

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Eviplera 200 mg/25 mg/245 mg filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 200 mg emtricitabine, 25 mg rilpivirine (als hydrochloride) en 245 mg tenofovirdisoproxil (als fumaraat).

### Hulpstoffen met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 277 mg lactosemonohydraat en 4 microgram sunset geel aluminiumpigment (E110).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Paarsroze, capsulevormige, filmomhulde tablet met een afmeting van 19 mm x 8,5 mm, met aan de ene kant gegraveerd “GSI” en aan de andere kant niets.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Eviplera is geïndiceerd voor de behandeling van met het humaan immunodeficiëntievirus type 1 (HIV-1) geïnfecteerde volwassenen zonder bekende mutaties geassocieerd met resistentie tegen de klasse van non-nucleoside reverse transcriptase-remmers (NNRTI's), tenofovir of emtricitabine, en met een virusbelasting van  $\leq 100.000$  HIV-1 RNA-kopieën/ml (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 5.1).

Het testen op genotypische resistentie en/of resistentiegegevens uit het verleden moet(en) als richtlijn dienen voor het gebruik van Eviplera (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Eviplera moet worden gestart door een arts met ervaring in de behandeling van HIV-infecties.

#### Dosering

##### *Volwassenen*

De aanbevolen dosis Eviplera is één tablet, eenmaal daags oraal in te nemen. Eviplera **moet met voedsel worden ingenomen** (zie rubriek 5.2).

Indien stopzetting van de behandeling met een van de componenten van Eviplera is geïndiceerd of indien dosisaanpassing noodzakelijk is, zijn afzonderlijke preparaten met emtricitabine, rilpivirinehydrochloride en tenofovirdisoproxil verkrijgbaar. Raadpleeg de Samenvatting van de productkenmerken voor deze geneesmiddelen.

Wanneer een patiënt een dosis Eviplera heeft overgeslagen en dit binnen 12 uur na het gebruikelijke tijdstip van innemen bemerkt, moet de patiënt Eviplera zo snel mogelijk met voedsel innemen en doorgaan met het normale doseringsschema. Wanneer een patiënt een dosis Eviplera heeft overgeslagen en dit later dan 12 uur

na het gebruikelijke tijdstip van innemen bemerkt, mag de patiënt de overgeslagen dosis niet meer innemen en moet hij/zij gewoon doorgaan met het gebruikelijke doseringsschema.

Wanneer een patiënt binnen 4 uur na het innemen van Eviplera overgeeft, moet hij/zij een nieuwe Eviplera tablet met voedsel innemen. Wanneer een patiënt na meer dan 4 uur na het innemen van Eviplera overgeeft, hoeft hij/zij geen nieuwe dosis Eviplera meer in te nemen tot aan de volgende geplande dosis.

#### *Dosisaanpassing*

Indien Eviplera gelijktijdig met rifabutine wordt toegediend, wordt voor de duur van de gelijktijdige toediening van rifabutine aanbevolen een extra 25 mg tablet rilpivirine per dag tegelijk met Eviplera in te nemen (zie rubriek 4.5).

#### Speciale patiëntgroepen

##### *Ouderen*

Eviplera is niet bestudeerd bij patiënten ouder dan 65 jaar. Eviplera moet met de nodige voorzichtigheid worden toegediend aan oudere patiënten (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

##### *Nierfunctiestoornis*

Behandeling met Eviplera resulteerde in een vroeg optredende kleine stijging van de gemiddelde serumcreatininespiegels die in de loop van de tijd stabiel bleven, wat niet als klinisch relevant wordt beschouwd (zie rubriek 4.8).

Beperkte gegevens, afkomstig van klinisch onderzoek, ondersteunen een eenmaal daagse dosering van Eviplera bij patiënten met een lichte nierfunctiestoornis (creatinineklaring (CrCl) 50 – 80 ml/min). De veiligheidsgegevens op lange termijn zijn voor de componenten emtricitabine en tenofoviridisoproxil van Eviplera bij patiënten met een lichte nierfunctiestoornis echter niet onderzocht. Daarom dient Eviplera alleen bij patiënten met een lichte nierfunctiestoornis te worden gebruikt als de mogelijke voordelen van behandeling opwegen tegen de mogelijke risico's (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Het gebruik van Eviplera wordt niet aanbevolen bij patiënten met een matig-ernstige of ernstige nierfunctiestoornis (CrCl < 50 ml/min). Bij patiënten met een matig-ernstige of ernstige nierfunctiestoornis is een aanpassing van het doseringsinterval voor emtricitabine en tenofoviridisoproxil noodzakelijk die niet met de combinatietablet kan worden bereikt (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

##### *Leverfunctiestoornis*

Er is beperkte informatie over het gebruik van Eviplera bij patiënten met een lichte of matig-ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-Turcotte (CPT)-score A of B). Bij patiënten met een lichte of matig-ernstige leverfunctiestoornis is geen dosisaanpassing van Eviplera noodzakelijk. Eviplera moet met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een matig-ernstige leverfunctiestoornis. Eviplera is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (CPT-score C). Daarom wordt Eviplera niet aanbevolen bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Als de behandeling met Eviplera wordt gestopt bij patiënten met gelijktijdige infectie met HIV en hepatitis B-virus (HBV), dienen deze patiënten nauwlettend te worden gecontroleerd op tekenen van exacerbatie van hepatitis (zie rubriek 4.4).

##### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Eviplera bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

##### *Zwangerschap*

Een lagere blootstelling aan rilpivirine (een van de componenten van Eviplera) werd waargenomen tijdens zwangerschap; de virale belasting moet derhalve nauwlettend worden gecontroleerd. Overstappen op een ander antiretroviraal regime kan ook worden overwogen (zie rubrieken 4.4, 4.6, 5.1 en 5.2).

## Wijze van toediening

Eviplera moet oraal worden ingenomen, eenmaal daags met voedsel (zie rubriek 5.2). Het wordt aanbevolen Eviplera in zijn geheel met water door te slikken. De filmomhulde tablet mag niet worden gekauwd, fijngemaakt of gebroken omdat dit de absorptie van Eviplera kan beïnvloeden.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Eviplera mag niet gelijktijdig worden toegediend met de volgende geneesmiddelen omdat hierdoor aanzienlijke dalingen in de plasmaconcentraties van rilpivirine kunnen optreden (vanwege cytochroom P450 [CYP]3A-enzyminductie of stijging van de pH in de maag), wat kan leiden tot verlies van het therapeutische effect van Eviplera:

- de anticonvulsiva carbamazepine, oxcarbazepine, fenobarbital, fenytoïne
- de antimycobacteriële middelen rifampicine, rifapentine
- protonpompremmers zoals omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol
- het systemische glucocorticoïd dexamethason, uitzondering: toediening van een éénmalige dosis
- sint-janskruid (*Hypericum perforatum*)

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Virologisch falen en de ontwikkeling van resistentie

Eviplera is niet geëvalueerd bij patiënten met eerder virologisch falen na behandeling met een andere antiretrovirale therapie. Er zijn niet voldoende gegevens beschikbaar om het gebruik bij patiënten met eerder virologisch falen op NNRTI's te rechtvaardigen. Het testen op resistentie en/of resistentiegegevens uit het verleden moeten als richtlijn dienen voor het gebruik van Eviplera (zie rubriek 5.1).

In de gepoolde analyse van de werkzaamheid in de twee klinische fase III-onderzoeken (C209 [ECHO] en C215 [THRIVE]) gedurende 96 weken lieten patiënten behandeld met emtricitabine/tenofoviridisoproxil + rilpivirine en met een virusbelasting bij baseline van > 100.000 HIV-1 RNA-kopieën/ml een groter risico op virologisch falen zien (17,6% met rilpivirine *versus* 7,6% met efavirenz) dan patiënten met een virusbelasting bij baseline van ≤ 100.000 HIV-1 RNA-kopieën/ml (5,9% met rilpivirine *versus* 2,4% met efavirenz). Het percentage virologisch falen bij patiënten die werden behandeld met emtricitabine/tenofoviridisoproxil + rilpivirine in week 48 en 96 bedroeg respectievelijk 9,5% en 11,5% en respectievelijk 4,2% en 5,1% voor de groep die emtricitabine/tenofoviridisoproxil + efavirenz kreeg. Het verschil in het percentage nieuwe gevallen virologisch falen in de analyse van week 48 tot week 96 tussen de rilpivirine- en efavirenzgroep was niet statistisch significant. Patiënten met een virusbelasting bij baseline van > 100.000 HIV-1 RNA-kopieën/ml bij wie sprake was van virologisch falen, gaven een hoger percentage van tijdens de behandeling optredende resistentie tegen de klasse van NNRTI's te zien. Het aantal patiënten met virologisch falen met rilpivirine dat resistentie gerelateerd aan lamivudine/emtricitabine ontwikkelde, was groter dan het aantal patiënten met virologisch falen met efavirenz dat dezelfde resistentie ontwikkelde (zie rubriek 5.1).

#### Cardiovasculair

Bij suprathérapeutische doses (eenmaal daags 75 mg en 300 mg) werd rilpivirine geassocieerd met een verlenging van het QTc-interval op het electrocardiogram (ECG) (zie rubrieken 4.5 en 5.1). Rilpivirine wordt in de aanbevolen dosis van eenmaal daags 25 mg niet geassocieerd met een klinisch relevant effect op de QTc. Bij het gebruik van Eviplera is voorzichtigheid geboden wanneer het gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen met een bekend risico op torsade de pointes.

#### Gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen

Eviplera dient niet gelijktijdig toegediend te worden met andere geneesmiddelen die emtricitabine, tenofoviridisoproxil, tenofovirafenamide of andere cytidine-analogen bevatten, zoals lamivudine (zie

rubriek 4.5). Eviplera dient niet gelijktijdig toegediend te worden met rilpivirinehydrochloride, tenzij dit nodig is voor dosisaanpassing met rifabutine (zie rubrieken 4.2 en 4.5). Eviplera dient niet gelijktijdig toegediend te worden met adefovirdipivoxil (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige toediening van Eviplera en didanosine wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

### Nierfunctiestoornis

Het gebruik van Eviplera wordt niet aanbevolen bij patiënten met een matig-ernstige of ernstige nierfunctiestoornis ( $\text{CrCl} < 50 \text{ ml/min}$ ). Bij patiënten met een matig-ernstige of ernstige nierfunctiestoornis is een aanpassing van het doseringsinterval voor emtricitabine en tenofoviridisoproxil noodzakelijk die niet met de combinatietablet kan worden bereikt (zie rubrieken 4.2 en 5.2). Gebruik van Eviplera moet vermeden worden bij gelijktijdig of recent gebruik van een nefrotoxisch geneesmiddel (zie rubriek 4.5). Indien gelijktijdig gebruik van Eviplera en nefrotoxische middelen onvermijdelijk is, moet de nierfunctie wekelijks gecontroleerd worden (zie rubrieken 4.5 en 4.8).

Gevallen van acuut nierfalen zijn gemeld na het starten van hooggedoseerde of gecombineerde niet-steroidale anti-inflammatoire middelen (NSAID's) bij patiënten die werden behandeld met tenofoviridisoproxil en die risicofactoren vertoonden voor renale disfunctie. Indien Eviplera gelijktijdig met een NSAID wordt toegediend, dient de nierfunctie adequaat gecontroleerd te worden.

Nierfalen, nierfunctiestoornis, verhoogd creatinine, hypofosfatemie en proximale tubulopathie (waaronder syndroom van Fanconi) zijn gemeld bij gebruik van tenofoviridisoproxil in de klinische praktijk (zie rubriek 4.8).

Het wordt aanbevolen om bij alle patiënten de  $\text{CrCl}$  te berekenen voordat wordt begonnen met de behandeling met Eviplera. De nierfunctie ( $\text{CrCl}$  en serumfosfaat) wordt ook gecontroleerd na twee tot vier weken behandeling, na drie maanden behandeling en daarna elke drie tot zes maanden bij patiënten zonder renale risicofactoren. Bij patiënten met risico op een nierfunctiestoornis moet de nierfunctie vaker worden gecontroleerd.

Indien bij patiënten die Eviplera krijgen het serumfosfaatgehalte  $< 1,5 \text{ mg/dl}$  ( $0,48 \text{ mmol/l}$ ) is of de  $\text{CrCl}$  naar  $< 50 \text{ ml/min}$  afgenomen is, moet de nierfunctie binnen één week opnieuw worden beoordeeld, inclusief metingen van glucose- en kaliumgehalte in het bloed en van het glucosegehalte in de urine (zie rubriek 4.8, proximale tubulopathie). Aangezien Eviplera een combinatieproduct is en het doseringsinterval van de individuele componenten niet kan worden gewijzigd, moet de behandeling met Eviplera worden onderbroken bij patiënten bij wie een afname van de  $\text{CrCl}$  naar  $< 50 \text{ ml/min}$  of een afname van het serumfosfaatgehalte naar  $< 1,0 \text{ mg/dl}$  ( $0,32 \text{ mmol/l}$ ) is bevestigd. Het onderbreken van de behandeling met Eviplera dient ook overwogen te worden indien de nierfunctie progressief afneemt, wanneer daarvoor geen andere oorzaak is vastgesteld. Indien stopzetting van de behandeling met een van de componenten van Eviplera is geïndiceerd of indien dosisaanpassing noodzakelijk is, zijn afzonderlijke preparaten met emtricitabine, rilpivirinehydrochloride en tenofoviridisoproxil verkrijgbaar.

### Effecten op het bot

In een DXA-subonderzoek (*dual energy X ray absorptiometry*) voor beide fase III-onderzoeken (C209 en C215) werd het effect van rilpivirine onderzocht in vergelijking met de controlegroep, voor de totale populatie en per basisbehandeling op veranderingen in de botmineraaldichtheid (BMD) en botmineraalinhoud (*bone mineral content, BMC*) van het gehele lichaam in week 48 en week 96. Het DXA-subonderzoek toonde aan dat kleine, maar statistisch significante dalingen in BMD en BMC van het gehele lichaam ten opzichte van de uitgangswaarde voor rilpivirine en de controlegroep in week 48 en week 96 vergelijkbaar waren. Er was geen verschil in de verandering in BMD of BMC van het gehele lichaam voor rilpivirine ten opzichte van de uitgangswaarde in vergelijking met de controlegroep, voor de totale populatie of de patiëntenpopulatie met een basisbehandeling inclusief tenofoviridisoproxil.

Botafwijkingen, zoals osteomalacie dat zich kan manifesteren als aanhoudende of erger wordende botpijn en dat in zeldzame gevallen kan bijdragen aan het ontstaan van fractures, zijn mogelijk gerelateerd aan door tenofoviridisoproxil geïnduceerde proximale renale tubulopathie (zie rubriek 4.8).

Afnames van de BMD zijn waargenomen met tenofoviridisoproxil in gerandomiseerde gecontroleerde klinische onderzoeken met een duur tot 144 weken bij met HIV of HBV geïnfecteerde patiënten. Deze afnames van de BMD verbeterden over het algemeen na stopzetting van de behandeling.

In andere onderzoeken (prospectieve en cross-sectionele) werden de meest uitgesproken afnames in BMD waargenomen bij patiënten behandeld met tenofoviridisoproxil als onderdeel van een behandeling op basis van een versterkte proteaseremmer (*protease inhibitor, PI*). Met het oog op de botafwijkingen die in verband worden gebracht met tenofoviridisoproxil en de beperktheid van langetermijngegevens over de invloed van tenofoviridisoproxil op de botgezondheid en het risico op fractures, dienen in zijn algemeenheid alternatieve behandelingschema's dienen overwogen te worden voor patiënten met osteoporose of met een voorgeschiedenis van botfracturen.

Als botafwijkingen vermoed of vastgesteld worden, dient passend medisch advies ingewonnen te worden.

#### Patiënten met HIV en gelijktijdige infectie met hepatitis B- of C-virus

Patiënten met chronische hepatitis B of C die een antiretrovirale therapie ondergaan, lopen een verhoogd risico op ernstige en potentieel fatale leverbijwerkingen.

Artsen dienen de geldende richtlijnen voor de behandeling van HIV te raadplegen voor de optimale behandeling van HIV-infectie bij patiënten met gelijktijdige infectie met HBV.

Raadpleeg bij gelijktijdige antivirale therapie van hepatitis B of C ook de betreffende Samenvatting van de productkenmerken voor deze geneesmiddelen.

De veiligheid en werkzaamheid van Eviplera zijn niet vastgesteld voor de behandeling van chronische HBV-infectie. Emtricitabine en tenofovir afzonderlijk en in combinatie hebben activiteit getoond tegen HBV in farmacodynamische onderzoeken (zie rubriek 5.1).

Stoppen van de behandeling met Eviplera bij patiënten met gelijktijdige infectie met HIV en HBV kan gepaard gaan met ernstige acute exacerbaties van hepatitis. Patiënten met gelijktijdige infectie met HIV en HBV die stoppen met de behandeling met Eviplera dienen gedurende ten minste enige maanden middels klinisch vervolgonderzoek en laboratoriumonderzoek nauwlettend gecontroleerd te worden. Indien geschikt, kan hervatting van de behandeling van hepatitis B gerechtvaardigd zijn. Bij patiënten met gevorderde leverziekte of cirrose wordt stoppen van de behandeling niet aanbevolen, omdat exacerbatie van hepatitis na het einde van de behandeling kan leiden tot leverdecompensatie.

