>(80,4; 89,2)</b>	<b>83,7% (241/288)</b>	<b>80,8% (206/255)</b>
>100000	76,7% (201/262) (71,6; 81,8)	80,3% (233/290) (75,8; 84,9)	69,5% (182/262)	74,2% (216/291)
<b>În funcție de numărul inițial de celule CD4+ (x 10<sup>6</sup> celule/l)</b>				
<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)
<b>Absența răspunsului</b>				
Eșecul virusologic (toți pacienții)	9,5% (52/550)	4,2% (23/546)	11,5% (63/550) <sup>c</sup>	5,1% (28/546) <sup>d</sup>
<b>În funcție de încărcătura virală inițială (copii/ml)</b>				
≤100000	<b>4,2% (12/288)</b>	<b>2,3% (6/256)</b>	<b>5,9% (17/288)</b>	<b>2,4% (6/255)</b>
>100000	15,3% (40/262)	5,9% (17/290)	17,6% (46/262)	7,6% (22/291)
Deces	0	0,2% (1/546)	0	0,7% (4/546)
Întrerupere din cauza evenimentelor adverse (EA)	2,2% (12/550)	7,1% (39/546)	3,6% (20/550)	8,1% (44/546)
Întrerupere fără legătură cu evenimente adverse <sup>e</sup>	4,9% (27/550)	6,0% (33/546)	8% (44/550)	8,8% (48/546)

n = număr total de pacienți per grup de tratament.

a ITT TPLDRV = Timpul până la dispariția răspunsului virusologic la populația în intenție de tratament.

b Diferența între rata de răspuns este de 1% (interval de încredere 95%, -3% până la 6%), utilizând o aproximare obișnuită.

c Au existat 17 noi eșecuri virusologice între analiza primară la săptămâna 48 și săptămâna 96 (6 pacienți cu o valoare inițială a încărcăturii virale ≤100000 copii/ml și 11 pacienți cu o valoare inițială a încărcăturii virale >100000 copii/ml). Au existat, de asemenea, reclasificări în cadrul analizei primare la săptămâna 48, cea mai frecventă fiind reclasificarea de la eșec virusologic până la întreruperea tratamentului din cauze non-EA.

d Au existat 10 noi eșecuri virusologice între analiza primară la săptămâna 48 și săptămâna 96 (3 pacienți cu o valoare inițială a încărcăturii virale ≤100000 copii/ml și 7 pacienți cu o valoare inițială a încărcăturii virale >100000 copii/ml). Au existat, de asemenea, reclasificări în cadrul analizei primare la săptămâna 48, cea mai frecventă fiind reclasificarea de la eșec virusologic până la întreruperea tratamentului din cauze non-EA.

e De exemplu pacienți pierduți din urmărire, non-compliantă, retragerea consimțământului.

S-a demonstrat că tratamentul cu emtricitabină/tenofovir disoproxil + clorhidrat de rilpivirină a fost non-inferior în ceea ce privește atingerea unui nivel al ARN HIV-1 <50 copii/ml comparativ cu tratamentul cu emtricitabină/tenofovir disoproxil + efavirenz.



La săptămâna 96, la pacienții la care s-a administrat un tratament de fond cu emtricitabină/tenofovir disoproxil, valoarea medie a modificărilor numărului de celule CD4+ față de momentul inițial a fost de  $+226 \times 10^6$  celule/l și  $+222 \times 10^6$  celule/l pentru grupul tratat cu rilpivirină și, respectiv cu efavirenz.

Nu au apărut noi tipare de rezistență încrucișată la săptămâna 96 comparativ cu săptămâna 48. Rezultatele privind rezistența pentru pacienții cu eșec virusologic și rezistență fenotipică definite în protocol la săptămâna 96 sunt prezentate în Tabelul 6:

**Table 6: Rezultatele privind rezistența fenotipică provenite din studiile C209 și C215 (date coroborate provenite de la pacienții cărora li s-a administrat clorhidrat de rilpivirină sau efavirenz în asociere cu emtricitabină/tenofovir disoproxil) la săptămâna 96 (pe baza analizei privind rezistența)**

	<b>Rilpivirină + Emtricitabină/tenofovir disoproxil n = 550</b>	<b>Efavirenz + Emtricitabină/tenofovir disoproxil n = 546</b>
Rezistență la emtricitabină/lamivudină	7,3 % (40/550)	0,9 % (5/546)
Rezistență la rilpivirină	5,6 % (31/550)	0
Rezistență la efavirenz	5,1 % (28/550)	2,2 % (12/546)

La acei pacienți cu eșec terapeutic la tratamentul cu Eviplera la care a apărut rezistență la Eviplera, s-a observat, în general, rezistență încrucișată la alte INNRT aprobate (etravirină, efavirenz, nevirapină).

*Pacienți infectați cu HIV-1, prezentând supresie virusologică*  
*Studiul GS-US-264-0106*

Eficacitatea și siguranța înlocuirii tratamentului anterior cu un IP potențat cu ritonavir în asociere cu doi INRT cu Eviplera TCU au fost evaluate într-un studiu randomizat, în regim deschis, efectuat la pacienți adulți infectați cu HIV-1, prezentând supresie virusologică. Pacienții au trebuit să îndeplinească următoarele condiții: să fie la primul sau la al doilea tratament antiretroviral, fără antecedente de eșec virusologic; să nu prezinte rezistență sau antecedente de rezistență la oricare dintre cele trei componente ale Eviplera; să prezinte o supresie virusologică stabilă (valoarea ARN HIV-1  $<50$  copii/ml) timp de cel puțin 6 luni înaintea evaluării pentru includerea în studiu. Pacienții au fost randomizați în raport de 2:1 pentru a fi alocați grupului la care tratamentul anterior a fost înlocuit cu Eviplera la inițierea studiului (grupul tratat cu Eviplera, n = 317) sau grupului la care s-a menținut tratamentul antiretroviral anterior timp de 24 săptămâni (grupul MTA, n = 159), urmat de înlocuirea tratamentului cu Eviplera pentru următoarele 24 săptămâni (grupul cu înlocuirea tardivă a tratamentului, n = 152). Vârsta medie a pacienților a fost de 42 ani (interval 19–73), 88% au fost bărbați, 77% au fost de origine caucaziană, 17% de rasă neagră și 17% au fost hispanici/latino. Valoarea medie a numărului de celule CD4+ la inițierea studiului a fost de  $584 \times 10^6$  celule/l (interval 42–1484). Randomizarea a fost stratificată în funcție de utilizarea de tenofovir disoproxil și/sau lopinavir/ritonavir în tratamentul anterior inițierii studiului.

Rezultatele tratamentului până la 24 săptămâni sunt prezentate în Tabelul 7.

**Tabelul 7: Rezultatele tratamentului randomizat în studiul GS-US-264-0106 la săptămâna 24<sup>a</sup>**

	<b>Grupul tratat cu Eviplera n = 317</b>	<b>Grupul la care s-a menținut tratamentul anterior (MTA) n = 159</b>
<b>Succes virusologic după 24 săptămâni de tratament<sup>b</sup></b> ARN HIV-1 $<50$ copii/ml	94% (297/317)	90% (143/159)
<b>Eșec virusologic<sup>c</sup></b>	1% (3/317)	5% (8/159)

	Grupul tratat cu Eviplera n = 317	Grupul la care s-a menținut tratamentul anterior (MTA) n = 159
<b>Fără date virusologice la intervalul de evaluare pentru săptămâna 24</b>		
Întreruperea medicamentului de studiu din cauza EA sau decesului <sup>d</sup>	2% (6/317)	0%
Întreruperea medicamentului de studiu din alte motive și ultima valoare disponibilă a ARN HIV-1 <50 copii/ml <sup>e</sup>	3% (11/317)	3% (5/159)
Absența datelor în intervalul de evaluare, însă continuând tratamentul cu medicamentul de studiu	0%	2% (3/159)
Valoarea mediană a creșterii numărului de celule CD4+ comparativ cu inițierea studiului (x 10 <sup>6</sup> celule/l)	+10	+22

a Intervalul de evaluare pentru săptămâna 24 a fost cuprins între ziua 127 și ziua 210 (inclusiv).

b Analiza instantanee.

c Include pacienții care au avut o valoare a ARN HIV-1  $\geq 50$  copii/ml în intervalul de evaluare pentru săptămâna 24, pacienții care au întrerupt mai devreme din cauza absenței sau pierderii eficacității, pacienții care au întrerupt din alte motive decât un eveniment advers (EA) sau deces, iar la momentul întreruperii au avut o încărcătură virală  $\geq 50$  copii/ml.

d Include pacienții care au întrerupt din cauza unui EA sau decesului în orice moment, din ziua 1 a studiului până la intervalul de evaluare pentru săptămâna 24, dacă acest lucru a condus la absența datelor virusologice cu privire la tratament în timpul intervalului de evaluare specificat.

e Include pacienții care au întrerupt din alte motive decât un EA, deces sau absența sau pierderea eficacității, de exemplu retragerea consimțământului, pierduți din urmărire etc.