#### Leverziekte

De veiligheid en werkzaamheid van Eviplera zijn niet vastgesteld bij patiënten met een significante onderliggende leveraandoening. De farmacokinetiek van emtricitabine is niet onderzocht bij patiënten met een leverfunctiestoornis. Emtricitabine wordt niet significant gemetaboliseerd door leverenzymen, dus de invloed van leverfunctiestoornissen is waarschijnlijk beperkt. Bij patiënten met een lichte of matig-ernstige leverfunctiestoornis (CPT-score A of B) is geen dosisaanpassing van rilpivirinehydrochloride noodzakelijk. Rilpivirinehydrochloride is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (CPT-score C). De farmacokinetiek van tenofovir is onderzocht bij patiënten met een leverfunctiestoornis en bij deze patiënten is geen dosisaanpassing noodzakelijk.

Het is onwaarschijnlijk dat voor Eviplera een dosisaanpassing noodzakelijk zou zijn bij patiënten met een lichte of matig-ernstige leverfunctiestoornis (zie rubrieken 4.2 en 5.2). Eviplera moet met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een matig-ernstige leverfunctiestoornis (CPT-score B) en wordt niet aanbevolen bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (CPT-score C).

Patiënten met een reeds bestaande leverdisfunctie, waaronder chronische actieve hepatitis, vertonen vaker leverfunctie-afwijkingen tijdens antiretrovirale combinatietherapie (CART, *combination antiretroviral therapy*) en dienen conform de standaardprocedures gecontroleerd te worden. Als zich bij dergelijke patiënten aanwijzingen voordoen van een verslechtering van de leverziekte, moet onderbreking of stopzetting van de behandeling worden overwogen.

### Ernstige huidreacties

Tijdens postmarketingervaring met Eviplera zijn gevallen van ernstige huidreacties met systemische symptomen gerapporteerd, met inbegrip van, maar niet beperkt tot uitslag die gepaard gaat met koorts, blaren, conjunctivitis, angio-oedeem, verhoogde leverfunctiewaarden en/of eosinofilie. Deze symptomen verdwenen na het stoppen van de behandeling met Eviplera. Zodra ernstige huid- en/of slijmvliesreacties worden waargenomen, moet de behandeling met Eviplera worden gestopt en dient een geschikte therapie te worden gestart.

### Gewicht en metabole parameters

Tijdens antiretrovirale behandeling kunnen gewichtstoename en een stijging van de serumlipiden- en bloedglucosespiegels optreden. Zulke veranderingen kunnen gedeeltelijk samenhangen met het onder controle brengen van de ziekte en de levensstijl. Voor lipiden is er in sommige gevallen bewijs voor een effect van de behandeling, terwijl er voor gewichtstoename geen sterk bewijs is dat het aan een specifieke behandeling gerelateerd is. Voor het controleren van de serumlipiden en bloedglucose wordt verwezen naar de vastgestelde HIV-behandelrichtlijnen. Lipidestoornissen moeten worden behandeld waar dat klinisch aangewezen is.

### Mitochondriale disfunctie na blootstelling *in utero*

Nucleos(t)ide-analogen kunnen een effect hebben op de mitochondriale functie in variabele gradaties, hetgeen het meest uitgesproken is met stavudine, didanosine en zidovudine. Bij HIV-negatieve zuigelingen die *in utero* en/of postnataal werden blootgesteld aan nucleoside-analogen, werd mitochondriale disfunctie gerapporteerd; deze betroffen voornamelijk behandeling met schema's die zidovudine bevatten. De belangrijkste gerapporteerde bijwerkingen zijn hematologische aandoeningen (anemie, neutropenie) en metabole stoornissen (hyperlactemie, hyperlipasemie). Deze bijwerkingen waren vaak van voorbijgaande aard. Laat intredende neurologische afwijkingen werden in zeldzame gevallen gerapporteerd (hypertonie, convulsie, abnormaal gedrag). Of dergelijke neurologische afwijkingen voorbijgaand of blijvend zijn, is momenteel niet bekend. Met deze bevindingen moet rekening worden gehouden bij kinderen die *in utero* werden blootgesteld aan nucleos(t)ide-analogen en die ernstige klinische bevindingen van onbekende etiologie vertonen, met name neurologische bevindingen. Deze bevindingen hebben geen invloed op de huidige nationale aanbevelingen voor het gebruik van antiretrovirale therapie bij zwangere vrouwen ter voorkoming van verticale overdracht van HIV.

### Immuunreacteringsyndroom

Bij met HIV geïnfecteerde patiënten die op het moment dat CART wordt gestart een ernstige immuundeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische pathogenen voordoen die tot ernstige klinische manifestaties of verergering van de symptomen kan leiden. Dergelijke reacties zijn vooral in de eerste weken of maanden na het starten van CART gezien. Relevante voorbeelden zijn cytomegalovirus retinitis, gegeneraliseerde en/of focale mycobacteriële infecties en *Pneumocystis jirovecii* pneumonie. Alle symptomen van de ontsteking moeten worden beoordeeld en zo nodig dient een behandeling te worden ingesteld.

Van auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) is ook gerapporteerd dat ze in een setting van immuunreactering kunnen optreden; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter variabler en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden.

## Osteonecrose

Hoewel men aanneemt dat bij de etiologie vele factoren een rol spelen (waaronder gebruik van corticosteroïden, alcoholgebruik, ernstige immunosuppressie, hoge Body Mass Index), zijn gevallen van osteonecrose vooral gemeld bij patiënten met voortgeschreden HIV-infectie en/of langdurige blootstelling aan CART. Patiënten moet worden aangeraden om een arts te raadplegen wanneer hun gewrichten pijnlijk zijn of stijf worden of wanneer zij moeilijk kunnen bewegen.

## Ouderen

Eviplera is niet bestudeerd bij patiënten ouder dan 65 jaar. Bij oudere patiënten is de kans op verminderde nierfunctie groter. Daarom dient men voorzichtig te zijn bij de behandeling van oudere patiënten met Eviplera (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

## Zwangerschap

Een lagere blootstelling aan rilpivirine werd waargenomen wanneer eenmaal daags 25 mg rilpivirine werd ingenomen tijdens zwangerschap. In de fase III-onderzoeken (C209 en C215) is een lagere blootstelling aan rilpivirine, vergelijkbaar met het beeld tijdens zwangerschap, in verband gebracht met een verhoogd risico van virologisch falen, waardoor de virale belasting nauwlettend moet worden gecontroleerd (zie rubrieken 4.6, 5.1 en 5.2). Overstappen op een ander antiretroviraal regime kan ook worden overwogen.

## Hulpstoffen

Eviplera bevat lactosemonohydraat. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Eviplera bevat een kleurstof, sunset geel aluminiumpigment (E110) genoemd, die allergische reacties kan veroorzaken.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Omdat Eviplera emtricitabine, rilpivirinehydrochloride en tenofovirdisoproxil bevat, kunnen interacties die met elk van deze werkzame stoffen afzonderlijk zijn vastgesteld ook bij gebruik van Eviplera optreden. Onderzoek naar interacties met deze werkzame stoffen is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Rilpivirine wordt primair gemetaboliseerd door CYP3A. Geneesmiddelen die CYP3A induceren of remmen, kunnen dus de klaring van rilpivirine beïnvloeden (zie rubriek 5.2).

### Gelijktijdig gebruik is gecontra-indiceerd

Gelijktijdige toediening van Eviplera met geneesmiddelen die CYP3A induceren, bleek de plasmaconcentraties van rilpivirine te verlagen, wat mogelijk kan leiden tot verlies van het therapeutische effect van Eviplera (zie rubriek 4.3).

Gelijktijdige toediening van Eviplera met protonpompremmers bleek de plasmaconcentraties van rilpivirine te verlagen (vanwege een stijging van de pH in de maag), wat mogelijk kan leiden tot verlies van het therapeutische effect van Eviplera (zie rubriek 4.3).

### Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen

Eviplera dient niet gelijktijdig toegediend te worden met andere geneesmiddelen die emtricitabine, tenofovirdisoproxil of tenofoviralafenamide bevatten. Eviplera dient niet gelijktijdig toegediend te worden met rilpivirinehydrochloride, tenzij dit nodig is voor dosisaanpassing met rifabutine (zie rubriek 4.2).



Vanwege overeenkomsten met emtricitabine dient Eviplera niet gelijktijdig toegediend te worden met andere cytidine-analogen, zoals lamivudine (zie rubriek 4.4). Eviplera dient niet gelijktijdig toegediend te worden met adefovirdipivoxil.

#### *Didanosine*

Gelijktijdige toediening van Eviplera en didanosine wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4 en tabel 1).

#### *Via de nieren uitgescheiden geneesmiddelen*

Aangezien emtricitabine en tenofovir voornamelijk via de nieren worden uitgescheiden, kan gelijktijdige toediening van Eviplera met geneesmiddelen die de nierfunctie verminderen of concurreren voor actieve tubulaire secretie (bijv. cidofovir) leiden tot een verhoging van de serumconcentraties van emtricitabine, tenofovir en/of van de gelijktijdig toegediende geneesmiddelen.

Gebruik van Eviplera moet vermeden worden bij gelijktijdig of recent gebruik van een nefrotoxisch geneesmiddel. Enkele voorbeelden zijn aminoglycosiden, amfotericine B, foscarnet, ganciclovir, pentamidine, vancomycine, cidofovir en interleukine-2 (ook wel aldesleukine genoemd).

#### *Andere NNRTI's*

Gelijktijdige toediening van Eviplera met andere NNRTI's wordt niet aanbevolen.

#### Gelijktijdig gebruik waarbij voorzichtigheid is geboden

##### *Cytochroom P450-enzymremmers*

Gelijktijdige toediening van Eviplera met geneesmiddelen die de enzymactiviteit van CYP3A remmen, bleek de plasmaconcentraties van rilpivirine te verhogen.

##### *QT-verlengende geneesmiddelen*

Bij het gebruik van Eviplera is voorzichtigheid geboden wanneer het gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen met een bekend risico op torsade de pointes. Er is beperkte informatie beschikbaar over de kans op een farmacodynamische interactie tussen rilpivirine en geneesmiddelen die het QTc-interval op het elektrocardiogram verlengen. In een onderzoek bij gezonde proefpersonen is aangetoond dat supratherapeutische doses rilpivirine (eenmaal daags 75 mg en eenmaal daags 300 mg) het QTc-interval op het ECG verlengen (zie rubriek 5.1).

##### *P-glycoproteïnesubstraten*

Rilpivirine remt P-glycoproteïne (P-gp) *in vitro* (IC<sub>50</sub> is 9,2 µM). In een klinisch onderzoek had rilpivirine geen significante invloed op de farmacokinetiek van digoxine. Het kan echter niet volledig worden uitgesloten dat rilpivirine de blootstelling aan andere geneesmiddelen die door P-gp worden getransporteerd en die gevoeliger zijn voor remming van intestinale P-gp (bijv. dabigatran-etexilaat), kan verhogen.

Rilpivirine is *in vitro* een remmer van de transporter MATE-2K met een IC<sub>50</sub> van < 2,7 nM. Het is momenteel niet bekend wat de klinische implicaties van deze bevinding zijn.

#### Andere interacties

Interacties tussen Eviplera of zijn afzonderlijke component(en) en gelijktijdig toegediende geneesmiddelen worden hieronder weergegeven in tabel 1 (een stijging wordt aangegeven als “↑”, een daling als “↓”, geen verandering als “↔”).

**Tabel 1: Interacties tussen Eviplera of zijn afzonderlijke component(en) en andere geneesmiddelen**

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	Effecten op concentraties geneesmiddel. Gemiddelde percentuele verandering van AUC, $C_{max}$ , $C_{min}$	Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening met Eviplera
<b>ANTI-INFECTIVA</b>		
<b>Antiretrovirale middelen</b>		
<b>Nucleoside of nucleotide reverse transcriptase-remmers (NRTI's/N[t]RTI's)</b>		
Didanosine/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	<p>Gelijktijdige toediening van Eviplera en didanosine wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).</p> <p>Door stijging van de systemische blootstelling aan didanosine nemen didanosinegerelateerde bijwerkingen mogelijk toe.</p> <p>Zelden zijn pancreatitis en lactatacidose, soms met fatale gevolgen, gemeld. Gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxil en didanosine in een dosis van 400 mg per dag is gepaard gegaan met een significante afname van het aantal CD4+-cellen, mogelijk veroorzaakt door een intracellulaire interactie die tot een stijging van gefosforyleerd (d.w.z. werkzaam) didanosine leidt. Een lagere dosering van 250 mg didanosine, gelijktijdig met tenofovirdisoproxil toegediend, is gepaard gegaan met meldingen van een hoog percentage virologisch falen binnen verschillende geteste combinaties voor de behandeling van HIV-1-infectie.</p>
Didanosine (eenmaal daags 400 mg)/ Rilpivirine <sup>1</sup>	<p>Didanosine: AUC: ↑ 12% <math>C_{min}</math>: n.v.t. <math>C_{max}</math>: ↔</p> <p>Rilpivirine: AUC: ↔ <math>C_{min}</math>: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔</p>	
Didanosine/Tenofovir-disoproxil	Gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxil en didanosine resulteert in een stijging van 40 – 60% van de systemische blootstelling aan didanosine.	

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	Effecten op concentraties geneesmiddel. Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening met Eviplera
<b>Proteaseremmers – versterkt (met gelijktijdige toediening van een lage dosis ritonavir)</b>		
Atazanavir/Ritonavir/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	<p>Gelijktijdig gebruik van Eviplera met proteaseremmers versterkt met ritonavir veroorzaakt een stijging van de plasmaconcentraties van rilpivirine (remming van CYP3A-enzymen).</p> <p>Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk.</p>
Atazanavir/Ritonavir/Rilpivirine	Interactie niet onderzocht.	
Atazanavir (eenmaal daags 300 mg)/Ritonavir (eenmaal daags 100 mg)/ Tenofovir-disoproxil (eenmaal daags 245 mg)	<p>Atazanavir: AUC: ↓ 25% C<sub>max</sub>: ↓ 28% C<sub>min</sub>: ↓ 26%</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 37% C<sub>max</sub>: ↑ 34% C<sub>min</sub>: ↑ 29%</p>	
Darunavir/Ritonavir/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	
Darunavir (eenmaal daags 800 mg)/Ritonavir (eenmaal daags 100 mg)/Rilpivirine <sup>1</sup>	<p>Darunavir: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↓ 11% C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Rilpivirine: AUC: ↑ 130% C<sub>min</sub>: ↑ 178% C<sub>max</sub>: ↑ 79%</p>	
Darunavir (eenmaal daags 300 mg)/Ritonavir (eenmaal daags 100 mg)/Tenofovir-disoproxil (eenmaal daags 245 mg)	<p>Darunavir: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 22% C<sub>min</sub>: ↑ 37%</p>	
Lopinavir/Ritonavir/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	
Lopinavir (tweemaal daags 400 mg)/Ritonavir (tweemaal daags 100 mg)/Rilpivirine <sup>1</sup> (zachte capsules)	<p>Lopinavir: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↓ 11% C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Rilpivirine: AUC: ↑ 52% C<sub>min</sub>: ↑ 74% C<sub>max</sub>: ↑ 29%</p>	
Lopinavir (tweemaal daags 400 mg)/Ritonavir (tweemaal daags 100 mg)/Tenofovir-disoproxil (eenmaal daags 245 mg)	<p>Lopinavir/Ritonavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 32% C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 51%</p>	

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	Effecten op concentraties geneesmiddel. Gemiddelde percentuele verandering van AUC, $C_{max}$ , $C_{min}$	Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening met Eviplera
<b>CCR5-antagonisten</b>		
Maraviroc/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	Er wordt geen klinisch relevante interactie tussen geneesmiddelen verwacht.
Maraviroc/Rilpivirine	Interactie niet onderzocht.	
Maraviroc (tweemaal daags 300 mg)/Tenofoviridisoproxil (eenmaal daags 245 mg)	AUC: ↔ $C_{max}$ : ↔ Geen tenofovirconcentraties gemeten, er wordt geen effect verwacht.	Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk.
<b>Integrase strand-transfer-remmers</b>		
Raltegravir/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	Er wordt geen klinisch relevante interactie tussen geneesmiddelen verwacht.  Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk.
Raltegravir/Rilpivirine	Raltegravir: AUC: ↑ 9% $C_{min}$ : ↑ 27% $C_{max}$ : ↑ 10%  Rilpivirine: AUC: ↔ $C_{min}$ : ↔ $C_{max}$ : ↔	
Raltegravir (tweemaal daags 400 mg)/Tenofoviridisoproxil	Raltegravir: AUC: ↑ 49% $C_{12h}$ : ↑ 3% $C_{max}$ : ↑ 64% (interactiemechanisme onbekend)  Tenofovir: AUC: ↓ 10% $C_{12h}$ : ↓ 13% $C_{max}$ : ↓ 23%	

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	Effecten op concentraties geneesmiddel. Gemiddelde percentuele verandering van AUC, $C_{max}$ , $C_{min}$	Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening met Eviplera
<b>Andere antivirale middelen</b>		
Ledipasvir/Sofosbuvir (eenmaal daags 90 mg/400 mg)/ Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofoviridisoproxil (eenmaal daags 200 mg/25 mg/245 mg)	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔ <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>4</sup>: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔ <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔ <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Rilpivirine: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔ <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% <math>C_{max}</math>: ↔ <math>C_{min}</math>: ↑ 91%</p>	Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen. De verhoogde blootstelling aan tenofovir kan bijwerkingen gerelateerd aan tenofoviridisoproxil, waaronder nieraandoeningen, doen toenemen. De nierfunctie dient nauwgezet te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg eenmaal daags)/ Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofoviridisoproxil (200 mg/25 mg/245 mg eenmaal daags)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>4</sup>: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔ <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔ <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔ <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Rilpivirine: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔ <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% <math>C_{max}</math>: ↑ 44% <math>C_{min}</math>: ↑ 84%</p>	Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen. De verhoogde blootstelling aan tenofovir kan bijwerkingen gerelateerd aan tenofoviridisoproxil, waaronder nieraandoeningen, doen toenemen. De nierfunctie dient nauwgezet te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	Effecten op concentraties geneesmiddel. Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening met Eviplera
Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voxilaprevir (eenmaal daags 400 mg/100 mg/ 100 mg + 100 mg) <sup>5</sup> / Rilpivirine/Emtricitabine (eenmaal daags 25 mg/200 mg) <sup>6</sup>	<p>Interactie niet onderzocht met Eviplera.</p> <p><i>Verwacht:</i> Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>4</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Voxilaprevir AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Rilpivirine: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ C<sub>max</sub>: ↑ C<sub>min</sub>: ↑</p>	Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen. De verhoogde blootstelling aan tenofovir kan bijwerkingen gerelateerd aan tenofovirdisoproxil, waaronder nieraandoeningen, doen toenemen. De nierfunctie dient nauwgezet te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).
Sofosbuvir/Emtricitabine Sofosbuvir (eenmaal daags 400 mg)/Rilpivirine (eenmaal daags 25 mg)	<p>Interactie niet onderzocht.</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 21%</p> <p>GS-331007<sup>4</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Rilpivirine: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p>	Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk.
Sofosbuvir/Tenofovirdisoproxil	Interactie niet onderzocht.	

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	Effecten op concentraties geneesmiddel. Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening met Eviplera
Ribavirine/Tenofovirdisoproxil	Ribavirine: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : n.v.t.	Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk.
Antivirale middelen tegen herpesvirussen		
Famciclovir/Emtricitabine	Famciclovir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : n.v.t.  Emtricitabine: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : n.v.t.	Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk.
Antimycotica		
Ketoconazol/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	Gelijktijdig gebruik van Eviplera met azoolantimycotica kan een stijging van de plasmaconcentraties van rilpivirine veroorzaken (remming van CYP3A-enzymen).  Bij een dosis van 25 mg rilpivirine is geen dosisaanpassing noodzakelijk.
Ketoconazol (eenmaal daags 400 mg)/Rilpivirine <sup>1</sup>	Ketoconazol: AUC: ↓ 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>	Rilpivirine: AUC: ↑ 49% C <sub>min</sub> : ↑ 76% C <sub>max</sub> : ↑ 30%	
Ketoconazol/Tenofovir-disoproxil	Interactie niet onderzocht.	
Antimycobacteriële middelen		
Rifabutine/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	Gelijktijdige toediening veroorzaakt waarschijnlijk een aanzienlijke daling van de plasmaconcentraties van rilpivirine (inductie van CYP3A-enzymen). Wanneer Eviplera gelijktijdig met rifabutine wordt toegediend, wordt voor de duur van de gelijktijdige toediening van rifabutine aanbevolen een extra 25 mg tablet rilpivirine per dag tegelijk met Eviplera in te nemen.
Rifabutine (eenmaal daags 300 mg)/Rilpivirine <sup>3</sup>	Rifabutine: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  25-O-desacetyl-rifabutine: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔	
Rifabutine (eenmaal daags 300 mg)/Rilpivirine (eenmaal daags 25 mg)	Rilpivirine: AUC: ↓ 42% C <sub>min</sub> : ↓ 48% C <sub>max</sub> : ↓ 31%	
Rifabutine (eenmaal daags 300 mg)/Rilpivirine (eenmaal daags 50 mg)	Rilpivirine: AUC: ↑ 16%* C <sub>min</sub> : ↔* C <sub>max</sub> : ↑ 43%* *vergeleken met alleen rilpivirine eenmaal daags 25 mg	
Rifabutine/Tenofovir-disoproxil	Interactie niet onderzocht.	

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	Effecten op concentraties geneesmiddel. Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening met Eviplera
Rifampicine/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	Eviplera mag niet worden gebruikt in combinatie met rifampicine omdat gelijktijdige toediening waarschijnlijk een aanzienlijke daling van de plasmaconcentraties van rilpivirine veroorzaakt (inductie van CYP3A-enzymen). Dit kan leiden tot verlies van het therapeutische effect van Eviplera (zie rubriek 4.3).
Rifampicine (eenmaal daags 600 mg)/Rilpivirine <sup>1</sup>	Rifampicine: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : n.v.t. C <sub>max</sub> : ↔  25-desacetyl-rifampicine: AUC: ↓ 9% C <sub>min</sub> : n.v.t. C <sub>max</sub> : ↔  Rilpivirine: AUC: ↓ 80% C <sub>min</sub> : ↓ 89% C <sub>max</sub> : ↓ 69%	
Rifampicine (eenmaal daags 600 mg)/Tenofoviridisoproxil (eenmaal daags 245 mg)	Rifampicine: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Tenofovir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	
Rifapentine <sup>2</sup>	Interactie niet onderzocht met componenten van Eviplera.	Eviplera mag niet worden gebruikt in combinatie met rifapentine omdat gelijktijdige toediening waarschijnlijk een aanzienlijke daling van de plasmaconcentraties van rilpivirine veroorzaakt (inductie van CYP3A-enzymen). Dit kan leiden tot verlies van het therapeutische effect van Eviplera (zie rubriek 4.3).
<b>Macrolide antibiotica</b>		
Clarithromycine Erytromycine	Interactie niet onderzocht met componenten van Eviplera.	De combinatie van Eviplera met deze macrolide antibiotica kan een stijging van de plasmaconcentraties van rilpivirine veroorzaken (remming van CYP3A-enzymen).  Waar mogelijk moeten alternatieven zoals azitromycine worden overwogen.



Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	Effecten op concentraties geneesmiddel. Gemiddelde percentuele verandering van AUC, $C_{max}$ , $C_{min}$	Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening met Eviplera
<b>ANTICONVULSIVA</b>		
Carbamazepine Oxcarbazepine Fenobarbital Fenytoïne	Interactie niet onderzocht met componenten van Eviplera.	Eviplera mag niet worden gebruikt in combinatie met deze anticonvulsiva omdat gelijktijdige toediening een aanzienlijke daling van de plasmaconcentraties van rilpivirine kan veroorzaken (inductie van CYP3A-enzymen). Dit kan leiden tot verlies van het therapeutische effect van Eviplera (zie rubriek 4.3).
<b>GLUCOCORTICOÏDEN</b>		
Dexamethason (systemisch, behalve voor gebruik als éénmalige dosis)	Interactie niet onderzocht met componenten van Eviplera.	Eviplera dient niet te worden gebruikt in combinatie met systemisch dexamethason (behalve als éénmalige dosis) omdat gelijktijdige toediening een aanzienlijke dosisafhankelijke daling van de plasmaconcentraties van rilpivirine kan veroorzaken (inductie van CYP3A-enzymen). Dit kan leiden tot verlies van het therapeutische effect van Eviplera (zie rubriek 4.3).  Alternatieven moeten worden overwogen, met name voor langdurig gebruik.
<b>PROTONPOMPREMMERS</b>		
Omeprazol/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	Eviplera mag niet worden gebruikt in combinatie met protonpompremmers omdat gelijktijdige toediening waarschijnlijk een aanzienlijke daling van de plasmaconcentraties van rilpivirine veroorzaakt (verminderde absorptie, stijging van de pH in de maag). Dit kan leiden tot verlies van het therapeutische effect van Eviplera (zie rubriek 4.3).
Omeprazol (eenmaal daags 20 mg)/Rilpivirine <sup>1</sup>	Omeprazol: AUC: ↓ 14% $C_{min}$ : n.v.t. $C_{max}$ : ↓ 14%	
Lansoprazol <sup>2</sup> Rabeprazol <sup>2</sup> Pantoprazol <sup>2</sup> Esomeprazol <sup>2</sup>	Rilpivirine: AUC: ↓ 40% $C_{min}$ : ↓ 33% $C_{max}$ : ↓ 40%	
Omeprazol/Tenofovirdisoproxil	Interactie niet onderzocht.	

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	Effecten op concentraties geneesmiddel. Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening met Eviplera
<b>H<sub>2</sub>-RECEPTORANTAGONISTEN</b>		
Famotidine/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	De combinatie van Eviplera en H <sub>2</sub> -receptorantagonisten moet met bijzondere voorzichtigheid worden gebruikt omdat gelijktijdige toediening een aanzienlijke daling van de plasmaconcentraties van rilpivirine kan veroorzaken (verminderde absorptie, stijging van de pH in de maag). Alleen H <sub>2</sub> -receptorantagonisten die eenmaal daags kunnen worden toegediend, dienen te worden gebruikt. Er moet een strikt doseringsschema met inname van de H <sub>2</sub> -receptorantagonisten minimaal 12 uur voor of minimaal 4 uur na Eviplera worden gevolgd.
Famotidine (een eenmalige dosis van 40 mg die 12 uur voor rilpivirine wordt ingenomen)/Rilpivirine <sup>1</sup>	Rilpivirine: AUC: ↓ 9% C <sub>min</sub> : n.v.t. C <sub>max</sub> : ↔	
Cimetidine <sup>2</sup> Nizatidine <sup>2</sup> Ranitidine <sup>2</sup>		
Famotidine (een eenmalige dosis van 40 mg die 2 uur voor rilpivirine wordt ingenomen)/Rilpivirine <sup>1</sup>	Rilpivirine: AUC: ↓ 76% C <sub>min</sub> : n.v.t. C <sub>max</sub> : ↓ 85%	
Famotidine (een eenmalige dosis van 40 mg die 4 uur na rilpivirine wordt ingenomen)/Rilpivirine <sup>1</sup>	Rilpivirine: AUC: ↑ 13% C <sub>min</sub> : n.v.t. C <sub>max</sub> : ↑ 21%	
Famotidine/Tenofovirdisoproxil	Interactie niet onderzocht.	
<b>ANTACIDA</b>		
Antacida (bijv. aluminium- of magnesiumhydroxide, calciumcarbonaat)	Interactie niet onderzocht met componenten van Eviplera.	De combinatie van Eviplera en antacida moet met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt omdat gelijktijdige toediening een aanzienlijke daling van de plasmaconcentraties van rilpivirine kan veroorzaken (verminderde absorptie, stijging van de pH in de maag). Antacida mogen alleen minimaal 2 uur voor of minimaal 4 uur na Eviplera worden ingenomen.

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	Effecten op concentraties geneesmiddel. Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening met Eviplera
<b>NARCOTISCHE ANALGETICA</b>		
Methadon/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	Er is geen dosisaanpassing nodig bij het starten van gelijktijdige toediening van methadon en Eviplera. Klinische controle wordt echter aanbevolen omdat een onderhoudstherapie met methadon eventueel bij sommige patiënten moet worden aangepast.
Methadon (eenmaal daags 60 – 100 mg, geïndividualiseerde dosis)/Rilpivirine	R(-) methadon: AUC: ↓ 16% C <sub>min</sub> : ↓ 22% C <sub>max</sub> : ↓ 14%  Rilpivirine: AUC: ↔* C <sub>min</sub> : ↔* C <sub>max</sub> : ↔* *op basis van historische controles	
Methadon/Tenofovirdisoproxil	Methadon: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Tenofovir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔	
<b>ANALGETICA</b>		
Paracetamol/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk.
Paracetamol (eenmalige dosis van 500 mg)/Rilpivirine <sup>1</sup>	Paracetamol: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : n.v.t. C <sub>max</sub> : ↔  Rilpivirine: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 26% C <sub>max</sub> : ↔	
Paracetamol/Tenofovirdisoproxil	Interactie niet onderzocht.	

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	Effecten op concentraties geneesmiddel. Gemiddelde percentuele verandering van AUC, $C_{max}$ , $C_{min}$	Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening met Eviplera
<b>ORALE ANTICONCEPTIVA</b>		
Ethinylestradiol/Norethindrone/ Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk.
Ethinylestradiol (eenmaal daags 0,035 mg)/Rilpivirine	Ethinylestradiol: AUC: ↔ $C_{min}$ : ↔ $C_{max}$ : ↑ 17%	
Norethindrone (eenmaal daags 1 mg)/Rilpivirine	Norethindrone: AUC: ↔ $C_{min}$ : ↔ $C_{max}$ : ↔  Rilpivirine: AUC: ↔* $C_{min}$ : ↔* $C_{max}$ : ↔* *op basis van historische controles	
Ethinylestradiol/Norethindrone/ Tenofovir-disoproxil	Ethinylestradiol: AUC: ↔ $C_{max}$ : ↔  Tenofovir: AUC: ↔ $C_{max}$ : ↔	
Norgestimaat/Ethinylestradiol/Tenofovirdisoproxil	Norgestimaat: AUC: ↔ $C_{max}$ : ↔ $C_{min}$ : n.v.t.  Ethinylestradiol: AUC: ↔ $C_{max}$ : ↔ $C_{min}$ : ↔	Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk.
<b>ANTIARITMICA</b>		
Digoxine/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk.
Digoxine/Rilpivirine	Digoxine: AUC: ↔ $C_{min}$ : n.v.t. $C_{max}$ : ↔	
Digoxine/Tenofovirdisoproxil	Interactie niet onderzocht.	
<b>ANTICOAGULANTIA</b>		
Dabigatran-etexilaat	Interactie niet onderzocht met componenten van Eviplera.	Een risico op stijgingen van de plasmaconcentraties van dabigatran kan niet worden uitgesloten (remming van intestinale P-gp).  De combinatie van Eviplera en dabigatran-etexilaat moet met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt.

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	Effecten op concentraties geneesmiddel. Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening met Eviplera
<b>IMMUNOSUPPRESSIVA</b>		
Tacrolimus/Tenofovirdisoproxil/Emtricitabine	Tacrolimus: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : n.v.t.  Emtricitabine: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : n.v.t.  Tenofovir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : n.v.t.	Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk.
<b>ANTIDIABETICA</b>		
Metformine/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk.
Metformine (eenmalige dosis van 850 mg)/Rilpivirine	Metformine: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : n.v.t. C <sub>max</sub> : ↔	
Metformine/Tenofovir-disoproxil	Interactie niet onderzocht.	
<b>KRUIDENGENEESMIDDELEN</b>		
Sint-janskruid ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Interactie niet onderzocht met componenten van Eviplera.	Eviplera mag niet worden gebruikt in combinatie met producten die sint-janskruid bevatten, omdat gelijktijdige toediening een aanzienlijke daling van de plasmaconcentraties van rilpivirine kan veroorzaken. Dit kan leiden tot verlies van het therapeutische effect van Eviplera (zie rubriek 4.3).
<b>HMG CO-A REDUCTASEREMMERS</b>		
Atorvastatine/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk.
Atorvastatine (eenmaal daags 40 mg)/Rilpivirine <sup>1</sup>	Atorvastatine: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 15% C <sub>max</sub> : ↑ 35%  Rilpivirine: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 9%	
Atorvastatine/Tenofovir-disoproxil	Interactie niet onderzocht.	

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	Effecten op concentraties geneesmiddel. Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening met Eviplera
<b>FOSFODIËSTERASEREMMERS TYPE 5 (PDE-5)</b>		
Sildenafil/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk.
Sildenafil (eenmalige dosis van 50 mg)/Rilpivirine <sup>1</sup>	Sildenafil: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : n.v.t. C <sub>max</sub> : ↔	
Vardenafil <sup>2</sup> Tadalafil <sup>2</sup>	Rilpivirine: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔	
Sildenafil/Tenofovirdisoproxil	Interactie niet onderzocht.	

n.v.t. = niet van toepassing

- 1 Dit onderzoek naar interacties is uitgevoerd met een hogere dosis dan de aanbevolen dosis voor rilpivirinehydrochloride om het maximale effect op het gelijktijdig toegediende geneesmiddel te beoordelen. De doseringsaanbeveling is van toepassing op de aanbevolen dosis rilpivirine van eenmaal daags 25 mg.
- 2 Dit zijn geneesmiddelen binnen dezelfde klasse waarvoor vergelijkbare interacties kunnen worden voorspeld.
- 3 Dit onderzoek naar interacties is uitgevoerd met een hogere dosis dan de aanbevolen dosis voor rilpivirinehydrochloride om het maximale effect op het gelijktijdig toegediende geneesmiddel te beoordelen.
- 4 De meest voorkomende circulerende metabooliet van sofosbuvir.
- 5 Onderzoek uitgevoerd met extra voxilaprevir 100 mg om blootstellingen aan voxilaprevir te bereiken die worden verwacht bij met hepatitis C-virus (HCV) geïnfecteerde patiënten.
- 6 Onderzoek uitgevoerd met emtricitabine/rilpivirine/tenofoviralafenamide-tablet met vaste-dosiscombinatie.

#### 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

##### Vruchtbare vrouwen / anticonceptie voor mannen en vrouwen

Het gebruik van Eviplera moet gepaard gaan met het gebruik van effectieve anticonceptie.