Înlocuirea tratamentului anterior cu Eviplera nu a fost inferioară din punct de vedere al menținerii valorii ARN HIV-1 <50 copii/ml, comparativ cu pacienții la care s-a menținut tratamentul anterior cu un IP potențat cu ritonavir în asociere cu doi INRT [diferența de grupurile de tratament (ÎI 95%): +3,8% (-1,6% până la 9,1%)].

La pacienții din grupul MTA la care s-a menținut tratamentul anterior timp de 24 săptămâni, tratamentul fiind înlocuit ulterior cu Eviplera, 92% (140/152) dintre pacienți au avut o valoare a ARN HIV-1 <50 copii/ml după 24 săptămâni de tratament cu Eviplera, în concordanță cu rezultatele din săptămâna 24 pentru pacienții la care tratamentul anterior a fost înlocuit cu Eviplera la inițierea studiului.

La săptămâna 48, 89% (283/317) dintre pacienții randomizați în grupul la care tratamentul anterior a fost înlocuit cu Eviplera la inițierea studiului (grupul tratat cu Eviplera) au avut o valoare a ARN HIV-1 <50 copii/ml, 3% (8/317) dintre pacienți au prezentat eșec virusologic (valoarea ARN HIV-1  $\geq 50$  copii/ml), iar pentru 8% (26/317) nu au fost disponibile date în intervalul de evaluare pentru săptămâna 48. Dintre cei 26 pacienți la care nu au fost disponibile date în intervalul de evaluare pentru săptămâna 48, 7 pacienți au întrerupt tratamentul din cauza unui eveniment advers (EA) sau a decesului, 16 pacienți au întrerupt tratamentul din alte motive, iar pentru 3 pacienți nu au fost disponibile date, deși acești pacienți au continuat tratamentul cu medicamentul de studiu. Valoarea mediană a modificării numărului de celule CD4+ în săptămâna 48 a fost de +17 x 10<sup>6</sup> celule/l, în analiza care a inclus pacienții aflați în tratament.

7/317 pacienți (2%) din grupul tratat cu Eviplera și 6/152 pacienți (4%) din grupul cu înlocuirea tardivă a tratamentului au întrerupt definitiv tratamentul cu medicamentul de studiu din cauza evenimentelor adverse asociate tratamentului (EAAT). Niciun pacient nu a întrerupt participarea la studiu din cauza unui EAAT în grupul MTA.

#### *Studiul GS-US-264-0111*

Eficacitatea, siguranța și proprietățile farmacocinetice aferente înlocuirii TCU cu efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil cu TCU Eviplera au fost evaluate într-un studiu în regim deschis, efectuat la pacienți adulți infectați cu HIV-1, prezentând supresie virusologică. Pentru a fi incluși în studiu, pacienții trebuie să fi primit ca prim tratament antiretroviral anterior cu efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil, timp de cel puțin trei luni, și să fi dorit înlocuirea

tratamentului din cauza intoleranței la efavirenz. Pacienții trebuie să fi avut supresie virusologică stabilă timp de cel puțin 8 săptămâni înainte de includerea în studiu, să nu prezinte rezistență sau antecedente de rezistență la oricare dintre cele trei componente ale Eviplera și să aibă o valoare a ARN HIV-1 <50 copii/ml la evaluarea pentru includerea în studiu. Înlocuirea tratamentului anterior cu efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil cu Eviplera s-a efectuat direct, fără un interval în care să nu se fi administrat niciun medicament. Supresia virusologică (valoarea ARN HIV-1 <50 copii/ml) la săptămânile 12 și 24 a fost menținută la 100% dintre cei 49 pacienți la care s-a administrat cel puțin o doză de Eviplera. La săptămâna 48, supresia a fost menținută la 94% (46/49) dintre pacienți; 4% (2/49) dintre pacienți au prezentat eșec virusologic (valoarea ARN HIV-1  $\geq$  50 copii/ml). Pentru un pacient (2%) nu au fost disponibile date în intervalul de evaluare pentru săptămâna 48; administrarea medicamentului de studiu a fost întreruptă din cauza unei încălcări a protocolului (din alt motiv decât EA sau deces), iar ultima valoare disponibilă a ARN HIV-1 a fost <50 copii/ml.

### Copii și adolescenți

Agentia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Eviplera la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul infecției cu HIV-1 (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

### Sarcina

Rilpivirina (administrată ca Eviplera la 16 din 19 pacienți și ca tratament de fond la 3 din 19 pacienți) a fost evaluată în cadrul studiului TMC114HIV3015 la femei însărcinate în timpul trimestrelor 2 și 3 și după naștere. Datele farmacocinetice demonstrează că expunerea totală (ASC) la rilpivirină ca parte dintr-un regim antiretroviral a fost cu aproximativ 30% mai redusă în timpul sarcinii comparativ cu cea de după naștere (6–12 săptămâni). Răspunsul virusologic a fost în general menținut pe parcursul studiului: din 12 pacienți care au finalizat studiul, 10 pacienți au fost în supresie la sfârșitul acestuia. La ceilalți 2 pacienți a fost observată o încărcătură virală crescută numai după naștere, iar pentru cel puțin 1 pacient, aceasta se datora unei aderențe suboptimale suspectate. Nu a avut loc nicio transmisie de la mamă la copil pentru toți cei 10 copii născuți de mamele care au finalizat studiul și pentru care statusul HIV era disponibil. Rilpivirina a fost bine tolerată în timpul sarcinii și după naștere. Nu au existat manifestări noi privind siguranța comparativ cu profilul de siguranță cunoscut al rilpivirinei pentru adulții infectați cu HIV-1 (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.2).

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Absorbție

Bioechivalența unui comprimat filmat de Eviplera cu o capsulă de emtricitabină 200 mg, un comprimat filmat de rilpivirină (sub formă de clorhidrat) 25 mg și un comprimat filmat de tenofovir disoproxil 245 mg a fost stabilită după administrarea unei doze unice la subiecți sănătoși, după consumul de alimente. După administrarea orală de Eviplera cu alimente, emtricitabina este absorbită rapid și în proporție mare, concentrațiile plasmatice maxime apărând după 2,5 ore de la administrarea dozei. Concentrațiile plasmatice maxime de tenofovir se observă după 2 ore, iar concentrațiile plasmatice maxime de rilpivirină sunt atinse, în general, după 4–5 ore. După administrarea orală de tenofovir disoproxil la pacienți infectați cu HIV, tenofovir disoproxilul este absorbit rapid și convertit la tenofovir. Biodisponibilitatea absolută a emtricitabinei în cazul administrării de capsule de 200 mg a fost estimată a fi de 93%. Biodisponibilitatea orală a tenofovirului din comprimatele de tenofovir disoproxil administrate în condiții de repaus alimentar a fost de aproximativ 25%. Biodisponibilitatea absolută a rilpivirinei este necunoscută. Administrarea Eviplera la subiecți adulți sănătoși, fie în timpul unei mese ușoare (390 kcal), fie al unei mese standard (540 kcal) a dus la expuneri crescute la rilpivirină și tenofovir comparativ cu perioadele de repaus alimentar. Valorile  $C_{max}$  și ASC pentru rilpivirină au crescut cu 34% și 9% (în cazul mesei ușoare) și respectiv cu 26% și 16% (în cazul mesei standard). Valorile  $C_{max}$  și ASC pentru tenofovir au crescut cu 12% și 28% (în cazul mesei ușoare) și respectiv cu 32% și 38% (în cazul mesei standard). Expunerile la emtricitabină nu au fost influențate de alimente. Eviplera trebuie administrat cu alimente, pentru a se asigura absorbția optimă (vezi pct. 4.2).