##### Zwangerschap

Er zijn geen adequate en goed gecontroleerde onderzoeken van Eviplera of de componenten ervan uitgevoerd bij zwangere vrouwen. Een matige hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (tussen 300 tot 1.000 zwangerschapsuitkomsten) duidt erop dat rilpivirine niet misvormend of foetaal/neonataal toxisch is (zie rubrieken 4.4, 5.1 en 5.2). Een lagere blootstelling aan rilpivirine werd waargenomen tijdens zwangerschap; de virale belasting moet derhalve nauwlettend worden gecontroleerd. Een grote hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (meer dan 1.000 zwangerschapsuitkomsten) duidt erop dat emtricitabine en tenofovirdisoproxil niet misvormend of foetaal/neonataal toxisch is.

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3) bij de componenten van Eviplera.

Het gebruik van Eviplera tijdens de zwangerschap kan zo nodig worden overwogen.

##### Borstvoeding

Emtricitabine en tenofovirdisoproxil worden uitgescheiden in de moedermelk. Het is niet bekend of rilpivirine in de moedermelk wordt uitgescheiden. Rilpivirine wordt uitgescheiden in de moedermelk van ratten.

Er is onvoldoende informatie over de effecten van Eviplera op pasgeborenen/zuigelingen.

Vanwege de mogelijkheid van bijwerkingen bij met moedermelk gevoede zuigelingen, moeten vrouwen worden geïnstrueerd geen borstvoeding te geven als ze Eviplera krijgen.

Om overdracht van HIV naar de baby te voorkomen wordt aanbevolen dat vrouwen met HIV hun baby geen borstvoeding geven.

### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van Eviplera op de vruchtbaarheid bij mensen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op schadelijke effecten van emtricitabine, rilpivirinehydrochloride of tenofovirdisoproxil op de vruchtbaarheid.

## **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Eviplera heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten dienen echter ingelicht te worden over het feit, dat er melding is gemaakt van vermoeidheid, duizeligheid en slaperigheid tijdens behandeling met de componenten van Eviplera (zie rubriek 4.8). Hiermee moet rekening worden gehouden bij het beoordelen van het vermogen van een patiënt om een voertuig te besturen of machines te bedienen.

## **4.8 Bijwerkingen**

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De combinatie van emtricitabine, rilpivirine en tenofovirdisoproxil is onderzocht door toediening van de afzonderlijke componenten aan nog niet eerder behandelde patiënten (fase III-onderzoeken C209 en C215). De behandeling met één tablet (STR, *single tablet regimen*), Eviplera, is onderzocht bij patiënten met virologische onderdrukking die overschakelden van een behandeling met een met ritonavir versterkte PI (fase III-onderzoek GS-US-264-0106) of van efavirenz/emtricitabine/tenofovirdisoproxil (fase IIb-onderzoek GS-US-264-0111). Bij nog niet eerder behandelde patiënten waren de meest gemelde bijwerkingen die mogelijk of waarschijnlijk gerelateerd waren met rilpivirinehydrochloride en emtricitabine/tenofovirdisoproxil misselijkheid (9%), duizeligheid (8%), abnormale dromen (8%), hoofdpijn (6%), diarree (5%) en slapeloosheid (5%) (gepoolde gegevens van de klinische fase III-onderzoeken C209 en C215, zie rubriek 5.1). Bij patiënten met virologische onderdrukking die overschakelden op Eviplera waren de meest gemelde bijwerkingen die mogelijk of waarschijnlijk gerelateerd waren met Eviplera vermoeidheid (3%), diarree (3%), misselijkheid (2%) en slapeloosheid (2%) (gegevens over 48 weken van het fase III-onderzoek GS-US-264-0106). Het veiligheidsprofiel van emtricitabine en tenofovirdisoproxil was in deze onderzoeken consistent met voorgaande ervaringen wanneer elk van deze middelen samen met andere antiretrovirale middelen werd toegediend.

Bij patiënten die tenofovirdisoproxil ontvingen, zijn in zeldzame gevallen nierfunctiestoornis, nierfalen en soms voorkomende gevallen van proximale niertubulopathie (waaronder syndroom van Fanconi), soms leidend tot botafwijkingen (die zelden bijdragen aan het ontstaan van fractures), gemeld. Controle van de nierfunctie wordt aanbevolen voor patiënten die Eviplera krijgen (zie rubriek 4.4).

Stoppen van de behandeling met Eviplera bij patiënten met gelijktijdige infectie met HIV en HBV kan gepaard gaan met ernstige acute exacerbaties van hepatitis (zie rubriek 4.4).

### Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen uit klinisch onderzoek en postmarketingervaring die ten minste mogelijk gerelateerd zijn met de behandeling met de componenten van Eviplera, worden hierna in tabel 2 genoemd, per lichaamssysteem, orgaanklasse en frequentie. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. De frequentie wordt gedefinieerd als zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ) of zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ).

**Tabel 2: Samenvatting in tabelvorm van de bijwerkingen met Eviplera op basis van ervaring uit klinisch onderzoek en tijdens postmarketinggebruik met Eviplera en de individuele componenten ervan**

Frequentie	Bijwerking
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>	
Vaak:	neutropenie <sup>1</sup> , verlaagd aantal witte bloedcellen <sup>2</sup> , verlaagde hemoglobine <sup>2</sup> , verlaagd aantal bloedplaatjes <sup>2</sup>
Soms:	anemie <sup>1, 4</sup>
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	
Vaak:	allergische reactie <sup>1</sup>
Soms:	immuunreactiverings-syndroom
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	
Zeer vaak:	verhoogd totaal cholesterolgehalte (nuchter) <sup>2</sup> , verhoogd LDL-cholesterolgehalte (nuchter) <sup>2</sup> , hypofosfatemie <sup>3, 5</sup>
Vaak:	hypertriglyceridemie <sup>1, 2</sup> , hyperglykemie <sup>1</sup> , verminderde eetlust <sup>2</sup>
Soms:	hypokaliëmie <sup>3, 5</sup>
Zelden:	lactatacidose <sup>3</sup>
<i>Psychische stoornissen</i>	
Zeer vaak:	slapeloosheid <sup>1, 2</sup>
Vaak:	depressie <sup>2</sup> , depressieve stemming <sup>2</sup> , slaapstoornissen <sup>2</sup> , abnormale dromen <sup>1, 2</sup>
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	
Zeer vaak:	hoofdpijn <sup>1, 2, 3</sup> , duizeligheid <sup>1, 2, 3</sup>
Vaak:	slaperigheid <sup>2</sup>
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i>	
Zeer vaak:	verhoogde pancreasamylasespiegels <sup>2</sup> , braken <sup>1, 2, 3</sup> , diarree <sup>1, 3</sup> , misselijkheid <sup>1, 2, 3</sup>
Vaak:	verhoogde amylasespiegels waaronder verhoogde pancreasamylasespiegels <sup>1</sup> , verhoogde serumlipasespiegels <sup>1, 2</sup> , abdominale pijn <sup>1, 2, 3</sup> , buikklachten <sup>2</sup> , opgezet buik <sup>3</sup> , dyspepsie <sup>1</sup> , flatulentie <sup>3</sup> , droge mond <sup>2</sup>
Soms:	pancreatitis <sup>3</sup>
<i>Lever- en galaandoeningen</i>	
Zeer vaak:	verhoogde transaminasen (ASAT en/of ALAT) <sup>1, 2, 3</sup>
Vaak:	verhoogd bilirubine <sup>1, 2</sup>
Zelden:	hepatitis <sup>3</sup> , hepatische steatose <sup>3</sup>
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	
Zeer vaak:	uitslag <sup>1, 2, 3</sup>
Vaak:	vesiculobulleuze uitslag <sup>1</sup> , pustuleuze uitslag <sup>1</sup> , urticaria <sup>1</sup> , huidverkleuring (toegenomen pigmentatie) <sup>1, 4</sup> , maculopapulaire uitslag <sup>1</sup> , jeuk <sup>1</sup>
Soms:	angio-oedeem <sup>1, 3, 6</sup> , ernstige huidreacties met systemische symptomen <sup>7</sup>
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>	
Zeer vaak:	verhoogd creatinekinase <sup>1</sup>
Vaak:	botmineraaldichtheid verlaagd <sup>3</sup>
Soms:	rabdomyolyse <sup>3, 5</sup> , spierzwakte <sup>3, 5</sup>
Zelden:	osteomalacie (die zich manifesteert als botpijn en zelden bijdraagt aan het ontstaan van fracturen) <sup>3, 5, 8</sup> , myopathie <sup>3, 5</sup>
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>	
Soms:	proximale niertubulopathie waaronder syndroom van Fanconi <sup>3</sup> , verhoogd creatinine <sup>3</sup> , proteïnurie <sup>3</sup>
Zelden:	nierfalen (acuut en chronisch) <sup>3</sup> , acute tubulaire necrose <sup>3</sup> , nefritis (inclusief acute interstitiële nefritis) <sup>3, 8</sup> , nefrogene diabetes insipidus <sup>3</sup>
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	
Zeer vaak:	asthenie <sup>1, 3</sup>
Vaak:	pijn <sup>1</sup> , vermoeidheid <sup>2</sup>

1 Bijwerking geïdentificeerd voor emtricitabine.

2 Bijwerking geïdentificeerd voor rilpivirinehydrochloride.

3 Bijwerking geïdentificeerd voor tenofoviridisoproxil.



- 4 Bij toediening van emtricitabine aan pediatrische patiënten trad vaak anemie en zeer vaak huidverkleuring (toegenomen pigmentatie) op (zie rubriek 4.8, *Pediatrische patiënten*).
- 5 Deze bijwerking kan optreden als gevolg van proximale niertubulopathie. Er wordt vanuit gegaan dat dit bij afwezigheid van deze aandoening niet in een oorzakelijk verband staat met tenofovirdisoproxil.
- 6 Dit was een zeldzame bijwerking voor tenofovirdisoproxil. Deze bijwerking werd ook aan de hand van postmarketingbewaking geïdentificeerd als bijwerking voor emtricitabine maar niet waargenomen in gerandomiseerde gecontroleerde klinische onderzoeken bij volwassen en pediatrische HIV-patiënten van emtricitabine. De frequentie categorie 'soms' werd geschat aan de hand van een statistische berekening op basis van het totale aantal patiënten dat werd blootgesteld aan emtricitabine in deze klinische onderzoeken (n = 1.563).
- 7 Deze bijwerking werd aan de hand van postmarketingbewaking geïdentificeerd voor Eviplera (vaste-dosiscombinatie) maar niet waargenomen in gerandomiseerd gecontroleerd klinisch onderzoek voor Eviplera. De frequentie categorie werd geschat aan de hand van een statistische berekening op basis van het totale aantal patiënten dat werd blootgesteld aan Eviplera of aan alle componenten ervan in gerandomiseerd gecontroleerd klinisch onderzoek (n = 1.261). Zie rubriek 4.8, *Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen*.
- 8 Deze bijwerking werd aan de hand van postmarketingbewaking geïdentificeerd voor tenofovirdisoproxil maar niet waargenomen in gerandomiseerd gecontroleerd klinisch onderzoek of het uitgebreide toegangsprogramma voor tenofovirdisoproxil. De frequentie categorie werd geschat aan de hand van een statistische berekening op basis van het totale aantal patiënten dat werd blootgesteld aan tenofovirdisoproxil in gerandomiseerd gecontroleerd klinisch onderzoek en het uitgebreide toegangsprogramma (n = 7.319).

## Afwijkingen in laboratoriumwaarden

### *Lipiden*

Na 96 weken was in de gepoolde fase III-onderzoeken C209 en C215, met nog niet eerder behandelde patiënten, bij de rilpivirinegroep de gemiddelde verandering vanaf de uitgangswaarde in totaal-cholesterolgehalte (nuchter) 5 mg/dl, in high-density lipoproteïne (HDL)-cholesterolgehalte (nuchter) 4 mg/dl, in low-density lipoproteïne (LDL)-cholesterolgehalte (nuchter) 1 mg/dl en in triglyceridegehalte (nuchter) –7 mg/dl. Na 48 weken in fase III-onderzoek GS-US-264-0106, met patiënten met virologische onderdrukking die van een behandeling met een met ritonavir versterkte PI overschakelden op Eviplera, bedroeg de gemiddelde verandering vanaf de uitgangswaarde in totaal-cholesterolgehalte (nuchter) –24 mg/dl, in HDL-cholesterolgehalte (nuchter) –2 mg/dl, in LDL-cholesterolgehalte (nuchter) –16 mg/dl en in triglyceridegehalte (nuchter) –64 mg/dl.

## Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

### *Nierfunctiestoornis*

Aangezien Eviplera nierschade kan veroorzaken, wordt controle van de nierfunctie aanbevolen (zie rubrieken 4.4 en 4.8 *Samenvatting van het veiligheidsprofiel*). Over het algemeen verdween proximale niertubulopathie vanzelf of verbeterde na stoppen van de behandeling met tenofovirdisoproxil. Bij sommige patiënten verdwenen de afnamen in CrCl echter niet volledig, hoewel de behandeling met tenofovirdisoproxil werd gestopt. Patiënten met risico op een nierfunctiestoornis (zoals patiënten met renale risicofactoren in de uitgangssituatie, voortgeschreden HIV-infectie, of patiënten die gelijktijdig nefrotoxische geneesmiddelen krijgen) lopen ondanks stoppen van de behandeling met tenofovirdisoproxil een verhoogd risico op een onvolledig herstel van de nierfunctie (zie rubriek 4.4).

### *Lactaatacidose*

Er zijn gevallen van lactaatacidose gemeld met alleen tenofovirdisoproxil of in combinatie met andere antiretrovirale middelen. Patiënten met predisponerende factoren, zoals patiënten met gedecompenseerde leverziekte of patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen krijgen waarvan bekend is dat ze lactaatacidose induceren, hebben een verhoogd risico op ernstige lactaatacidose tijdens behandeling met tenofovirdisoproxil, waaronder met fatale gevolgen.

### *Metabole parameters*

Gewicht en de serumlipiden- en bloedglucosespiegels kunnen toenemen tijdens antiretrovirale behandeling (zie rubriek 4.4).

### *Immuunreactiveringssyndroom*

Bij met HIV geïnfecteerde patiënten die op het moment dat CART wordt gestart een ernstige immuundeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische infecties voordoen. Auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) zijn ook gerapporteerd; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter

variabeler en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden (zie rubriek 4.4).

#### *Osteonecrose*

Er zijn gevallen van osteonecrose gemeld, vooral bij patiënten met algemeen erkende risicofactoren, voortgeschreden HIV-infectie of langdurige blootstelling aan CART. De frequentie hiervan is onbekend (zie rubriek 4.4).

#### *Ernstige huidreacties*

Tijdens postmarketingervaring met Eviplera zijn ernstige huidreacties met systemische symptomen gerapporteerd, waaronder uitslag die gepaard gaat met koorts, blaren, conjunctivitis, angio-oedeem, verhoogde leverfunctiewaarden en/of eosinofilie (zie rubriek 4.4).

#### Pediatrische patiënten

Er zijn onvoldoende veiligheidsgegevens beschikbaar voor kinderen jonger dan 18 jaar. Eviplera wordt niet aanbevolen voor deze patiënten (zie rubriek 4.2).

Wanneer emtricitabine (een van de componenten van Eviplera) aan pediatrische patiënten werd toegediend, werden er naast de bij volwassenen gemelde bijwerkingen de volgende bijwerkingen vaker waargenomen: anemie kwam vaak (9,5%) en huidverkleuring (toegenomen pigmentatie) zeer vaak (31,8%) voor bij pediatrische patiënten (zie rubriek 4.8, Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm).

#### Andere speciale patiëntgroepen

##### *Ouderen*

Eviplera is niet bestudeerd bij patiënten ouder dan 65 jaar. Bij oudere patiënten is de kans op verminderde nierfunctie groter. Daarom dient men voorzichtig te zijn bij de behandeling van oudere patiënten met Eviplera (zie rubriek 4.4).

##### *Patiënten met nierfunctiestoornis*

Aangezien tenofovirdisoproxil nefrotoxiciteit kan veroorzaken, wordt aanbevolen de nierfunctie nauwlettend te controleren bij patiënten met een nierfunctiestoornis die met Eviplera worden behandeld (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 5.2).

##### *HIV-patiënten met gelijktijdige HBV- of HCV-infectie*

Het bijwerkingenprofiel van emtricitabine, rilpivirinehydrochloride en tenofovirdisoproxil bij HIV-patiënten met gelijktijdige HBV- of HCV-infectie was gelijk aan het profiel dat waargenomen wordt bij HIV-patiënten zonder gelijktijdige HBV- of HCV-infectie. Zoals echter te verwachten was bij deze patiëntengroep, kwamen verhogingen in ASAT- en ALAT-spiegels vaker voor dan bij de algemene met HIV geïnfecteerde populatie.

##### *Exacerbaties van hepatitis na stopzetting van de behandeling*

Bij HIV-patiënten met gelijktijdige HBV-infectie hebben klinisch onderzoek en laboratoriumonderzoek aanwijzingen voor hepatitis opgeleverd na stopzetting van de behandeling (zie rubriek 4.4).