## Distribuție

După administrarea intravenoasă, volumul de distribuție al componentelor individuale emtricitabină și tenofovir a fost de aproximativ 1400 ml/kg și, respectiv 800 ml/kg. După administrarea orală a componentelor individuale emtricitabină și tenofovir disoproxil, emtricitabina și tenofovirul sunt distribuite extensiv în organism. La om, legarea *in vitro* a emtricitabinei de proteinele plasmatică a fost <4% și nu a depins de concentrația de emtricitabină pentru concentrații cuprinse între 0,02 și 200 μg/ml. La om, legarea *in vitro* a rilpivirinei de proteinele plasmatică este de aproximativ 99,7%, în principal de albumină. Legarea *in vitro* a tenofovirului de proteinele plasmatică sau serice a fost <0,7% și, respectiv 7,2%, pentru concentrații de tenofovir cuprinse între 0,01 și 25 μg/ml.

## Metabolizare

Metabolizarea emtricitabinei este limitată. Biotransformarea emtricitabinei include oxidarea grupării tiol, cu formarea de 3'-sulfoxid diastereomeri (aproximativ 9% din doză) și conjugarea cu acidul glucuronic, cu formarea de 2'-O-glucuronid (aproximativ 4% din doză). Studiile *in vitro* indică faptul că clorhidratul de rilpivirină este degradat în principal prin metabolizare oxidativă, mediată de sistemul CYP3A. Studiile *in vitro* au stabilit faptul că tenofovir disoproxil și tenofovirul nu reprezintă substraturi pentru izoenzimele citocromului P450. Nici emtricitabina și nici tenofovirul nu au inhibat *in vitro* metabolizarea medicamentelor mediată de principalele izoenzime ale citocromului P450 uman implicate în biotransformarea medicamentelor. De asemenea, emtricitabina nu a inhibat uridin-5'-difosfoglucuronil transferaza, enzima responsabilă de glucuronoconjugare.

## Eliminare

Emtricitabina este eliminată, în principal, renal, întreaga doză administrată regăsindu-se în urină (aproximativ 86%) și materiile fecale (aproximativ 14%). Treisprezece la sută din doza de emtricitabină a fost regăsită în urină sub forma a trei metaboliți. Clearance-ul sistemic al emtricitabinei a fost în medie de 307 ml/min. După administrarea orală, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al emtricitabinei este de aproximativ 10 ore.

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al rilpivirinei este de aproximativ 45 ore. După administrarea orală a unei doze unice de [<sup>14</sup>C]-rilpivirină, în medie 85% și 6,1% din radioactivitate a fost regăsită în materiile fecale și, respectiv în urină. Rilpivirina detectată în materiile fecale în formă nemodificată a reprezentat, în medie, 25% din doza administrată. În urină au fost detectate numai cantități nesemnificative de rilpivirină în formă nemodificată (<1% din doză).

Tenofovirul este eliminat, în principal, renal, atât prin filtrare glomerulară, cât și prin secreție tubulară activă (transportorul uman de anioni organici 1 [TUAO 1]); după administrarea intravenoasă, aproximativ 70–80% din doză este eliminată sub formă nemodificată în urină. Clearance-ul aparent al tenofovirului a fost, în medie, de aproximativ 307 ml/min. Clearance-ul renal a fost estimat la aproximativ 210 ml/min, ceea ce depășește rata de filtrare glomerulară. Aceasta indică faptul că secreția tubulară activă este o parte importantă a eliminării tenofovirului. După administrarea orală de tenofovir, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 12 până la 18 ore.

## Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

### *Vârșnici*

Analiza datelor farmacocinetice provenind de la pacienți infectați cu HIV a arătat că farmacocinetica rilpivirinei nu diferă în intervalul de vârstă evaluat (18 până la 78 ani); numai 2 pacienți au avut vârsta de 65 ani sau mai mult.

### *Sex*

Profilurile farmacocinetice ale emtricitabinei și tenofovirului sunt similare la pacienții de sex masculin și feminin. Farmacocinetica rilpivirinei nu a prezentat diferențe relevante din punct de vedere clinic între bărbați și femei.

### *Origine etnică*

Nu s-au identificat diferențe farmacocinetice dependente de originea etnică, importante din punct de vedere clinic.

### *Copii și adolescenți*

În general, farmacocinetica emtricitabinei la sugari, copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 4 luni și 18 ani) este similară celei observate la adulți. Profilurile farmacocinetice ale rilpivirinei și tenofovir disoproxilului la copii și adolescenți sunt în curs de investigare. Nu se pot face recomandări privind dozele la copii și adolescenți, din cauza datelor insuficiente (vezi pct. 4.2).

### *Insuficiență renală*

Date limitate din studiile clinice susțin administrarea o dată pe zi a Eviplera la pacienții cu insuficiență renală ușoară ( $Cl_{Cr}$  50–80 ml/min). Cu toate acestea, siguranța pe termen lung a componentelor emtricitabină și tenofovir disoproxil ale Eviplera nu a fost evaluată la pacienții cu insuficiență renală ușoară. Ca urmare, la pacienții cu insuficiență renală ușoară, Eviplera trebuie utilizat numai dacă potențialele beneficiile ale tratamentului depășesc riscurile potențiale (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Nu se recomandă administrarea Eviplera la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă ( $Cl_{Cr} < 50$  ml/min). Pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă necesită o ajustare a intervalului dintre dozele de emtricitabină și tenofovir disoproxil, care nu se poate realiza prin administrarea unui comprimat combinat (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Parametrii farmacocinetici au fost determinați în principal după administrarea de doze unice de emtricitabină 200 mg sau tenofovir disoproxil 245 mg la pacienți neinfecțati cu HIV, cu grade variabile de insuficiență renală. Gradul de insuficiență renală a fost definit în funcție de  $Cl_{Cr}$  la momentul inițial (funcție renală normală la un  $Cl_{Cr} > 80$  ml/min; insuficiență renală ușoară la un  $Cl_{Cr} = 50$ –79 ml/min; insuficiență renală moderată la un  $Cl_{Cr} = 30$ –49 ml/min și insuficiență renală severă la un  $Cl_{Cr} = 10$ –29 ml/min).

Valoarea medie a expunerii sistemice (CV%) la emtricitabină a crescut de la 12 (25%)  $\mu\text{g}\cdot\text{oră}/\text{ml}$  la pacienții cu funcție renală normală, la 20 (6%)  $\mu\text{g}\cdot\text{oră}/\text{ml}$ , 25 (23%)  $\mu\text{g}\cdot\text{oră}/\text{ml}$  și 34 (6%)  $\mu\text{g}\cdot\text{oră}/\text{ml}$ , la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată și, respectiv severă.

Valoarea medie a expunerii sistemice (CV%) la tenofovir a crescut de la 2185 (12%)  $\text{ng}\cdot\text{oră}/\text{ml}$  la pacienții cu funcție renală normală, la 3064 (30%)  $\text{ng}\cdot\text{oră}/\text{ml}$ , 6009 (42%)  $\text{ng}\cdot\text{oră}/\text{ml}$  și 15985 (45%)  $\text{ng}\cdot\text{oră}/\text{ml}$ , la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată și, respectiv severă.