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

## **4.9 Overdosering**

In geval van een overdosis kan er sprake zijn van een verhoogd risico op bijwerkingen gerelateerd aan Eviplera en de individuele componenten ervan.

Bij een overdosis moet de patiënt op tekenen van toxiciteit (zie rubriek 4.8) gecontroleerd worden, en waar nodig ondersteunende standaardbehandeling toegepast worden, waaronder observatie van de klinische toestand van de patiënt en bewaking van de vitale functies en een ECG (QT-interval).

Er is geen specifiek tegengif voor overdosering met Eviplera. Max. 30% van de dosis emtricitabine en ca. 10% van de dosis tenofovir kan verwijderd worden door middel van hemodialyse. Het is niet bekend of emtricitabine of tenofovir verwijderd kan worden door middel van peritoneale dialyse. Aangezien rilpivirine zich sterk aan eiwitten bindt, is het onwaarschijnlijk dat dialyse tot een significante verwijdering van de werkzame stof leidt. Verdere aanpak dient te gebeuren zoals klinisch aangewezen of zoals aanbevolen door het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum (NVIC), voor zover aanwezig.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antivirale middelen voor systemisch gebruik; antivirale geneesmiddelen voor de behandeling van HIV-infecties, combinaties. ATC-code: J05AR08.

#### Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Emtricitabine is een nucleoside-analoog van cytidine. Tenofovirdisoproxil wordt *in vivo* omgezet in tenofovir, een nucleoside-monofosfaat- (nucleotide-) analoog van adenosine-monofosfaat. Zowel emtricitabine als tenofovir werken specifiek tegen HIV-1, HIV-2 en HBV.

Rilpivirine is een diarylpyrimidine-NNRTI van HIV-1. Rilpivirine werkt door niet-competitieve remming van HIV-1 reverse transcriptase (RT).

Emtricitabine en tenofovir worden gefosforyleerd door cellulaire enzymen om zo respectievelijk emtricitabinet trifosfaat en tenofovirdifosfaat te vormen. *In vitro*-onderzoek heeft aangetoond dat zowel emtricitabine als tenofovir volledig gefosforyleerd kunnen worden wanneer deze samen in cellen gecombineerd worden. Emtricitabinet trifosfaat en tenofovirdifosfaat remmen de HIV-1 RT competitief, wat DNA-keten-terminatie tot gevolg heeft.

Zowel emtricitabinet trifosfaat als tenofovirdifosfaat zijn zwakke remmers van DNA-polymerases bij zoogdieren en noch *in vitro* noch *in vivo* was er bewijs van toxiciteit voor mitochondria. Rilpivirine remt de menselijke cellulaire DNA-polymerases  $\alpha$ ,  $\beta$  en het polymerase  $\gamma$  van mitochondriaal DNA niet af.

#### Antivirale werking *in vitro*

De drievoudige combinatie van emtricitabine, rilpivirine en tenofovir vertoonde een synergistische antivirale werking in celkweeken.

De antivirale werking van emtricitabine tegen laboratoriumisolaten en klinische isolaten van HIV-1 werd onderzocht in lymfoblastoïde cellijnen, de MAGI-CCR5-celijn en mononucleaire cellen uit perifeer bloed. De waarden voor de 50% effectieve concentratie (EC<sub>50</sub>) lagen voor emtricitabine in het bereik van 0,0013 tot 0,64  $\mu$ M.

Emtricitabine liet een antivirale werking in celkweeken zien tegen HIV-1-subtypen A, B, C, D, E, F en G (EC<sub>50</sub>-waarden varieerden van 0,007 tot 0,075  $\mu$ M) en vertoonde stamspecifieke werking tegen HIV-2 (EC<sub>50</sub>-waarden varieerden van 0,007 tot 1,5  $\mu$ M).

In combinatieonderzoeken van emtricitabine met NRTI's (abacavir, didanosine, lamivudine, stavudine, tenofovir en zidovudine), NNRTI's (delavirdine, efavirenz, nevirapine en rilpivirine) en proteaseremmers (amprenavir, nelfinavir, ritonavir en saquinavir) werden additieve tot synergistische effecten waargenomen.

Rilpivirine vertoonde een werking tegen laboratoriumstammen van wild-type HIV-1 in een sterk geïnfecteerde T-cel lijn met een mediane EC<sub>50</sub>-waarde voor HIV-1/IIIB van 0,73 nM (0,27 ng/ml). Hoewel rilpivirine *in vitro* een beperkte werking tegen HIV-2 liet zien met EC<sub>50</sub>-waarden die varieerden van 2.510 tot 10.830 nM (920 tot 3.970 ng/ml), wordt een behandeling van HIV-2-infecties met rilpivirinehydrochloride bij afwezigheid van klinische gegevens niet aanbevolen.

Rilpivirine vertoonde ook een antivirale werking tegen een breed spectrum van primaire HIV-1-isolaten van groep M (subtypen A, B, C, D, F, G, H) met EC<sub>50</sub>-waarden die varieerden van 0,07 tot 1,01 nM (0,03 tot 0,37 ng/ml) en primaire isolaten van groep O met EC<sub>50</sub>-waarden die varieerden van 2,88 tot 8,45 nM (1,06 tot 3,10 ng/ml).

De antivirale werking van tenofovir tegen laboratoriumisolaten en klinische isolaten van HIV-1 werd onderzocht in lymfoblastoïde cellijnen, primaire monocytair/macrofage cellen en lymfocyten uit perifere bloed. De EC<sub>50</sub>-waarden voor tenofovir lagen tussen 0,04 en 8,5 µM.

Tenofovir liet een antivirale werking in celkweken zien tegen HIV-1-subtypen A, B, C, D, E, F, G en O (EC<sub>50</sub>-waarden varieerden van 0,5 tot 2,2 µM) en vertoonde stamspecifieke werking tegen HIV-2 (EC<sub>50</sub>-waarden varieerden van 1,6 tot 5,5 µM).

In combinatieonderzoeken van tenofovir met NRTI's (abacavir, didanosine, emtricitabine, lamivudine, stavudine en zidovudine), NNRTI's (delavirdine, efavirenz, nevirapine en rilpivirine) en proteaseremmers (amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir en saquinavir) werden additieve tot synergistische effecten waargenomen.

### Resistentie

Rekening houdend met alle beschikbare *in vitro*-gegevens en gegevens afkomstig van niet eerder behandelde patiënten, kunnen de volgende resistentie-geassocieerde mutaties in HIV-1 RT, wanneer aanwezig in de uitgangssituatie, de werking van Eviplera beïnvloeden: K65R, K70E, K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138Q, E138R, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, M184I, M184V, Y188L, H221Y, F227C, M230I, M230L en de combinatie van L100I en K103N.

Een negatieve invloed door andere dan de hierboven vermelde NNRTI-mutaties (bijv. de mutaties K103N of L100I, als enkelvoudige mutaties) kan niet worden uitgesloten, omdat dit niet *in vivo* bij een voldoende aantal patiënten is onderzocht.

Net als bij andere antiretrovirale geneesmiddelen moeten het testen op resistentie en/of resistentiegegevens uit het verleden als richtlijn dienen voor het gebruik van Eviplera (zie rubriek 4.4).

### *In celkweken*

*In vitro* en bij sommige met HIV-1 geïnfecteerde patiënten is resistentie tegen emtricitabine of tenofovir waargenomen door de ontwikkeling van de M184V- of M184I-substitutie in RT bij emtricitabine, of de K65R-substitutie in RT bij tenofovir. Bovendien is een K70E-substitutie in HIV-1 RT door tenofovir geselecteerd, die tot een licht verminderde gevoeligheid voor abacavir, emtricitabine, tenofovir en lamivudine leidt. Er zijn geen andere routes van resistentie tegen emtricitabine of tenofovir vastgesteld. Emtricitabine-resistente virussen met de M184V/I-mutatie waren kruisresistent tegen lamivudine, maar bleven hun gevoeligheid voor didanosine, stavudine, tenofovir, zalcitabine en zidovudine behouden. De K65R-mutatie kan ook worden geselecteerd door abacavir of didanosine en resulteert in verminderde gevoeligheid voor deze middelen plus voor lamivudine, emtricitabine en tenofovir. Tenofoviridisoproxil dient vermeden te worden bij patiënten met HIV-1 dat de K65R-mutatie bevat. De K65R-, M184V- en K65R+M184V-mutanten van HIV-1 blijven volledig gevoelig voor rilpivirine.

Rilpivirineresistente stammen werden geselecteerd in celkweken die uitgingen van zowel wild-type HIV-1 van verschillende oorsprong en subtypen als van NNRTI-resistent HIV-1. De meest waargenomen resistentie-geassocieerde mutaties die optraden, waren onder andere L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C en M230I.

#### *Bij nog niet eerder behandelde met HIV-1 geïnfecteerde patiënten*

Voor de resistentie-analyses werd een bredere definitie van virologisch falen gehanteerd dan bij de primaire analyse van de werkzaamheid. In de cumulatieve gepoolde resistentie-analyse van week 96 werd voor patiënten die rilpivirine in combinatie met emtricitabine/tenofoviridisoproxil kregen, binnen de eerste 48 weken van deze onderzoeken een groter risico op virologisch falen waargenomen voor patiënten in de rilpivirinegroep (11,5% in de rilpivirinegroep en 4,2% in de efavirenzgroep), terwijl er in de analyse van week 48 tot week 96 lage percentages virologisch falen, vergelijkbaar tussen de beide behandelingsgroepen, werden waargenomen (15 patiënten of 2,7% in de rilpivirinegroep en 14 patiënten of 2,6% in de efavirenzgroep). Van deze gevallen van virologisch falen traden 5/15 (rilpivirine) en 5/14 (efavirenz) op bij patiënten met een virusbelasting bij baseline van  $\leq 100.000$  kopieën/ml.

In de gepoolde resistentie-analyse van week 96 voor patiënten die in de klinische fase III-onderzoeken C209 en C215 emtricitabine/tenofoviridisoproxil + rilpivirinehydrochloride kregen, waren er 78 patiënten met virologisch falen waarbij informatie over genotypische resistentie beschikbaar was voor 71 van die patiënten. In deze analyse waren de met NNRTI-resistentie geassocieerde mutaties die het meest bij deze patiënten optraden: V90I, K101E, E138K/Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y en F227C. De meest voorkomende mutaties waren hetzelfde in de analyses van week 48 en week 96. De aanwezigheid van de mutaties V90I en V189I in de uitgangssituatie had in de onderzoeken geen effect op de respons. De E138K-substitutie trad het vaakst op tijdens behandeling met rilpivirine, gewoonlijk in combinatie met de M184I-substitutie. 52% van de patiënten met virologisch falen in de rilpivirinegroep ontwikkelde gelijktijdig met NNRTI- en NRTI-resistentie geassocieerde mutaties. De met NRTI-resistentie geassocieerde mutaties die bij 3 of meer patiënten optraden, waren: K65R, K70E, M184V/I en K219E tijdens de behandelingsperiode.

Tot en met week 96 hadden in de rilpivirinegroep minder patiënten met een virusbelasting bij baseline van  $\leq 100.000$  kopieën/ml resistentie-geassocieerde substituties en/of fenotypische resistentie tegen rilpivirine (7/288) dan patiënten met een virusbelasting bij baseline van  $> 100.000$  kopieën/ml (30/262). Onder die patiënten die resistentie tegen rilpivirine ontwikkelden, vertoonden 4/7 patiënten met een virusbelasting bij baseline van  $\leq 100.000$  kopieën/ml en 28/30 patiënten met een virusbelasting bij baseline van  $> 100.000$  kopieën/ml kruisresistentie tegen andere NNRTI's.

#### *Bij met HIV-1 geïnfecteerde patiënten met virologische onderdrukking*

##### *Onderzoek GS-US-264-0106*

Van de 469 met Eviplera behandelde patiënten (317 patiënten die bij aanvang overschakelden op Eviplera [Evipleragroep] en 152 patiënten die in week 24 overschakelden [DS-groep, *Delayed Switch*]) werden in totaal 7 patiënten getest op ontwikkeling van resistentie, en van al deze patiënten waren genotypische en fenotypische gegevens beschikbaar. Tot en met week 24 ontwikkelden twee patiënten die bij aanvang overschakelden op Eviplera (2 van de 317 patiënten; 0,6%) en één patiënt die behandeling met de met ritonavir versterkte PI had behouden (SBR-groep, *Stayed on Baseline Regimen*) (1 van de 159 patiënten; 0,6%) genotypische en/of fenotypische resistentie tegen de onderzoeksgeneesmiddelen. Na week 24 ontwikkelde het HIV-1 van nog 2 patiënten in de Evipleragroep in week 48 resistentie (in totaal 4 van de 469 patiënten; 0,9%). De andere 3 met Eviplera behandelde patiënten hadden geen tijdens de behandeling optredende resistentie.

De meest voorkomende resistentiemutaties bij met Eviplera behandelde patiënten waren M184V/I en E138K in RT. Alle patiënten bleven gevoelig voor tenofovir. Van de 24 met Eviplera behandelde patiënten die al bij aanvang de NNRTI-geassocieerde substitutie K103N in hun HIV-1 hadden, behielden 17 van de 18 patiënten in de Evipleragroep en 5 van de 6 patiënten in de SBR-groep na overschakelen op Eviplera virologische onderdrukking, tot en met respectievelijk 48 en 24 weken behandeling. Eén patiënt die al bij aanvang de substitutie K103N had, vertoonde in week 48 virologisch falen met verdere resistentie.

##### *Onderzoek GS-US-264-0111*

Tot en met week 48 kwam het niet tot resistentie-ontwikkeling bij de 2 patiënten met virologisch falen onder de patiënten die van efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil overschakelden op Eviplera (0 van de 49 patiënten).

## Kruisresistentie

Er is geen significante kruisresistentie aangetoond tussen rilpivirine-resistente HIV-1-varianten en emtricitabine of tenofovir, of tussen emtricitabine- of tenofovir-resistente varianten en rilpivirine.

### *In celkweek*

#### *Emtricitabine*

Emtricitabine-resistente virussen met de M184V/I-substitutie waren kruisresistent tegen lamivudine, maar behielden hun gevoeligheid voor didanosine, stavudine, tenofovir en zidovudine.

Virussen met substituties die leiden tot verminderde gevoeligheid voor stavudine en zidovudine (thymidine-analoog geassocieerde mutaties, TAM's, M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, K219Q/E) of voor didanosine (L74V), bleven gevoelig voor emtricitabine. HIV-1 met de K103N-substitutie of andere substituties geassocieerd met resistentie tegen rilpivirine en andere NNRTI's was gevoelig voor emtricitabine.

#### *Rilpivirinehydrochloride*

In een verzameling van 67 recombinante HIV-1-laboratoriumstammen met één resistentie-geassocieerde mutatie op RT-posities die in verband worden gebracht met NNRTI-resistentie, waaronder de meest voorkomende mutaties K103N en Y181C, vertoonde rilpivirine een antivirale werking tegen 64 (96%) van deze stammen. De enige resistentie-geassocieerde mutaties die in verband worden gebracht met een afname van de gevoeligheid voor rilpivirine, waren: K101P en Y181V/I. De K103N-substitutie alleen leidde niet tot een verminderde gevoeligheid voor rilpivirine, maar de combinatie van K103N en L100I zorgde voor een 7-voudige afname van de gevoeligheid voor rilpivirine. In een ander onderzoek leidde de Y188L-substitutie voor klinische isolaten tot een 9-voudige afname van de gevoeligheid voor rilpivirine en voor plaatsgerichte mutanten tot een 6-voudige afname van de gevoeligheid voor rilpivirine.

#### *Tenofovirdisoproxil*

De K65R-substitutie en ook de K70E-substitutie resulteren in verminderde gevoeligheid voor abacavir, didanosine, lamivudine, emtricitabine en tenofovir, maar behouden gevoeligheid voor zidovudine.

Patiënten met HIV-1 bij wie drie of meer TAM's aanwezig waren die ofwel de M41L- of de L210W-substitutie in het RT omvatten, vertoonden een verminderde respons op de behandeling met tenofovirdisoproxil.

Virologische respons op tenofovirdisoproxil nam niet af bij patiënten met HIV-1 bij wie de M184V-substitutie aanwezig was die met abacavir-/emtricitabine-/lamivudine-resistentie wordt geassocieerd.

HIV-1 met de K103N-substitutie, de Y181C-substitutie of rilpivirine-geassocieerde substituties met resistentie tegen NNRTI's was gevoelig voor tenofovir.

### *Bij nog niet eerder behandelde patiënten*

Resistentie-resultaten, waaronder kruisresistentie tegen andere NNRTI's, bij patiënten die rilpivirinehydrochloride ontvingen in combinatie met emtricitabine/tenofovirdisoproxil in fase III-onderzoeken (gepoolde gegevens van C209 en C215) en virologisch falen ondervonden, worden hieronder weergegeven in tabel 3.