La pacienții cu boală renală în stadiu final (BRSF) tratați prin hemodializă, expunerile sistemice între ședințele de dializă au crescut substanțial în interval de 72 ore, la 53  $\mu\text{g}\cdot\text{oră}/\text{ml}$  (19%), în cazul emtricitabinei și în interval de 48 ore, la 42857  $\text{ng}\cdot\text{oră}/\text{ml}$  (29%), în cazul tenofovir.

S-a efectuat un studiu clinic de mici dimensiuni pentru evaluarea siguranței, activității antivirale și a farmacocineticii tenofovir disoproxilului în asociere cu emtricitabină la pacienți cu insuficiență renală infectați cu HIV. La subgrupul de pacienți având  $Cl_{Cr}$  la momentul inițial cuprins între 50 și 60 ml/min, cărora li s-au administrat medicamentele o dată pe zi, s-a observat o creștere de 2–4 ori a expunerii la tenofovir și deteriorarea funcției renale.

Farmacocinetica rilpivirinei nu a fost studiată la pacienții cu insuficiență renală. Eliminarea rilpivirinei pe cale renală este neglijabilă. La pacienții cu insuficiență renală severă sau cu BRSF, concentrațiile plasmatice pot fi crescute din cauza afectării absorbției, distribuției și/sau metabolizării medicamentului, secundare disfuncției renale. Deoarece rilpivirina este legată în proporție mare de proteinele plasmatice, este puțin probabil să fie eliminată în mod semnificativ prin hemodializă sau dializă peritoneală (vezi pct. 4.9).

### *Insuficiență hepatică*

Nu se sugerează nicio ajustare a dozei de Eviplera, însă se recomandă precauție în cazul administrării la pacienți cu insuficiență hepatică moderată. Eviplera nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Clasa C conform clasificării CPT). Ca urmare, administrarea Eviplera nu este recomandată la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Farmacocinetica emtricitabinei nu a fost studiată la pacienți cu grade diferite de insuficiență hepatică.

Clorhidratul de rilpivirină este metabolizat și eliminat, în principal, hepatic. Într-un studiu care a comparat 8 pacienți cu insuficiență hepatică ușoară (Clasa A conform clasificării CPT) cu 8 subiecți corespunzători de control și 8 pacienți cu insuficiență hepatică moderată (Clasa B conform clasificării CPT) cu 8 subiecți corespunzători de control, expunerea la rilpivirină după administrarea de doze repetate a fost cu 47% mai mare la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și cu 5% mai mare la pacienții cu insuficiență hepatică moderată. Rilpivirina nu a fost studiată la pacienți cu insuficiență hepatică severă (Clasa C conform clasificării CPT) (vezi pct. 4.2). Cu toate acestea, nu poate fi exclusă creșterea semnificativă a expunerii la rilpivirină liberă, activă din punct de vedere farmacologic la pacienții cu insuficiență hepatică moderată.

O doză unică de tenofovir disoproxil 245 mg a fost administrată la subiecți fără infecție cu HIV, dar având grade diferite de insuficiență hepatică, definite conform clasificării CPT. Parametrii farmacocinetici ai tenofovir nu au fost substanțial modificați la pacienții cu insuficiență hepatică, ceea ce sugerează că ajustarea dozei nu este necesară la acești pacienți. Valorile medii (CV%) ale  $C_{max}$  și  $ASC_{0-\infty}$  pentru tenofovir au fost 223 (34,8%) ng/ml și 2.050 (50,8%) ng•oră/ml, respectiv la pacienții cu funcție normală, în comparație cu 289 (46,0%) ng/ml și 2.310 (43,5%) ng•oră/ml la pacienții cu insuficiență hepatică moderată, și 305 (24,8%) ng/ml și 2.740 (44,0%) ng•oră/ml la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

### *Pacienți cu infecție concomitentă cu virusul hepatitic B și/sau virusul hepatitic C*

În general, farmacocinetica emtricitabinei la pacienții infectați cu VHB a fost similară celei observate la subiecții sănătoși și la pacienții infectați cu HIV.

Analiza farmacocineticii populaționale a indicat faptul că infecția concomitentă cu virusul hepatitic B și/sau C nu a avut niciun efect relevant din punct de vedere clinic asupra expunerii la rilpivirină.

### *Înlocuirea unui tratament anterior pe bază de efavirenz*

Datele privind eficacitatea din studiul GS-US-264-0111 (vezi pct. 5.1) indică faptul că o expunere redusă la rilpivirină, de scurtă durată, nu influențează eficacitatea antivirală a Eviplera. Din cauza scăderii concentrațiilor plasmatice de efavirenz, efectul de inducere a scăzut, iar concentrațiile de rilpivirină au revenit la valorile normale. În perioada de scădere a concentrațiilor plasmatice de efavirenz și de creștere a celor de rilpivirină după înlocuirea tratamentului, concentrațiile de efavirenz sau rilpivirină nu au scăzut simultan la niciunul dintre pacienți sub nivelurile  $CI_{90}$  pentru aceste medicamente. Nu este necesară ajustarea dozei în urma înlocuirii unui tratament pe bază de efavirenz.

### *În timpul sarcinii și după naștere*

După administrarea de rilpivirină 25 mg o dată pe zi ca parte dintr-un tratament antiretroviral, expunerea totală a rilpivirinei a fost mai redusă în timpul sarcinii (asemănătoare pentru trimestrele 2 și 3), comparativ cu cea de după naștere. Scăderea fracțiunii libere nelegate a expunerii la rilpivirină (adică, cea activă) în timpul sarcinii, comparativ cu cea de după naștere, a fost mai puțin pronunțată decât pentru expunerea totală a rilpivirinei.

La femeile care au primit rilpivirină 25 mg o dată pe zi în timpul celui de-al doilea trimestru al sarcinii, valorile intra-individuale medii pentru valorile totale  $C_{max}$ ,  $ASC_{24h}$  și  $C_{min}$  ale rilpivirinei au fost cu 21%, 29% și, respectiv, 35% mai reduse, comparativ cu cele de după naștere. În timpul celui de-al treilea trimestru al sarcinii, valorile  $C_{max}$ ,  $ASC_{24h}$  și  $C_{min}$  au fost cu 20%, 31% și, respectiv, 42% mai reduse, comparativ cu cele de după naștere.

### 5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice referitoare la emtricitabină nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea și toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

Datele non-clinice referitoare la clorhidratul de rilpivirină nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor farmacologice privind evaluarea siguranței, farmacocineticii medicamentului, genotoxicitatea, carcinogenitatea și toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării. La rozătoare s-a observat toxicitate hepatică asociată cu inducerea activității enzimelor hepatice. La câini s-au observat efecte similare colestazei.

Studiile privind carcinogenitatea efectuate cu rilpivirină la șoareci și șobolani au evidențiat potențial carcinogen pentru aceste specii, însă acest lucru este considerat a nu avea relevanță la om.

Studiile la animale au evidențiat trecerea rilpivirinei în placentă în măsură limitată. Nu se cunoaște dacă are loc transferul placentar al rilpivirinei la femeile gravide. Nu au existat efecte teratogene la utilizarea rilpivirinei la iepuri.

Datele non-clinice referitoare la tenofovir disoproxil nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, genotoxicitatea, carcinogenitatea și toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării. Modificările observate în studiile privind toxicitatea după doze repetate efectuate la șobolani, câini și maimuțe, la nivele de expunere mai mari sau egale cu cele clinice și cu posibilă relevanță pentru utilizarea clinică, au inclus modificări renale și osoase, precum și o scădere a concentrației plasmatice de fosfat. Toxicitatea la nivel osos s-a manifestat sub formă de osteomalacie (la maimuțe) și scăderea DMO (la șobolani și câini).

Studiile privind genotoxicitatea și toxicitatea după doze repetate, cu durata de o lună sau mai puțin, efectuate cu emtricitabină și tenofovir disoproxil administrate în asociere, nu au evidențiat exacerbări ale efectelor toxice, în comparație cu studiile în care componentele au fost administrate separat.

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

#### Nucleu

Croscarmeloză sodică  
Lactoză monohidrat  
Stearat de magneziu  
Celuloză microcristalină  
Polisorbat 20  
Povidonă  
Amidon de porumb pregelatinizat

#### Film

Hipromeloză  
Indigo carmin  
Lactoză monohidrat  
Polietilenglicol  
Oxid roșu de fer  
Galben amurg (E 110)  
Dioxid de titan  
Triacetin

## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani.

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate. A se ține flaconul bine închis.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Flacon din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD) prevăzut cu sistem de închidere din polipropilenă, securizat pentru copii, care conține 30 comprimate filmate și un gel desicant de siliciu.

Sunt disponibile următoarele mărimi de ambalaj: cutii cu 1 flacon a 30 comprimate filmate și cutii cu 90 (3 flacoane a 30) comprimate filmate. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlanda

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 28 noiembrie 2011  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 22 iulie 2016

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.



## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

#### **A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

#### **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

#### **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

- Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

#### **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

- Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR**

**ETICHETA FLACONULUI ȘI CUTIE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Eviplera 200 mg/25 mg/245 mg comprimate filmate  
emtricitabină/rilpivirină/tenofovir disoproxil

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține emtricitabină 200 mg, rilpivirină (sub formă de clorhidrat) 25 mg și tenofovir disoproxil (sub formă de fumarat) 245 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză monohidrat și galben amurg (E 110), vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

30 comprimate filmate  
90 (3 flacoane a 30) comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate. A se ține flaconul bine închis.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/11/737/001 30 comprimate filmate.  
EU/1/11/737/002 90 (3 flacoane a 30) comprimate filmate.

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Eviplera [numai pe ambalajul secundar]

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic. [Numai pe ambalajul secundar]

**18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC {număr}  
SN {număr}  
NN {număr}  
[numai pe ambalajul secundar]

## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru utilizator

### **Eviplera 200 mg/25 mg/245 mg comprimate filmate** emtricitabină/rilpivirină/tenofovir disoproxil

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### **Ce găsiți în acest prospect:**

1. Ce este Eviplera și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Eviplera
3. Cum să luați Eviplera
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Eviplera
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este Eviplera și pentru ce se utilizează**

**Eviplera conține trei substanțe active** care se utilizează pentru tratamentul infecției cu Virusul Imunodeficienței Umane (HIV):

- emtricitabină, un inhibitor nucleozidic de reverstranscriptază (INRT).
- rilpivirină, un inhibitor non-nucleozidic de reverstranscriptază (INNRT).
- tenofovir disoproxil, un inhibitor nucleotidic de reverstranscriptază (INtRT).

Fiecare dintre aceste substanțe active, numite și medicamente antiretrovirale, acționează prin influențarea activității unei enzime (o proteină numită „reverstranscriptază”) care este esențială pentru multiplicarea virusului.

Eviplera reduce cantitatea de HIV din organismul dumneavoastră. Acest lucru vă ajută sistemul imunitar și reduce riscul de apariție a bolilor legate de infecția cu HIV.

**Eviplera este utilizat în tratamentul infecției cu Virusul Imunodeficienței Umane (HIV) la adulți cu vârsta de 18 ani și peste.**

#### **2. Ce trebuie să știți înainte să luați Eviplera**

##### **Nu luați Eviplera**

- **Dacă sunteți alergic** la emtricitabină, rilpivirină, tenofovir disoproxil sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la punctul 6).

**→ Dacă acest lucru este valabil în cazul dumneavoastră, spuneți imediat medicului dumneavoastră.**

- Dacă luați în prezent vreunul dintre următoarele medicamente
  - **carbamazepină, oxcarbazepină, fenobarbital și fenitoină** (medicamente utilizate pentru tratamentul epilepsiei și prevenirea convulsiilor)



- **rifampicină și rifapentină** (utilizate pentru tratamentul unor infecții bacteriene, cum este tuberculoza)
- **omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol și esomeprazol** (inhibitori ai pompei de protoni, medicamente utilizate pentru prevenirea și tratamentul ulcerelor de stomac, a arsurilor în capul pieptului sau a refluxului acid)
- **dexametazonă** (un corticosteroid utilizat pentru tratamentul inflamației și supresia sistemului imunitar), atunci când este administrată oral sau prin injecție (cu excepția tratamentului cu doză unică)
- **produse care conțin sunătoare** (*Hypericum perforatum*) (un remediu pe bază de plante medicinale, utilizat pentru tratamentul depresiei și anxietății)

## Atenționări și precauții

Trebuie să rămâneți în îngrijirea medicului dumneavoastră în timpul tratamentului cu Eviplera.

- Acest medicament nu vindecă infecția cu HIV. În timpul tratamentului cu Eviplera pot să apară în continuare infecții sau alte boli asociate infecției cu HIV.
- **Spuneți medicului dumneavoastră dacă o ați avut o boală de rinichi** sau dacă analizele au indicat că aveți probleme cu rinichii. Eviplera vă poate afecta rinichii. Înainte și în timpul tratamentului, medicul dumneavoastră poate solicita efectuarea unor analize de sânge pentru măsurarea funcției rinichilor. Nu se recomandă utilizarea Eviplera dacă aveți o boală renală moderată până la severă.

Eviplera nu se administrează, de regulă, cu alte medicamente care vă pot afecta rinichii (vezi „*Eviplera împreună cu alte medicamente*”). Dacă acest lucru nu se poate evita, medicul dumneavoastră vă va monitoriza funcția rinichilor o dată pe săptămână.

- Spuneți medicului dumneavoastră dacă suferiți de osteoporoză, aveți un istoric de fracturi osoase sau dacă aveți probleme cu oasele.
- **Discutați cu medicul dumneavoastră dacă ați avut în trecut o boală de ficat, inclusiv hepatită.** Pacienții cu HIV cu boli de ficat (inclusiv cu hepatită B sau C cronică), care sunt tratați cu antiretrovirale, au un risc mai crescut de complicații hepatice severe și care pot pune viața în pericol. Dacă aveți hepatită B, medicul dumneavoastră va lua cu atenție în considerare cea mai bună schemă de tratament pentru dumneavoastră. Două dintre substanțele active din Eviplera (tenofovir disoproxil și emtricitabină) prezintă un anumit nivel de activitate împotriva virusului hepatitei B. Dacă ați avut în trecut o boală de ficat sau infecție cronică cu virusul hepatitic B, este posibil ca medicul dumneavoastră să vă efectueze teste în vederea monitorizării funcției ficatului.

Dacă aveți o infecție cu virusul hepatitic B, problemele cu ficatul se pot agrava după ce încetați să luați Eviplera. Este important să nu încetați să luați Eviplera fără a discuta cu medicul dumneavoastră: vezi punctul 3, „*Nu încetați să luați Eviplera*”.

- Spuneți imediat medicului dumneavoastră și încetați să luați Eviplera dacă vă apare o erupție trecătoare pe piele, însoțită de următoarele simptome: febră, vezicule, înroșirea ochilor și umflarea feței, a gurii sau a corpului. Această reacție adversă poate deveni severă sau vă poate pune viața în pericol.
- **Discutați cu medicul dumneavoastră dacă aveți vârsta peste 65 ani.** Nu au fost studiați suficient de mulți pacienți cu vârsta peste 65 ani. Dacă aveți vârsta peste 65 ani și vi s-a prescris Eviplera, medicul dumneavoastră vă va monitoriza cu atenție.

## În timp ce luați Eviplera

După ce începeți să luați Eviplera, fiți atent la:

- orice semne de inflamație sau infecție
- probleme la nivelul oaselor (care se manifestă ca dureri osoase persistente sau care se agravează și care determină uneori fracturi) pot apărea, de asemenea, ca urmare a leziunilor celulelor de la nivelul unor structuri ale rinichiului numite tubi renali (vezi punctul 4, *Reacții adverse posibile*). Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți dureri osoase sau fracturi.