**Tabel 3: Fenotypische resistentie- en kruisresistentie-resultaten van onderzoeken C209 en C215 (gepoolde gegevens) voor patiënten die rilpivirinehydrochloride ontvingen in combinatie met emtricitabine/tenofoviridisoproxil in week 96 (gebaseerd op resistentie-analyse)**

	Bij patiënten met fenotypische gegevens (n = 66)	Bij patiënten met een virusbelasting bij baseline van $\leq 100.000$ kopieën/ml (n = 22)	Bij patiënten met een virusbelasting bij baseline van $> 100.000$ kopieën/ml (n = 44)
Resistentie tegen rilpivirine <sup>1</sup>	31/66	4/22	27/44
Kruisresistentie <sup>2</sup> tegen			
etravirine	28/31	3/4	25/27
efavirenz	27/31	3/4	24/27
nevirapine	13/31	1/4	12/27
Resistentie tegen emtricitabine/lamivudine (M184I/V)	40/66	9/22	31/44
Resistentie tegen tenofovir (K65R)	2/66	0/22	2/44

1 Fenotypische resistentie tegen rilpivirine ( $> 3,7$ -voudige verandering ten opzichte van controlegroep).

2 Fenotypische resistentie (Antivirogram).

#### *Bij met HIV-1 geïnfecteerde patiënten met virologische onderdrukking*

In onderzoek GS-US-264-0106 hadden 4 van de 469 patiënten die van een behandeling gebaseerd op een met ritonavir versterkte proteaseremmer (PI) overschakelden op Eviplera, tot en met week 48, HIV-1 met een verminderde gevoeligheid voor minimaal één component van Eviplera. *De novo* resistentie tegen emtricitabine/lamivudine werd in 4 gevallen waargenomen, en ook tegen rilpivirine in 2 gevallen, met daaropvolgend kruisresistentie tegen efavirenz (2/2), nevirapine (2/2) en etravirine (1/2).

#### Effecten op het electrocardiogram

Het effect van rilpivirinehydrochloride in de aanbevolen dosis van eenmaal daags 25 mg op het QTcF-interval werd onderzocht in een gerandomiseerd, placebo- en actief (moxifloxacin eenmaal daags 400 mg) gecontroleerd cross-over onderzoek bij 60 gezonde volwassenen, met 13 metingen gedurende 24 uur bij *steady-state*. Rilpivirinehydrochloride wordt in de aanbevolen dosis van eenmaal daags 25 mg niet geassocieerd met een klinisch relevant effect op QTc.

Wanneer suprathérapeutische doses van eenmaal daags 75 mg en eenmaal daags 300 mg rilpivirinehydrochloride werden onderzocht bij gezonde volwassenen, waren de maximale gemiddelde in tijd overeenkomstige (hoogste waarde van het 95% betrouwbaarheidsinterval) verschillen in QTcF-interval ten opzichte van placebo na correctie voor de uitgangswaarde respectievelijk 10,7 (15,3) en 23,3 (28,4) ms. *Steady-state* toediening van rilpivirinehydrochloride eenmaal daags 75 mg en eenmaal daags 300 mg resulteerde in een gemiddelde  $C_{max}$  die respectievelijk ongeveer 2,6 maal en 6,7 maal hoger lag dan de gemiddelde  $C_{max}$  bij *steady-state* die werd waargenomen bij de aanbevolen dosis van eenmaal daags 25 mg rilpivirinehydrochloride.

#### Klinische ervaring

##### *Nog niet eerder behandelde met HIV-1 geïnfecteerde patiënten*

De werkzaamheid van Eviplera is gebaseerd op de analyses van gegevens over 96 weken afkomstig van twee gerandomiseerde, dubbelblinde, gecontroleerde onderzoeken, C209 en C215. Nog niet eerder met antiretrovirale middelen behandelde, met HIV-1 geïnfecteerde patiënten werden in het onderzoek opgenomen (n = 1.368) met een plasma HIV-1 RNA  $\geq 5.000$  kopieën/ml en werden gescreend op gevoeligheid voor N(t)RTI en op afwezigheid van specifieke met NNRTI-resistentie geassocieerde mutaties. De onderzoeken zijn identiek van opzet met uitzondering van de basisbehandeling. Patiënten werden in een verhouding van 1:1 gerandomiseerd ingedeeld in groepen die ofwel eenmaal daags rilpivirinehydrochloride 25 mg (n = 686) ofwel eenmaal daags efavirenz 600 mg (n = 682) ontvingen naast een basisbehandeling. In

onderzoek C209 (n = 690) bestond de basisbehandeling uit emtricitabine/tenofoviridisoproxil. In onderzoek C215 (n = 678) bestond de basisbehandeling uit twee door de onderzoeker geselecteerde N(t)RTI's: emtricitabine/tenofoviridisoproxil (60%, n = 406) of lamivudine/zidovudine (30%, n = 204) of abacavir plus lamivudine (10%, n = 68).

In de gepoolde analyse voor C209 en C215 van patiënten die een basisbehandeling met emtricitabine/tenofoviridisoproxil ontvingen, waren de demografische gegevens en uitgangskennmerken evenwichtig verdeeld over de rilpivirine- en de efavirenzgroep. In tabel 4 worden de geselecteerde demografische gegevens en ziektekenmerken in de uitgangssituatie weergegeven. Het mediane plasma HIV-1 RNA was respectievelijk 5,0 en 5,0 log<sub>10</sub> kopieën/ml en het mediane aantal CD4+-cellen was respectievelijk 247 x 10<sup>6</sup> cellen/l en 261 x 10<sup>6</sup> cellen/l voor patiënten die gerandomiseerd waren toegewezen aan de rilpivirine- en de efavirenzgroep.

**Tabel 4: Demografische gegevens en uitgangskennmerken voor nog niet eerder met antiretrovirale middelen behandelde, met HIV-1 geïnfecteerde volwassen patiënten in onderzoeken C209 en C215 (gepoolde gegevens voor patiënten die rilpivirinehydrochloride of efavirenz in combinatie met emtricitabine/tenofoviridisoproxil ontvingen) in week 96**

	<b>Rilpivirine + Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil</b>	<b>Efavirenz + Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil</b>
	<b>n = 550</b>	<b>n = 546</b>
<b>Demografische gegevens</b>		
Mediane leeftijd (bereik), jaren	36,0 (18–78)	36,0 (19–69)
Geslacht		
Mannen	78%	79%
Vrouwen	22%	21%
Etniciteit		
Blank	64%	61%
Zwart/Afrikaans Amerikaans	25%	23%
Aziatisch	10%	13%
Overige	1%	1%
Vragen niet toegestaan op grond van lokale regelgeving	1%	1%
<b>Ziektekenmerken in de uitgangssituatie</b>		
Mediaan plasma HIV-1 RNA (bereik), log <sub>10</sub> kopieën/ml in uitgangssituatie	5,0 (2–7)	5,0 (3–7)
Mediaan aantal CD4+-cellen (bereik), x 10 <sup>6</sup> cellen/l in uitgangssituatie	247 (1–888)	261 (1–857)
Percentage patiënten met gelijktijdige infectie met HBV/HCV	7,7%	8,1%

Een subgroepanalyse van de virologische respons (< 50 HIV-1 RNA-kopieën/ml) na zowel 48 weken als 96 weken en virologisch falen volgens de virusbelasting bij baseline (gepoolde gegevens van de twee klinische fase III-onderzoeken, C209 en C215, voor patiënten die de basisbehandeling met emtricitabine/tenofoviridisoproxil ontvingen) wordt weergegeven in tabel 5. Het responspercentage (bevestigde niet-waarneembare virusbelasting < 50 HIV-1 RNA-kopieën/ml) in week 96 was vergelijkbaar tussen de rilpivirinegroep en de efavirenzgroep. De incidentie van virologisch falen was hoger in de rilpivirinegroep dan in de efavirenzgroep in week 96; de meeste gevallen van virologisch falen traden echter op in de eerste 48 weken van de behandeling. Het aantal gevallen van staken van de behandeling als gevolg van bijwerkingen lag in week 96 hoger in de efavirenzgroep dan in de rilpivirinegroep.



**Tabel 5: Virologische resultaten van de gerandomiseerde behandeling van onderzoeken C209 en C215 (gepoolde gegevens voor patiënten die rilpivirinehydrochloride of efavirenz ontvingen in combinatie met emtricitabine/tenofoviridisoproxil) in week 48 (primaire) en week 96**

	<b>Rilpivirine + Emtricitabine/ Tenofoviridisoproxil</b>	<b>Efavirenz + Emtricitabine/ Tenofoviridisoproxil</b>	<b>Rilpivirine + Emtricitabine/ Tenofoviridisoproxil</b>	<b>Efavirenz + Emtricitabine/ Tenofoviridisoproxil</b>
	<b>n = 550</b>	<b>n = 546</b>	<b>n = 550</b>	<b>n = 546</b>
	<b>Week 48</b>		<b>Week 96</b>	
<b>Totale respons</b> (HIV-1 RNA < 50 kopieën/ml (TLOVR <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>Volgens virusbelasting in de uitgangssituatie (kopieën/ml)</b>				
≤ 100.000	<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>
> 100.000	76,7% (201/262) (71,6; 81,8)	80,3% (233/290) (75,8; 84,9)	69,5% (182/262)	74,2% (216/291)
<b>Volgens aantal CD4+-cellen in de uitgangssituatie (x 10<sup>6</sup> cellen/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>Geen respons</b>				
Virologisch falen (alle patiënten)	9,5% (52/550)	4,2% (23/546)	11,5% (63/550) <sup>c</sup>	5,1% (28/546) <sup>d</sup>
<b>Volgens virusbelasting in de uitgangssituatie (kopieën/ml)</b>				
≤ 100.000	<b>4,2% (12/288)</b>	<b>2,3% (6/256)</b>	<b>5,9% (17/288)</b>	<b>2,4% (6/255)</b>
> 100.000	15,3% (40/262)	5,9% (17/290)	17,6% (46/262)	7,6% (22/291)
Overlijden	0	0,2% (1/546)	0	0,7% (4/546)
Staken van de behandeling als gevolg van bijwerking	2,2% (12/550)	7,1% (39/546)	3,6% (20/550)	8,1% (44/546)
Staken van de behandeling om een andere reden dan een bijwerking <sup>e</sup>	4,9% (27/550)	6,0% (33/546)	8% (44/550)	8,8% (48/546)

n = totale aantal patiënten per behandelingsgroep.

a ITT TLOVR = *Intention to treat time to loss of virologic response*.

b Het verschil in responspercentage is 1% (95% betrouwbaarheidsinterval -3% tot 6%) met behulp van normale approximatie.

c Er waren 17 nieuwe gevallen van virologisch falen tussen de primaire analyse van week 48 en week 96 (6 patiënten met een virusbelasting bij baseline van ≤ 100.000 kopieën/ml en 11 patiënten met een virusbelasting bij baseline van > 100.000 kopieën/ml). Er waren ook gevallen die opnieuw werden geclassificeerd in de primaire analyse van week 48, waarbij de meest voorkomende herclassificatie bestond uit wijziging van virologisch falen in staken van de behandeling om een andere reden dan een bijwerking.

d Er waren 10 nieuwe gevallen van virologisch falen tussen de primaire analyse van week 48 en week 96 (3 patiënten met een virusbelasting bij baseline van ≤ 100.000 kopieën/ml en 7 patiënten met een virusbelasting bij baseline van > 100.000 kopieën/ml). Er waren ook gevallen die opnieuw werden geclassificeerd in de primaire analyse van week 48, waarbij de meest voorkomende herclassificatie bestond uit wijziging van virologisch falen in staken van de behandeling om een andere reden dan een bijwerking.

e bijv. verloren voor follow-up, geen therapietrouw, toestemming ingetrokken.

Het is aangetoond dat emtricitabine/tenofoviridisoproxil + rilpivirinehydrochloride niet inferieur is aan emtricitabine/tenofoviridisoproxil + efavirenz voor wat betreft het bereiken van HIV-1 RNA < 50 kopieën/ml.

In week 96 waren de gemiddelde veranderingen in aantal CD4+-cellen vanaf de uitgangswaarde respectievelijk +226 x 10<sup>6</sup> cellen/l en +222 x 10<sup>6</sup> cellen/l voor de behandelingsgroepen rilpivirine en efavirenz van de patiënten die als basisbehandeling emtricitabine/tenofoviridisoproxil ontvingen.

Er waren geen nieuwe kruisresistentiepatronen in week 96 ten opzichte van week 48. Het resistentie-resultaat in week 96 voor patiënten met virologisch falen en fenotypische resistentie, gedefinieerd volgens het protocol, worden weergegeven in tabel 6:

**Tabel 6: Fenotypische resistentie-resultaten van onderzoeken C209 en C215 (gepoolde gegevens voor patiënten die rilpivirinehydrochloride of efavirenz ontvingen in combinatie met emtricitabine/tenofoviridisoproxil) in week 96 (gebaseerd op resistentie-analyse)**

	<b>Rilpivirine + Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil n = 550</b>	<b>Efavirenz + Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil n = 546</b>
Resistentie tegen emtricitabine/lamivudine	7,3% (40/550)	0,9% (5/546)
Resistentie tegen rilpivirine	5,6% (31/550)	0
Resistentie tegen efavirenz	5,1% (28/550)	2,2% (12/546)

Voor die patiënten bij wie een therapie met Eviplera faalde en die resistentie ontwikkelden tegen Eviplera, werd over het algemeen kruisresistentie tegen andere toegelaten NNRTI's (etravirine, efavirenz, nevirapine) waargenomen.

*Met HIV-1 geïnfecteerde patiënten met virologische onderdrukking  
Onderzoek GS-US-264-0106*

De werkzaamheid en veiligheid van het overschakelen van een met ritonavir versterkte PI in combinatie met twee NRTI's op Eviplera STR is geëvalueerd in een gerandomiseerd, open-label onderzoek bij met HIV-1 geïnfecteerde volwassenen met virologische onderdrukking. Patiënten moesten op hun eerste of tweede antiretrovirale behandelingsregime staan, zonder een voorgeschiedenis van virologisch falen, ze mochten op dat moment noch in het verleden resistentie tegen een van de drie componenten van Eviplera vertoond hebben en de virologische onderdrukking moest gedurende minimaal 6 maanden voorafgaand aan de screening stabiel zijn geweest (HIV-1 RNA < 50 kopieën/ml). Patiënten werden gerandomiseerd in een verhouding van 2:1 om ofwel bij aanvang over te schakelen op Eviplera (Evipleragroep, n = 317), of hun al bij aanvang gebruikte antiretrovirale behandeling gedurende 24 weken voort te zetten (SBR-groep, n = 159) en daarna over te schakelen op Eviplera voor nog een periode van 24 weken (DS-groep, n = 152). Patiënten hadden een gemiddelde leeftijd van 42 jaar (bereik 19 – 73), 88% was man, 77% was blank, 17% was zwart en 17% was van Spaanse/Latijns-Amerikaanse afkomst. Het gemiddelde aantal CD4-cellen bij aanvang was 584 x 10<sup>6</sup> cellen/l (bereik 42 – 1.484). De randomisatie was gestratificeerd naar gebruik van tenofoviridisoproxil en/of lopinavir/ritonavir in de behandeling bij aanvang.

De behandelingsresultaten tot en met 24 weken worden weergegeven in tabel 7.

**Tabel 7: Resultaten van de gerandomiseerde behandeling in onderzoek GS-US-264-0106 in week 24<sup>a</sup>**

	<b>Eviplergroep n = 317</b>	<b>SBR-groep (Stayed on Baseline Regimen) n = 159</b>
<b>Virologisch succes na 24 weken behandeling<sup>b</sup></b>	94% (297/317)	90% (143/159)
HIV-1 RNA < 50 kopieën/ml		
<b>Virologisch falen<sup>c</sup></b>	1% (3/317)	5% (8/159)
<b>Geen virologische gegevens in het week 24-venster</b>		
Onderzoeksgeneesmiddel gestaakt vanwege bijwerking of overlijden <sup>d</sup>	2% (6/317)	0%
Onderzoeksgeneesmiddel gestaakt om andere redenen en laatste beschikbare HIV-1 RNA-meting van < 50 kopieën/ml <sup>e</sup>	3% (11/317)	3% (5/159)
Ontbrekende gegevens in venster, maar het onderzoeksgeneesmiddel wordt nog ingenomen	0%	2% (3/159)
Mediane stijging in aantal CD4+-cellen ten opzichte van uitgangswaarde (x 10 <sup>6</sup> cellen/l)	+10	+22

a Het week 24-venster ligt tussen dag 127 en dag 210 (inclusief).

b Snapshot-analyse.

c Dit zijn patiënten die HIV-1 RNA  $\geq$  50 kopieën/ml hadden in het week 24-venster, patiënten die de behandeling vroegtijdig staakten vanwege uitblijven of verlies van werkzaamheid, patiënten die de behandeling om andere redenen dan een bijwerking of overlijden staakten en op het moment van staken een viruswaarde van  $\geq$  50 kopieën/ml hadden.

d Dit zijn patiënten die de behandeling staakten vanwege een bijwerking of overlijden op enig moment vanaf dag 1 tot het eind van het week 24-venster, waardoor de virologische gegevens tijdens behandeling gedurende het opgegeven venster ontbraken.

e Dit zijn patiënten die de behandeling staakten om andere redenen dan een bijwerking, overlijden of uitblijven of verlies van werkzaamheid, bijv. het intrekken van toestemming, loss to follow-up, enz.

Overschakeling op Eviplera was voor het handhaven van HIV-1 RNA < 50 kopieën/ml niet inferieur in vergelijking met patiënten die de behandeling met een met ritonavir versterkte PI in combinatie met twee NRTI's voortzetten (verschil in behandelingen [95% BI]: + 3,8% [-1,6% tot 9,1%]).