Tenofovir disoproxil (o componentă a Eviplera) poate cauza, de asemenea, pierdere a masei osoase. În general, efectele pe termen lung ale tenofovir disoproxilului asupra sănătății osoase și a riscului ulterior de apariție a fracturilor la pacienții adulți sunt incerte.

→ **Dacă observați oricare dintre aceste simptome, spuneți imediat medicului dumneavoastră.**

## Copii și adolescenți

**Nu administrați acest medicament copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani.**

## Eviplera împreună cu alte medicamente

**Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.** Acestea includ medicamente și medicamente pe bază de plante medicinale eliberate fără prescripție medicală.

**Spuneți medicului dumneavoastră** dacă luați vreunul din următoarele medicamente:

- **Orice** alt medicament care conține:
  - emtricitabină
  - rilpivirină
  - tenofovir disoproxil
  - tenofovir alafenamidă
  - orice alte medicamente antivirale care conțin lamivudină sau adefovir dipivoxil.

Eviplera poate interacționa cu alte medicamente. Ca urmare, pot fi afectate concentrațiile din sânge ale Eviplera sau ale altor medicamente. Acest lucru poate împiedica medicamentele administrate să acționeze corespunzător sau vă poate agrava reacțiile adverse. În unele cazuri, medicul dumneavoastră poate considera necesară ajustarea dozei sau monitorizarea concentrațiilor de medicamente din sânge.

- Medicamente care vă pot afecta rinichii, cum sunt:
  - aminoglicozide (cum sunt streptomicina, neomicina și gentamicina), vancomicina (pentru tratamentul infecțiilor bacteriene)
  - foscarnet, ganciclovir, cidofovir (pentru tratamentul infecțiilor virale)
  - amfotericină B, pentamidină (pentru tratamentul infecțiilor fungice)
  - interleukina-2, numită și aldesleukină (pentru tratamentul cancerului)
  - medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS, pentru ameliorarea durerilor osoase sau musculare)
- **Medicamente care conțin didanozină (pentru tratamentul infecției cu HIV):** Administrarea Eviplera în asocieră cu alte medicamente antivirale care conțin didanozină poate determina creșterea concentrației de didanozină din sânge și scăderea numărului de celule CD4+. În cazul administrării concomitente de medicamente care conțin tenofovir disoproxil și didanozină, a fost observată, rar, apariția inflamației pancreasului și a acidozei lactice (exces de acid lactic în sânge), care au determinat uneori deces. Medicul dumneavoastră va evalua cu atenție

necesitatea de a utiliza alte medicamente pentru tratamentul infecției cu HIV (vezi „*Alte medicamente utilizate pentru tratamentul infecției cu HIV*”).

- **Alte medicamente utilizate pentru tratamentul infecției cu HIV:** Inhibitori non-nucleozidici de reverstranscriptază (INNRT). Eviplera conține un INNRT (rilpivirină) și, de aceea, nu trebuie administrat împreună cu alte medicamente de acest tip. Medicul curant va discuta cu dumneavoastră despre necesitatea utilizării unui alt medicament.
- **Rifabutină**, un medicament utilizat pentru tratamentul unor infecții bacteriene. Acest medicament poate scădea concentrația de rilpivirină (o componentă a Eviplera) din sânge. Medicul dumneavoastră poate considera necesară administrarea unei doze suplimentare de rilpivirină pentru tratarea infecției cu HIV (vezi pct. 3 *Cum să luați Eviplera*).
- Antibiotice utilizate pentru tratamentul infecțiilor bacteriene, incluzând tuberculoza:
  - claritromicină
  - eritromicinăAceste medicamente pot crește concentrația de rilpivirină (o componentă a Eviplera) din sânge. Medicul dumneavoastră poate considera necesar să modifice doza de antibiotic sau să vă prescrie un alt antibiotic.
- Medicamente utilizate în tratamentul ulcerului de stomac, a arsurilor în capul pieptului sau a refluxului acid, cum sunt:
  - antiacidele (hidroxid de aluminiu/magneziu sau carbonat de calciu)
  - antagoniștii receptorilor H<sub>2</sub> (famotidină, cimetidină, nizatidină sau ranitidină)Aceste medicamente pot scădea concentrația de rilpivirină (o componentă a Eviplera) din sânge. Dacă luați vreunul dintre aceste medicamente, medicul dumneavoastră vă va prescrie un alt medicament pentru tratamentul ulcerului de stomac, arsurilor în capul pieptului sau refluxului acid sau vă va recomanda cum și când să luați acel medicament.
- **Dacă luați un antiacid** (cum sunt medicamentele care conțin magneziu sau potasiu), luați-l cu cel puțin 2 ore înainte sau la cel puțin 4 ore după administrarea Eviplera (vezi pct. 3 *Cum să luați Eviplera*).
- **Dacă luați un antagonist al receptorilor H<sub>2</sub>** (utilizat și pentru tratarea acidității din stomac sau a bolii de reflux acid), luați-l cu cel puțin 12 ore înainte sau la cel puțin 4 ore după administrarea Eviplera. Dacă luați Eviplera, antagoniștii receptorilor H<sub>2</sub> pot fi administrați numai o dată pe zi. Schema de tratament pentru antagoniștii receptorilor H<sub>2</sub> nu trebuie să includă două administrări pe zi. Discutați cu medicul dumneavoastră despre o altă schemă de tratament posibilă (vezi pct. 3 „*Cum să luați Eviplera*”).
- **Metadonă**, un medicament utilizat pentru tratamentul dependenței de opioide, deoarece medicul dumneavoastră poate considera necesară modificarea dozei de metadonă.
- **Dabigatran etexilat**, un medicament utilizat pentru tratamentul unor afecțiuni ale inimii, deoarece poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să monitorizeze concentrațiile din sânge ale acestui medicament.

→ **Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați vreunul dintre aceste medicamente.** Nu întrerupeți tratamentul fără a discuta cu medicul dumneavoastră.

## Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament

- Utilizați o metodă contraceptivă eficientă în timpul tratamentului cu Eviplera.
- **Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă rămâneți gravidă sau dacă plănuți să rămâneți gravidă.** Gravidele trebuie să discute cu medicul despre administrarea Eviplera. Medicul dumneavoastră vă va explica beneficiile și riscurile potențiale pentru dumneavoastră și copilul dumneavoastră, în cazul administrării Eviplera.
- **Dacă ați luat Eviplera** în timpul sarcinii, medicul dumneavoastră vă poate solicita efectuarea periodică de analize de sânge și alte teste diagnostice pentru monitorizarea dezvoltării copilului dumneavoastră. La copiii ai căror mame au luat INRT în timpul sarcinii, beneficiul protecției împotriva HIV a fost mai mare decât riscul de a prezenta reacții adverse.

**Nu alăptați în timpul tratamentului cu Eviplera.** Substanțele active din acest medicament trec în laptele matern.

Alăptarea nu este recomandată la femeile care sunt în evidență cu HIV deoarece infecția cu HIV se poate transmite la sugar prin laptele matern.

Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, trebuie să **discutați cu medicul dumneavoastră cât mai curând posibil.**

## Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje dacă simțiți oboseală, somnolență sau amețeală după ce luați medicamentul.

## Eviplera conține lactoză, lac de aluminiu galben amurg (E 110) și sodiu

- Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.
- **Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți alergii la lac de aluminiu galben amurg (E 110).** Eviplera conține lac de aluminiu galben amurg, numit și „E 110”, care poate determina reacții alergice.
- Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol (23 mg) de sodiu per comprimat, ceea ce înseamnă că practic „nu conține sodiu”.

## 3. Cum să luați Eviplera

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

**Doza uzuală este de un comprimat luat în fiecare zi pe cale orală. Comprimatul trebuie luat împreună cu alimente.** Acest lucru este important pentru atingerea concentrațiilor necesare de substanță activă în organism. Consumarea unei băuturi nutritive nu înlocuiește alimentele.