Onder de patiënten in de SBR-groep die hun al bij aanvang gebruikte behandeling gedurende 24 weken voortzetten en daarna overschakelden op Eviplera had 92% (140/152) van de patiënten na 24 weken Eviplera HIV-1 RNA < 50 kopieën/ml, wat consistent was met de resultaten van week 24 voor patiënten die bij aanvang overschakelden op Eviplera.

In week 48 had 89% (283/317) van de patiënten die waren gerandomiseerd om bij aanvang over te schakelen op Eviplera (Eviplergroep) HIV-1 RNA < 50 kopieën/ml, bij 3% (8/317) werd virologisch falen vastgesteld (HIV-1 RNA  $\geq$  50 kopieën/ml) en van 8% (26/317) waren in het week 48-venster geen gegevens beschikbaar. Van de 26 patiënten voor wie geen gegevens beschikbaar waren in het week 48-venster staakten 7 patiënten de behandeling vanwege een bijwerking of overlijden en 16 patiënten om andere redenen; voor 3 patiënten waren geen gegevens beschikbaar maar deze patiënten bleven het onderzoeksgeneesmiddel gebruiken. De mediane verandering in aantal CD4+-cellen in week 48 bedroeg in de analyse tijdens de behandeling +17 x 10<sup>6</sup> cellen/l.

Er waren 7/317 patiënten (2%) in de Eviplergroep en 6/152 patiënten (4%) in de DS-groep die de behandeling met het onderzoeksgeneesmiddel definitief staakten vanwege een tijdens de behandeling optredende bijwerking (*treatment-emergent adverse event, TEAE*). Er waren geen patiënten in de SBR-groep die hun deelname aan het onderzoek vanwege een TEAE staakten.

#### *Onderzoek GS-US-264-0111*

De werkzaamheid, veiligheid en farmacokinetiek van overschakeling van efavirenz/emtricitabine/tenofovirdisoproxil STR op Eviplera STR zijn geëvalueerd in een open-label onderzoek bij met HIV-1 geïnfecteerde volwassenen met virologische onderdrukking. Patiënten mochten tevoren alleen efavirenz/emtricitabine/tenofovirdisoproxil als hun eerstelijns antiretrovirale behandeling gedurende minimaal drie maanden hebben ontvangen en moesten vanwege intolerantie voor efavirenz hebben willen overschakelen op een andere behandeling. Patiënten moesten voorafgaand aan de opname in

het onderzoek gedurende minimaal 8 weken stabiele virologische onderdrukking hebben, mochten op dat moment noch in het verleden resistentie tegen een van de drie componenten van Eviplera vertoond hebben, en moesten bij de screening HIV-1 RNA < 50 kopieën/ml hebben. Patiënten werden zonder wash-outperiode van efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil overgeschakeld op Eviplera. Van de 49 patiënten die ten minste één dosis Eviplera ontvingen, behield 100% virologische onderdrukking (HIV-1 RNA < 50 kopieën/ml) in week 12 en week 24. In week 48 behield 94% (46/49) van de patiënten virologische onderdrukking en werd 4% (2/49) beschouwd als virologisch falend (HIV-1 RNA  $\geq$  50 kopieën/ml). Van één patiënt (2%) waren geen gegevens beschikbaar in het week 48-venster; de behandeling met het onderzoeksgeneesmiddel werd gestaakt vanwege een schending van het protocol (d.w.z. een andere reden dan bijwerking of overlijden); de laatste beschikbare waarde voor HIV-1 RNA bedroeg < 50 kopieën/ml.

### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Eviplera in alle subgroepen van pediatrische patiënten bij behandeling van HIV-1-infectie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

### Zwangerschap

Rilpivirine (ingenomen als Eviplera door 16 van de 19 patiënten en een andere basisbehandeling (achtergrondregime) door 3 van de 19 patiënten) werd geëvalueerd in onderzoek TMC114HIV3015 bij zwangere vrouwen tijdens het 2e en 3e trimester, alsmede post partum. De farmacokinetische gegevens tonen aan dat de totale blootstelling (AUC) aan rilpivirine als onderdeel van een antiretroviraal regime tijdens zwangerschap ongeveer 30% lager was vergeleken met post partum (6 – 12 weken). De virologische respons bleef in het algemeen tijdens het hele onderzoek gehandhaafd: van de 12 patiënten die het onderzoek hadden afgerond, hadden 10 patiënten aan het eind van het onderzoek suppressie; bij de andere 2 patiënten werd uitsluitend post partum een verhoging van de virale belasting waargenomen, bij minimaal 1 patiënt als gevolg van vermoedelijke suboptimale therapietrouw. Er trad geen overdracht van moeder naar kind op bij alle 10 zuigelingen die waren geboren uit moeders die het onderzoek hadden afgerond en van wie de HIV-status beschikbaar was. Rilpivirine werd goed verdragen tijdens zwangerschap en post partum. Er waren geen nieuwe veiligheidsbevindingen vergeleken met het bekende veiligheidsprofiel van rilpivirine bij volwassenen met een HIV-1-infectie (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 5.2).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

De bio-equivalentie van één Eviplera filmomhulde tablet met één emtricitabine 200 mg harde capsule, één rilpivirine (als hydrochloride) 25 mg filmomhulde tablet en één tenofoviridisoproxil 245 mg filmomhulde tablet werd vastgesteld na toediening van één enkele dosis aan gevoede, gezonde proefpersonen. Na orale toediening van Eviplera met voedsel wordt emtricitabine snel en in hoge mate geabsorbeerd, waarbij maximale plasmaconcentraties binnen 2,5 uur na de dosisinname worden bereikt. Maximale tenofovirconcentraties worden binnen 2 uur waargenomen in plasma en maximale plasmaconcentraties van rilpivirine worden gewoonlijk bereikt binnen 4 – 5 uur. Na orale toediening van tenofoviridisoproxil aan met HIV geïnfecteerde patiënten wordt tenofoviridisoproxil snel geabsorbeerd en omgezet in tenofovir. De absolute biologische beschikbaarheid van emtricitabine uit 200 mg harde capsules werd geschat op 93%. De orale biologische beschikbaarheid van tenofovir uit tenofoviridisoproxil-tabletten bij nuchtere patiënten was ongeveer 25%. De absolute biologische beschikbaarheid van rilpivirine is onbekend. De toediening van Eviplera aan gezonde volwassen proefpersonen met een lichte maaltijd (390 kcal) of een standaardmaaltijd (540 kcal) leidde tot een verhoogde blootstelling aan rilpivirine en tenofovir vergeleken met toediening in nuchtere toestand. De  $C_{\max}$  en AUC van rilpivirine stegen met respectievelijk 34% en 9% (lichte maaltijd) en 26% en 16% (standaardmaaltijd). De  $C_{\max}$  en AUC van tenofovir stegen met respectievelijk 12% en 28% (lichte maaltijd) en 32% en 38% (standaardmaaltijd). De blootstelling aan emtricitabine werd niet beïnvloed door voedsel. Eviplera moet worden toegediend met voedsel om een optimale absorptie te garanderen (zie rubriek 4.2).

## Distributie

Na intraveneuze toediening was het verdelingsvolume van de afzonderlijke componenten emtricitabine en tenofovir ongeveer respectievelijk 1.400 ml/kg en 800 ml/kg. Na orale toediening van de afzonderlijke componenten emtricitabine en tenofovirdisoproxil worden emtricitabine en tenofovir uitgebreid verdeeld over het gehele lichaam. *In vitro*-binding van emtricitabine aan humane plasmaproteïnen was < 4% en onafhankelijk van de concentratie tussen 0,02 en 200 µg/ml. *In vitro*-binding van rilpivirine aan humane plasmaproteïnen is ongeveer 99,7%, vooral aan albumine. De *in vitro*-binding van tenofovir aan plasma- of serumproteïne was minder dan respectievelijk 0,7% en 7,2%, bij een tenofovirconcentratie van 0,01 tot 25 µg/ml.

## Biotransformatie

Emtricitabine wordt in beperkte mate gemetaboliseerd. De biotransformatie van emtricitabine omvat oxidatie van de thiolgroep tot de 3'-sulfoxidediastereomeren (ca. 9% van de dosis) en conjugatie met glucuronzuur tot het 2'-O-glucuronide (ca. 4% van de dosis). *In vitro*-experimenten duiden erop dat rilpivirinehydrochloride voornamelijk een oxidatief metabolisme ondergaat, dat wordt gemedieerd door het CYP3A-systeem. *In vitro*-onderzoek heeft aangetoond dat tenofovirdisoproxil noch tenofovir substraten zijn voor de CYP450-enzymen. Noch emtricitabine noch tenofovir remde *in vitro* geneesmiddelmetabolisme dat werd gemedieerd door een van de belangrijkste humane CYP450-isoformen die zijn betrokken bij geneesmiddelbiotransformatie. Emtricitabine had ook geen remmende werking op uridine-5'-difosfoglucuronyltransferase, het enzym dat verantwoordelijk is voor glucuronidatie.

## Eliminatie

Emtricitabine wordt voornamelijk uitgescheiden door de nieren, waarbij de dosis volledig wordt teruggevonden in urine (ca. 86%) en feces (ca. 14%). Dertien procent van de dosis emtricitabine werd teruggevonden in de urine in de vorm van drie metabolieten. De systemische klaring van emtricitabine bedroeg gemiddeld 307 ml/min. Na orale toediening is de eliminatiehalfwaardetijd van emtricitabine ca. 10 uur.

De terminale eliminatiehalfwaardetijd van rilpivirine is ongeveer 45 uur. Na orale toediening van één enkele dosis [<sup>14</sup>C]-rilpivirine kon gemiddeld respectievelijk 85% en 6,1% van de radioactiviteit worden teruggevonden in feces en urine. In feces maakte onveranderd rilpivirine gemiddeld 25% van de toegediende dosis uit. In urine werden slechts minieme hoeveelheden onveranderd rilpivirine (< 1% van de dosis) aangetroffen.

Tenofovir wordt voornamelijk uitgescheiden door de nieren, zowel door filtratie als door actief tubulair transport (*human organic anion transporter 1* [hOAT1]), waarbij ca. 70 – 80% van de dosis na intraveneuze toediening onveranderd uitgescheiden wordt in urine. De schijnbare klaring van tenofovir bedroeg gemiddeld ca. 307 ml/min. De nierklaring is geschat op ca. 210 ml/min; dit is boven de glomerulusfiltratiesnelheid. Dit wijst erop, dat actieve tubulaire secretie een belangrijk deel vormt van de eliminatie van tenofovir. Na orale toediening is de eliminatiehalfwaardetijd van tenofovir ca. 12 tot 18 uur.

## Farmacokinetiek bij speciale populaties

### *Ouderen*

Farmacokinetische populatie-analyse bij met HIV geïnfecteerde patiënten liet zien dat de farmacokinetiek van rilpivirine niet verschilde binnen het onderzochte leeftijdsbereik (18 tot 78 jaar) met slechts 2 patiënten in de leeftijd van 65 jaar of ouder.

### *Geslacht*

De farmacokinetiek van emtricitabine en tenofovir is gelijk bij mannelijke en vrouwelijke patiënten. Er zijn geen klinisch relevante verschillen in de farmacokinetiek van rilpivirine waargenomen tussen mannen en vrouwen.

### *Etniciteit*

Er zijn geen klinisch belangrijke farmacokinetische verschillen met betrekking tot etniciteit vastgesteld.

### *Pediatrische patiënten*

Over het algemeen is de farmacokinetiek van emtricitabine bij zuigelingen, kinderen en adolescenten (in de leeftijd van 4 maanden tot 18 jaar) gelijk aan die waargenomen bij volwassenen. De farmacokinetiek van rilpivirine en tenofovirdisoproxil bij kinderen en adolescenten wordt momenteel onderzocht. Er kunnen geen dosisaanbevelingen voor pediatrische patiënten worden gedaan vanwege onvoldoende gegevens (zie rubriek 4.2).

### *Nierfunctiestoornis*

Beperkte gegevens, afkomstig van klinisch onderzoek, ondersteunen een eenmaal daagse dosering van Eviplera bij patiënten met een lichte nierfunctiestoornis (CrCl 50 – 80 ml/min). De veiligheidsgegevens op lange termijn zijn voor de componenten emtricitabine en tenofovirdisoproxil van Eviplera bij patiënten met een lichte nierfunctiestoornis echter niet onderzocht. Daarom dient Eviplera alleen bij patiënten met een lichte nierfunctiestoornis te worden gebruikt als wordt geoordeeld dat de mogelijke voordelen van behandeling opwegen tegen de mogelijke risico's (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Het gebruik van Eviplera wordt niet aanbevolen bij patiënten met een matig-ernstige of ernstige nierfunctiestoornis (CrCl < 50 ml/min). Bij patiënten met een matig-ernstige of ernstige nierfunctiestoornis is een aanpassing van het doseringsinterval voor emtricitabine en tenofovirdisoproxil noodzakelijk die niet met de combinatietablet kan worden bereikt (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Farmacokinetische parameters werden voornamelijk vastgesteld na toediening van enkelvoudige doses emtricitabine 200 mg of tenofovirdisoproxil 245 mg aan niet met HIV geïnfecteerde patiënten met een nierfunctiestoornis in diverse gradaties. De mate van nierfunctiestoornis werd gedefinieerd volgens de uitgangswaarde van de CrCl (normale nierfunctie indien CrCl > 80 ml/min; een lichte nierfunctiestoornis bij CrCl = 50 – 79 ml/min; een matig-ernstige nierfunctiestoornis bij CrCl = 30 – 49 ml/min en een ernstige nierfunctiestoornis bij CrCl = 10 – 29 ml/min).

De gemiddelde (%CV) emtricitabine-geneesmiddelblootstelling nam toe van 12 (25%) µg•h/ml bij patiënten met normale nierfunctie tot respectievelijk 20 (6%) µg•h/ml, 25 (23%) µg•h/ml en 34 (6%) µg•h/ml bij patiënten met een lichte, matig-ernstige en ernstige nierfunctiestoornis.

De gemiddelde (%CV) tenofovir-geneesmiddelblootstelling nam toe van 2.185 (12%) ng•h/ml bij patiënten met normale nierfunctie tot respectievelijk 3.064 (30%) ng•h/ml, 6.009 (42%) ng•h/ml en 15.985 (45%) ng•h/ml bij patiënten met een lichte, matig-ernstige en ernstige nierfunctiestoornis.

Bij patiënten met een terminale nieraandoening (*end-stage renal disease, ESRD*) die hemodialyse nodig hadden, nam de blootstelling tussen twee dialyses aanzienlijk toe: bij emtricitabine gedurende 72 uur tot 53 µg•h/ml (19%) en bij tenofovir gedurende 48 uur tot 42.857 ng•h/ml (29%).

In een klein klinisch onderzoek werd de veiligheid, de antivirale werking en de farmacokinetiek van tenofovirdisoproxil in combinatie met emtricitabine beoordeeld bij met HIV geïnfecteerde patiënten met een nierfunctiestoornis. Bij een subgroep patiënten met een uitgangswaarde van de CrCl tussen 50 en 60 ml/min, die een eenmaal daagse dosering ontvingen, werd een 2 tot 4 maal hogere blootstelling aan tenofovir en een verslechtering van de nierfunctie waargenomen.

De farmacokinetiek van rilpivirine is niet onderzocht bij patiënten met nierinsufficiëntie. Eliminatie van rilpivirine door de nieren is verwaarloosbaar. Bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis of ESRD kunnen de plasmaconcentraties verhoogd zijn door veranderingen in de absorptie, distributie en/of biotransformatie van het geneesmiddel secundair aan de nierfunctiestoornis. Aangezien rilpivirine zich sterk aan plasmaproteïnen bindt, is het onwaarschijnlijk dat hemodialyse of peritoneale dialyse tot een significante verwijdering leiden (zie rubriek 4.9).

### *Leverfunctiestoornis*

Er wordt geen dosisaanpassing van Eviplera voorgesteld, maar voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een matig-ernstige leverfunctiestoornis. Eviplera is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (CPT-score C). Daarom wordt Eviplera niet aanbevolen bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

De farmacokinetiek van emtricitabine is niet onderzocht bij patiënten met leverinsufficiëntie in diverse gradaties.

Rilpivirinehydrochloride wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd en geëlimineerd door de lever. In een onderzoek waarin 8 patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (CPT-score A) en 8 patiënten met een matig-ernstige leverfunctiestoornis (CPT-score B) werden vergeleken met steeds 8 overeenkomstige controlepersonen, was de blootstelling aan rilpivirine na meerdere doses 47% hoger bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis en 5% hoger bij patiënten met een matig-ernstige leverfunctiestoornis. Rilpivirine is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (CPT-score C) (zie rubriek 4.2). Het kan echter niet worden uitgesloten dat de blootstelling aan farmacologisch actief, ongebonden rilpivirine aanzienlijk verhoogd is bij een matig-ernstige stoornis.

Aan niet met HIV geïnfecteerde personen met een verschillende mate van leverfunctiestoornis gedefinieerd volgens de CPT-classificatie werd één enkele dosis van 245 mg tenofovirdisoproxil toegediend. De farmacokinetiek van tenofovir veranderde bij personen met een leverfunctiestoornis niet substantieel, wat erop duidt dat er bij deze personen geen dosisaanpassing noodzakelijk is. De gemiddelde (%CV) tenofovir  $C_{\max}$ - en  $AUC_{0-\infty}$ -waarden waren bij personen met een normale leverfunctie respectievelijk 223 (34,8%) ng/ml en 2.050 (50,8%) ng•h/ml in vergelijking met 289 (46,0%) ng/ml en 2.310 (43,5%) ng•h/ml bij personen met een matig-ernstige leverfunctiestoornis en 305 (24,8%) ng/ml en 2.740 (44,0%) ng•h/ml bij personen met een ernstige leverfunctiestoornis.