Înghițiți comprimatul întreg, cu apă.

**Nu mestecați, zdrobiți sau rupeți comprimatul** – acest lucru poate afecta modul în care medicamentul este eliberat în organism.

Dacă medicul dumneavoastră decide să întrerupă administrarea uneia dintre componentele din Eviplera sau să modifice doza de Eviplera, este posibil să vi se administreze emtricitabină, rilpivirină

și/sau tenofovir disoproxil separat sau împreună cu alte medicamente pentru tratamentul infecției cu HIV.

**Dacă luați un antiacid**, cum sunt medicamentele care conțin magneziu sau potasiu. Luați-l cu cel puțin 2 ore înainte sau la cel puțin 4 ore după administrarea Eviplera.

**Dacă luați un antagonist al receptorilor H<sub>2</sub>**, cum este famotidina, cimetidina, nizatidina sau ranitidina. Luați-l cu cel puțin 12 ore înainte sau la cel puțin 4 ore după administrarea Eviplera. Dacă luați Eviplera, antagoniștii receptorilor H<sub>2</sub> pot fi administrați numai o dată pe zi. Antagoniștii receptorilor H<sub>2</sub> nu trebuie administrați de două ori pe zi. Discutați cu medicul dumneavoastră despre utilizarea unei scheme alternative de administrare.

**Dacă luați rifabutină.** Medicul dumneavoastră poate considera necesară administrarea unei doze suplimentare de rilpivirină. Luați comprimatul de rilpivirină în același timp cu Eviplera. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

### **Dacă luați mai mult Eviplera decât trebuie**

Dacă luați din greșeală mai mult decât doza recomandată de Eviplera, puteți prezenta un risc crescut de apariție a reacțiilor adverse asociate cu acest medicament (vezi punctul 4 „*Reacții adverse posibile*”).

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau celei mai apropiate unități de primiri urgențe a unui spital pentru recomandări. Păstrați la îndemână flaconul cu comprimate pentru a descrie cu ușurință ce medicament ați luat.

### **Dacă uitați să luați Eviplera**

Este important să nu uitați să luați nicio doză de Eviplera.

Dacă totuși uitați să luați o doză:

- **Dacă realizați acest lucru în decurs de mai puțin de 12 ore** de la momentul la care trebuia să luați în mod obișnuit Eviplera, trebuie să luați comprimatul cât mai curând posibil. Luați întotdeauna comprimatul împreună cu alimente. Apoi luați următoarea doză ca de obicei.
- **Dacă realizați acest lucru după mai mult de 12 ore** de la momentul la care ați fi luat în mod obișnuit Eviplera, nu mai luați doza pe care ați uitat-o. Așteptați și luați doza următoare, împreună cu alimente, la ora obișnuită.

**Dacă prezentați vărsături la mai puțin de 4 ore după ce ați luat Eviplera**, luați un alt comprimat, împreună cu alimente. **Dacă prezentați vărsături la mai mult de 4 ore după ce ați luat Eviplera**, nu mai este necesar să luați un alt comprimat până la următoarea doză obișnuită.

### **Nu încetați să luați Eviplera**

**Nu încetați să luați Eviplera fără a discuta cu medicul dumneavoastră.** Oprirea tratamentului cu Eviplera poate afecta grav răspunsul dumneavoastră la un tratament viitor. Dacă încetați să luați Eviplera din orice motiv, discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a reîncepe să luați comprimatele Eviplera. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda administrarea separată a componentelor Eviplera, dacă aveți probleme sau dacă este necesară modificarea dozei.

**Dacă rezerva dumneavoastră de Eviplera începe să se diminueze**, reprovizionați-vă de la medicul dumneavoastră sau de la farmacist. Acest lucru este foarte important, deoarece cantitatea de virus poate începe să crească dacă administrarea medicamentului este întreruptă, chiar și pentru o perioadă foarte scurtă de timp. În acest caz, tratamentul infecției cu virus poate deveni mai dificil.

**Dacă aveți infecție cu HIV și cu virusul hepatitic B**, este deosebit de important să nu încetați tratamentul cu Eviplera fără a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră. Unii pacienți au avut

rezultate ale analizelor de sânge sau simptome care au indicat agravarea hepatitei după încetarea tratamentului cu emtricitabină sau tenofovir disoproxil (două din cele trei substanțe active ale Eviplera). Dacă administrarea Eviplera este întreruptă, medicul dumneavoastră vă poate recomanda reluarea tratamentului pentru hepatită B. Este posibil să fie necesare analize de sânge pentru a verifica modul în care vă funcționează ficatul, timp de 4 luni după încetarea tratamentului. Nu se recomandă încetarea tratamentului la pacienții cu boală hepatică în stadiu avansat sau ciroză hepatică, deoarece aceasta poate determina agravarea hepatitei, care vă poate pune viața în pericol.

→ **Spuneți imediat medicului dumneavoastră** în cazul în care observați simptome noi sau neobișnuite după încetarea tratamentului, mai ales simptome pe care le considerați a fi legate de hepatita B.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

#### **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

##### **Reacții adverse posibile: spuneți imediat unui medic**

- **Acidoza lactică** (exces de acid lactic în sânge) este o reacție adversă rară la unele dintre medicamentele anti-HIV, care însă poate pune viața în pericol. Acidoza lactică apare mai frecvent la femei – în special dacă sunt obeze, precum și la persoanele cu o boală de ficat. Următoarele reacții adverse pot fi semne de acidoză lactică:
  - respirație profundă, rapidă
  - oboseală sau somnolență
  - senzație de rău (*greață*), stare de rău (*vărsături*)
  - dureri de stomac

→ **Dacă credeți că aveți acidoză lactică, spuneți imediat medicului dumneavoastră.**

**Orice semne de inflamație sau infecție.** La unii pacienți cu infecție cu HIV în stadiu avansat (SIDA) și cu istoric de infecții cu germeni oportuniști (infecții care apar la persoanele cu un sistem imunitar slăbit), pot apărea semne și simptome de inflamație ca urmare a infecțiilor anterioare, curând după începerea tratamentului împotriva infecției cu HIV. Se consideră că aceste simptome se datorează unei îmbunătățiri a răspunsului imunitar al organismului, care permite acestuia să lupte împotriva infecțiilor care ar putea fi prezente fără simptome evidente.

În plus față de infecțiile oportuniste, pot de asemenea să apară afecțiuni autoimune (o afecțiune care apare atunci când sistemul imunitar atacă un țesut sănătos din organism), după ce începeți să luați medicamente pentru a vă trata infecția cu HIV. Afecțiunile autoimune pot să apară la mai multe luni de la începerea tratamentului. Dacă observați orice simptom de infecție sau alte simptome, ca de exemplu slăbiciune musculară, slăbiciune care începe la nivelul mâinilor și picioarelor și se deplasează în sus către trunchi, palpitații, tremurături sau hipereactivitate, vă rugăm să informați medicul dumneavoastră imediat să caute tratamentul necesar.

→ **Dacă observați orice simptome de inflamație sau infecție, spuneți imediat medicului dumneavoastră.**

### **Reacții adverse foarte frecvente**

*(pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)*

- Diaree, stare de rău (*vărsături*), senzație de rău (*greață*)
- Dificultăți de a dormi (*insomnie*)
- Amețeli, dureri de cap
- Erupție trecătoare pe piele
- Senzație de slăbiciune

*Analizele pot indica, de asemenea:*

- concentrații scăzute ale fosfatului din sânge
- concentrații crescute ale creatinkinazei din sânge, care pot determina dureri musculare și slăbiciune
- concentrații crescute ale colesterolului și/sau amilazei pancreatice din sânge
- concentrații crescute ale enzimelor ficatului în sânge

→ Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă, spuneți medicului dumneavoastră.