### *Gelijktijdige infectie met hepatitis B- en/of hepatitis C-virus*

Over het algemeen was de farmacokinetiek van emtricitabine bij met HBV geïnfecteerde patiënten gelijk aan die bij gezonde proefpersonen en bij met HIV geïnfecteerde patiënten.

Farmacokinetische populatie-analyse duidde erop dat gelijktijdige infectie met hepatitis B- en/of C-virus geen klinisch relevant effect had op de blootstelling aan rilpivirine.

### *Overschakelen van een behandeling op basis van efavirenz*

De werkzaamheidsgegevens van onderzoek GS-US-264-0111 (zie rubriek 5.1) wijzen erop dat de korte periode met lagere blootstelling aan rilpivirine geen invloed heeft op de antivirale werkzaamheid van Eviplera. Vanwege de daling in de plasmaconcentraties van efavirenz nam het inductie-effect af en begonnen de concentraties van rilpivirine te normaliseren. In de periode waarin, na het overschakelen, de plasmaconcentraties van efavirenz daalden en de plasmaconcentraties van rilpivirine stegen, waren de concentraties van efavirenz of rilpivirine bij geen van de patiënten op hetzelfde moment lager dan hun respectieve  $IC_{90}$ -waarden. Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk bij het overschakelen van een behandeling met efavirenz.

### *Zwangerschap en post partum*

Na inname van 25 mg rilpivirine eenmaal daags als onderdeel van een antiretroviraal regime was de totale blootstelling aan rilpivirine lager tijdens zwangerschap (vergelijkbaar voor het 2e en 3e trimester) vergeleken met post partum. De afname van de ongebonden vrije fractie bij blootstelling aan rilpivirine (d.w.z. actief) tijdens zwangerschap vergeleken met post partum was minder uitgesproken dan bij de totale blootstelling aan rilpivirine.

Bij vrouwen die tijdens het 2e trimester van de zwangerschap eenmaal daags 25 mg rilpivirine kregen, waren de gemiddelde intra-individuele waarden voor de totale rilpivirine-waarden  $C_{\max}$ ,  $AUC_{24h}$  en  $C_{\min}$  respectievelijk 21%, 29% en 35% lager vergeleken met post partum; tijdens het 3e trimester van de zwangerschap waren de waarden  $C_{\max}$ ,  $AUC_{24h}$  en  $C_{\min}$  respectievelijk 20%, 31% en 42% lager vergeleken met post partum.

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens over emtricitabine duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Niet-klinische gegevens over rilpivirinehydrochloride duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, beschikbaarheid van de werkzame stof, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit. Levertoxiciteit geassocieerd met inductie van leverenzymen werd waargenomen bij knaagdieren. Bij honden werden cholestase-achtige effecten opgemerkt.

Carcinogeniciteitsonderzoek met rilpivirine bij muizen en ratten duidde op tumorigeen potentieel dat specifiek was voor deze soorten, maar wordt als niet-relevant beschouwd voor mensen.

Dieronderzoek heeft aangetoond dat rilpivirine in beperkte mate de placenta passeert. Het is niet bekend of rilpivirine bij zwangere vrouwen de placenta passeert. Bij ratten en konijnen bleek rilpivirine niet teratogeen te zijn.

Niet-klinische gegevens over tenofovirdisoproxil duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit. In onderzoek naar toxiciteit bij herhaalde dosering met ratten, honden en apen, met blootstellingsniveaus die hoger dan of even hoog als klinische blootstellingsniveaus waren, zijn onder meer veranderingen in nieren en bot en een afname van de serumfosfaatconcentratie gevonden, hetgeen relevant zou kunnen zijn voor klinische doeleinden. Bottoxiciteit werd gediagnosticeerd als osteomalacie (apen) en een verlaagde BMD (ratten en honden).

In onderzoek naar genotoxiciteit en toxiciteit bij herhaalde dosering gedurende één maand of korter met de combinatie emtricitabine en tenofovirdisoproxil bleek er in vergelijking tot onderzoek met de afzonderlijke componenten geen exacerbatie van toxicologische effecten op te treden.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

#### Tabletkern

Croscarmellose-natrium  
Lactosemonohydraat  
Magnesiumstearaat  
Microkristallijne cellulose  
Polysorbaat 20  
Povidon  
Pregegelatiniseerd maïszetmeel

#### Filmomhulling

Hypromellose  
Indigokarmijn-aluminiumpigment  
Lactosemonohydraat  
Polyethyleenglycol  
Rode ijzeroxide  
Sunset geel aluminiumpigment (E110)  
Titaniumdioxide  
Triacetine



## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht. De fles zorgvuldig gesloten houden.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Fles van hoge-dichtheid-polyethyleen (HDPE) met een kindveilige sluiting van polypropyleen, met 30 filmomhulde tabletten en een silicagel droogmiddel.

De volgende verpakkingen zijn verkrijgbaar: dozen met 1 fles à 30 filmomhulde tabletten en dozen met 90 (3 flessen à 30) filmomhulde tabletten. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Ierland

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 november 2011  
Datum van laatste verlenging: 22 juli 2016

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

## **A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETTERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**TEKST VOOR ETIKET OP FLES EN DOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Eviplera 200 mg/25 mg/245 mg filmomhulde tabletten  
emtricitabine/rilpivirine/tenofoviridisoproxil

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke filmomhulde tablet bevat 200 mg emtricitabine, 25 mg rilpivirine (als hydrochloride) en 245 mg tenofoviridisoproxil (als fumarate).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactosemonohydraat en sunset geel aluminiumpigment (E110), zie bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

30 filmomhulde tabletten  
90 (3 flessen met 30) filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voor oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht. De fles zorgvuldig gesloten houden.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-  
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN  
(INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Ierland

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/11/737/001 30 filmomhulde tabletten  
EU/1/11/737/002 90 (3 flessen met 30) filmomhulde tabletten

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Eviplera [alleen op de buitenverpakking]

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk. [Alleen op de buitenverpakking]

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC {nummer}  
SN {nummer}  
NN {nummer}  
[alleen op de buitenverpakking]

## **B. BIJSLUITER**



## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **Eviplera 200 mg/25 mg/245 mg filmomhulde tabletten** emtricitabine/rilpivirine/tenofoviridisoproxil

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Eviplera en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Eviplera en waarvoor wordt dit middel ingenomen?**

**Eviplera bevat drie werkzame stoffen** die worden gebruikt voor de behandeling van infectie met het humaan immunodeficiëntievirus (HIV):

- Emtricitabine, een nucleoside reverse transcriptase-remmer (NRTI).
- Rilpivirine, een non-nucleoside reverse transcriptase-remmer (NNRTI).
- Tenofoviridisoproxil, een nucleotide reverse transcriptase-remmer (NtRTI).

De werking van elk van deze werkzame stoffen, ook bekend als antiretrovirale geneesmiddelen, berust op het belemmeren van de normale werking van een enzym (een eiwit met de naam reverse transcriptase) dat voor de vermenigvuldiging van het virus van essentieel belang is.

Eviplera verlaagt de hoeveelheid HIV in uw lichaam. Dit verbetert uw immuunsysteem (natuurlijke afweer) en vermindert het risico op het krijgen van ziektes die verband houden met HIV-infectie.

**Eviplera is een behandeling voor infectie met het humaan immunodeficiëntievirus (HIV)** bij volwassenen in de leeftijd van 18 jaar en ouder.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- **U bent allergisch** voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6 van deze bijsluiter.

→ Als dit voor u geldt, licht dan uw arts onmiddellijk in.

- **U gebruikt momenteel een van de volgende geneesmiddelen**
  - **carbamazepine, oxcarbazepine, fenobarbital en fenytoïne** (geneesmiddelen voor de behandeling van epilepsie en het voorkomen van aanvallen)

- **rifampicine en rifapentine** (worden gebruikt voor de behandeling van sommige bacteriële infecties zoals tuberculose)
- **omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol en esomeprazol** (protonpompremmers; dit zijn geneesmiddelen die worden gebruikt voor het voorkomen en behandelen van maagzweren, brandend maagzuur, refluxziekte [terugstromend maagzuur])
- **dexamethason** (een corticosteroïd dat wordt gebruikt voor de behandeling van ontstekingen en voor onderdrukking van het immuunsysteem) wanneer het via de mond of via een injectie wordt toegediend (uitzondering: toediening van een éénmalige dosis)
- **producten die sint-janskruid bevatten** (*Hypericum perforatum*) (een kruidengeneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling van depressie en angst)

### Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

U mag Eviplera enkel gebruiken onder toezicht van uw arts.

- Met dit geneesmiddel kan een HIV-infectie niet worden genezen. Het is mogelijk dat u in de tijd dat u Eviplera gebruikt toch infecties of andere ziektes krijgt die verband houden met HIV-infectie.
- **Licht uw arts in als u een nierziekte heeft gehad** of als onderzoeken nierproblemen aan het licht hebben gebracht. Eviplera kan uw nieren aantasten. Voor en tijdens de behandeling kan uw arts bloedonderzoeken laten doen om de werking van uw nieren te meten. Eviplera wordt niet aanbevolen als u een matig-ernstige tot ernstige nierziekte heeft.

Eviplera wordt gewoonlijk niet gebruikt met andere geneesmiddelen die uw nieren kunnen beschadigen (zie *Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?*). Indien dit onvermijdelijk is, zal uw arts uw nierfunctie eenmaal per week controleren.

- Overleg met uw arts als u lijdt aan botontkalking (osteoporose), een voorgeschiedenis heeft van botfracturen of problemen heeft met uw botten.
- **Overleg met uw arts als u een leverziekte heeft of al eerder heeft gehad, waaronder hepatitis.** HIV-patiënten met een leverziekte (waaronder chronische hepatitis B of C), die worden behandeld met antiretrovirale middelen, hebben een verhoogd risico op ernstige en mogelijk fatale levercomplicaties. Als u hepatitis B heeft, zal uw arts zorgvuldig het behandelingschema overwegen dat voor u het best is. Twee van de werkzame stoffen in Eviplera (tenofoviridisoproxil en emtricitabine) vertonen enige werking tegen het hepatitis B-virus. Als u een leverziekte heeft of eerder heeft gehad, of een chronische hepatitis B-infectie, kan uw arts bloedonderzoek laten uitvoeren om uw leverfunctie te controleren.

Als u een hepatitis B-infectie heeft, kunnen de leverproblemen verergeren nadat u met Eviplera bent gestopt. Het is belangrijk dat u niet stopt met het innemen van Eviplera zonder met uw arts te overleggen: zie rubriek 3, *Stop niet met het innemen van Eviplera*.

- **Licht uw arts onmiddellijk in en stop met het gebruik van Eviplera als u last krijgt van huiduitslag met de volgende symptomen: koorts, blaren, rode ogen en zwelling van uw gezicht, mond of lichaam.** Dit kan ernstig of mogelijk levensbedreigend worden.
- **Overleg met uw arts als u ouder bent dan 65 jaar.** Er zijn onvoldoende patiënten ouder dan 65 jaar onderzocht. Als u ouder bent dan 65 jaar en Eviplera voorgeschreven krijgt, zal uw arts u nauwgezet controleren.

### Wat u moet weten terwijl u Eviplera inneemt

Als u eenmaal begint met het innemen van Eviplera, let dan op:

- verschijnselen van ontsteking of infectie

- botproblemen (die zich uiten als aanhoudende of erger wordende botpijn, en soms tot botbreuken leiden) kunnen ook optreden als gevolg van beschadiging van de tubulusscellen van de nieren (zie rubriek 4, *Mogelijke bijwerkingen*). Vertel het uw arts als u botpijn of -breuken heeft.

Tenofovirdisoproxil (een bestanddeel van Eviplera) kan ook verlies van botmassa veroorzaken. Over het algemeen geldt dat het effect van tenofovirdisoproxil op de botgezondheid op lange termijn en het toekomstige risico op breuken bij volwassenen onzeker zijn.

→ Als u een van deze symptomen opmerkt, licht dan uw arts onmiddellijk in.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Dien dit geneesmiddel niet toe aan kinderen en jongeren tot 18 jaar.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

**Gebruikt u naast Eviplera nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.** Dat geldt ook voor geneesmiddelen en kruidengeneesmiddelen die u zonder voorschrift heeft verkregen.

**Licht uw arts in** als u een van de volgende middelen gebruikt:

- **Alle andere geneesmiddelen die een van de volgende stoffen bevatten:**
  - emtricitabine
  - rilpivirine
  - tenofovirdisoproxil
  - tenofovirafenamide
  - andere antivirale geneesmiddelen die lamivudine of adefovirdipivoxil bevatten

Wisselwerkingen van Eviplera met andere geneesmiddelen zijn mogelijk. Als gevolg hiervan kan de hoeveelheid Eviplera of de hoeveelheid van een ander geneesmiddel in uw bloed worden beïnvloed. Hierdoor kan het zijn dat uw geneesmiddelen minder goed werken. Ook kunnen eventuele bijwerkingen verergeren. In sommige gevallen kan het zijn dat uw arts uw dosis moet aanpassen of de bloedspiegels wil controleren.

- **Geneesmiddelen die uw nieren kunnen beschadigen**, voorbeelden hiervan zijn:
  - aminoglycosiden (zoals streptomycine, neomycine en gentamicine), vancomycine (voor bacteriële infecties)
  - foscarnet, ganciclovir, cidofovir (voor virusinfecties)
  - amfotericine B, pentamidine (voor schimmelinfecties)
  - interleukine-2, ook wel aldesleukine genoemd (voor behandeling van kanker)
  - niet-steroïdale ontstekingsremmers (NSAID's, voor het verlichten van bot- of spierpijn)
- **Geneesmiddelen die didanosine bevatten (voor HIV-infectie):** Het gebruik van Eviplera met andere antivirale geneesmiddelen die didanosine bevatten, kan de bloedspiegels van didanosine doen stijgen en het aantal CD4+-cellen doen afnemen. Zelden is melding gemaakt van ontsteking van de alveesklier en van melkzuuracidose (te veel melkzuur in het bloed), die soms overlijden veroorzaakte, wanneer geneesmiddelen met tenofovirdisoproxil en didanosine samen werden ingenomen. Uw arts zal zorgvuldig overwegen of u andere geneesmiddelen zult krijgen die worden gebruikt voor de behandeling van HIV-infectie (zie *Andere geneesmiddelen die bij HIV-infectie worden gebruikt*).
- **Andere geneesmiddelen die bij HIV-infectie worden gebruikt:** Non-nucleoside reverse transcriptase-remmers (NNRTI's). Eviplera bevat een NNRTI (rilpivirine) en dus mag Eviplera niet worden gecombineerd met andere geneesmiddelen van dit type. Uw arts bespreekt zo nodig het gebruik van een ander geneesmiddel met u.

- **Rifabutine**, een geneesmiddel voor de behandeling van sommige bacteriële infecties. Dit geneesmiddel kan de hoeveelheid rilpivirine (een van de werkzame stoffen in Eviplera) in uw bloed verlagen. Het kan zijn dat uw arts u een extra dosis rilpivirine moet geven om uw HIV-infectie te behandelen (zie rubriek 3 *Hoe neemt u dit middel in?*).
  - **Antibiotica die worden gebruikt voor de behandeling van bacteriële infecties**, waaronder tuberculose, die de volgende stoffen bevatten:
    - claritromycine
    - erytromycine
 Deze geneesmiddelen kunnen de hoeveelheid rilpivirine (een van de werkzame stoffen in Eviplera) in uw bloed verhogen. Het kan nodig zijn dat uw arts de dosis van het antibioticum aanpast of u een ander antibioticum voorschrijft.
  - **Geneesmiddelen voor maagzweren, brandend maagzuur of zuurreflux** zoals:
    - antacida (aluminium-/magnesiumhydroxide of calciumcarbonaat)
    - H<sub>2</sub>-antagonisten (famotidine, cimetidine, nizatidine of ranitidine)
 Deze geneesmiddelen kunnen de hoeveelheid rilpivirine (een van de werkzame stoffen in Eviplera) in uw bloed verlagen. Als u een van deze geneesmiddelen gebruikt, zal uw arts u óf een ander geneesmiddel voor maagzweren, brandend maagzuur of zuurreflux geven, óf u adviseren hoe en wanneer u dat geneesmiddel moet innemen.
  - **Als u een antacidum inneemt** (zoals geneesmiddelen die magnesium of kalium bevatten), neem dit dan minimaal 2 uur voor of minimaal 4 uur na Eviplera in (zie rubriek 3 *Hoe neemt u dit middel in?*).
  - **Als u een H<sub>2</sub>-antagonist inneemt** (ook gebruikt voor de behandeling van brandend maagzuur of zuurreflux), neem die dan minimaal 12 uur voor of minimaal 4 uur na Eviplera in. H<sub>2</sub>-antagonisten mogen slechts eenmaal per dag worden ingenomen als u Eviplera gebruikt. H<sub>2</