### **Reacții adverse frecvente**

*(pot afecta până la 1 din 10 persoane)*

- Scăderea poftei de mâncare
- Depresie și dispoziție depresivă
- Oboseală, senzație de somn (*somnolență*)
- Moleșală
- Durere, dureri sau disconfort la nivelul stomacului, senzație de balonare, uscăciune a gurii
- Vise anormale, tulburări de somn
- Probleme de digestie, determinând disconfort după masă, „vânturi” (*flatulență*)
- Erupții trecătoare pe piele (inclusiv pete roșii, însoțite uneori de vezicule și umflare a pielii), care pot fi reacții alergice, mâncărime, modificarea culorii pielii, inclusiv apariția unor pete de culoare închisă
- Alte reacții alergice, precum respirație șuierătoare, apariția de umflături sau stare de confuzie
- Pierderea masei osoase

*Analizele pot indica, de asemenea:*

- scăderea numărului de globule albe din sânge (un număr redus de globule albe în sânge vă poate face mai susceptibil la infecții)
- număr redus de trombocite (un tip de celule din sânge, cu rol în coagularea sângelui)
- scăderea valorii hemoglobinei din sânge (număr redus de globule roșii în sânge)
- concentrații crescute ale acizilor grași (*trigliceride*), bilirubinei sau ale zahărului din sânge
- probleme la nivelul pancreasului

→ Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă, spuneți medicului dumneavoastră.

### **Reacții adverse mai puțin frecvente**

*(pot afecta până la 1 din 100 persoane)*

- Anemie (număr scăzut de globule roșii din sânge)
- Durere la nivelul abdomenului (burtă), determinată de inflamația pancreasului
- Distrugere a țesutului muscular, dureri musculare sau slăbiciune musculară
- Umflare a feței, buzelor, limbii sau gâtului
- Semne sau simptome de inflamație sau infecție
- Reacții severe la nivelul pielii, incluzând erupții trecătoare pe piele, însoțite de febră, umflare și probleme cu ficatul
- Leziunile celulelor tubulare ale rinichilor

*Analizele pot indica, de asemenea:*

- valori scăzute ale concentrației de potasiu din sânge
- valori crescute ale concentrației de creatinină din sânge
- modificări ale urinii

→ Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă, spuneți medicului dumneavoastră.

### **Reacții adverse rare**

*(pot afecta până la 1 din 1000 persoane)*

- Acidoza lactică (vezi „Reacții adverse posibile”: spuneți imediat unui medic)
- Dureri de spate determinate de probleme la nivelul rinichilor, inclusiv insuficiență renală. Este posibil ca medicul să solicite efectuarea unor analize de sânge pentru a vedea dacă rinichii dumneavoastră funcționează în mod corespunzător.
- Ficat gras
- Colorarea în galben a pielii sau ochilor, mâncărimi sau dureri la nivelul abdomenului (burtă), determinate de inflamația ficatului
- Inflamație a rinichilor, eliminarea unei cantități crescute de urină și senzație de sete
- Fragilitate osoasă (asociată cu dureri la nivelul oaselor și care poate determina, uneori, apariția de fracturi)

Pot surveni distrugerea țesutului muscular, fragilitatea osoasă (asociată cu dureri la nivelul oaselor și care poate determina, uneori, apariția de fracturi), dureri musculare, slăbiciune musculară și scăderea nivelului de potasiu sau de fosfat în sânge datorită leziunilor celulelor tubulare ale rinichilor.

→ Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă, spuneți medicului dumneavoastră.

### **Alte reacții care pot fi observate în timpul tratamentului pentru HIV**

Frecvența următoarelor reacții adverse este necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile).

- **Probleme la nivelul oaselor.** La unii pacienți care utilizează medicamente antiretrovirale combinate, cum este Eviplera, poate apărea o afecțiune a oaselor numită *osteonecroză* (distrugerea țesutului osos determinată de întreruperea aportului de sânge către os). Administrarea acestui tip de medicament pentru o perioadă lungă de timp, administrarea de corticosteroizi, consumul de alcool etilic, un sistem imunitar foarte slăbit și obezitatea pot fi unii dintre mulții factori de risc pentru apariția acestei boli. Semnele de osteonecroză sunt:
  - înțepenirea articulațiilor
  - senzație de disconfort și durere (în special la nivelul șoldului, genunchiului și umărului)
  - dificultăți la mișcare

→ Dacă observați vreunul dintre aceste simptome, spuneți medicului dumneavoastră.

În timpul terapiei pentru infecția cu HIV poate să apară o creștere a greutateii corporale și a concentrației lipidelor plasmatiche și a glicemiei. Aceasta este parțial asociată cu îmbunătățirea stării de sănătate și cu stilul de viață, și, uneori, în cazul lipidelor plasmatiche, cu administrarea medicamentelor folosite în tratamentul infecției cu HIV. Medicul dumneavoastră vă efectua o evaluare în cazul în care apar aceste modificări.

### **Raportarea reacțiilor adverse**

**Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect.** De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.



## 5. Cum se păstrează Eviplera

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe flacon și cutie după {EXP}. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate. A se ține flaconul bine închis.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## 6. Conținutul ambalajului și alte informații

### Ce conține Eviplera

- **Substanțele active sunt** *emtricitabina, rilpivirina și tenofovirul disoproxil*. Fiecare comprimat filmat de Eviplera conține emtricitabină 200 mg, rilpivirină (sub formă de clorhidrat) 25 mg și tenofovir disoproxil (sub formă de fumarat) 245 mg.
- Celelalte componente sunt:  
*Nucleu:*  
Celuloză microcristalină, lactoză monohidrat, povidonă, amidon de porumb pregelatinizat, polisorbat 20, croscarmeloză sodică și stearat de magneziu.  
*Film:*  
Hipromeloză, lac de aluminiu indigo carmin, lactoză monohidrat, polietilenglicol, oxid roșu de fer, lac de aluminiu galben amurg (E 110), dioxid de titan și triacetin.

### Cum arată Eviplera și conținutul ambalajului

Eviplera este un comprimat filmat, în formă de capsulă, de culoare violet-roz, marcat cu „GSI” pe una dintre fețe și neted pe cealaltă față. Eviplera este disponibil în flacoane a 30 comprimate și cutii conținând 3 flacoane, fiecare a 30 comprimate. Fiecare flacon conține desicant de silicagel, care trebuie păstrat în flacon pentru a proteja comprimatele. Desicantul de silicagel este inclus într-un plic sau recipient separat și nu trebuie înghițit.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### Deținătorul autorizației de punere pe piață

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlanda

### Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

**Polska**

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

**Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 21 7928790

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.

Τηλ: + 30 210 8930 100

**Sverige**

Gilead Sciences Sweden AB

Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

**Latvija**

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 44 (0) 8000 113 700

**Acest prospect a fost revizuit în.**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru  
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

#### **ANEXA IV**

#### **CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA CONDIȚIILOR AUTORIZAȚIEI/AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ**

## **Concluzii științifice**

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind RPAS pentru emtricitabină/rilpivirină/tenofovir disoproxil, concluziile științifice ale PRAC sunt următoarele:

Având în vedere datele disponibile privind reducerea densității minerale osoase din studiile clinice, literatura de specialitate și rapoartele spontane și având în vedere mecanismul de acțiune plauzibil, PRAC consideră că o relație cauzală între emtricitabină/rilpivirină/tenofovir disoproxil și reducerea densității minerale osoase este o posibilitate cel puțin rezonabilă. De asemenea, PRAC consideră că avertismentul/precauția curentă privind efectele asupra oaselor trebuie evidențiată și mai puternic. Concluzia PRAC a fost că informațiile despre medicament pentru medicamentele care conțin emtricitabină/rilpivirină/tenofovir disoproxil trebuie modificate în consecință.

În urma analizării recomandării PRAC, CHMP este de acord cu concluziile generale și cu motivele recomandării PRAC.

### **Motive pentru modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață**

Pe baza concluziilor științifice pentru emtricitabină/rilpivirină/tenofovir disoproxil, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul care conține/medicamentele care conțin emtricitabină/rilpivirină/tenofovir disoproxil este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață.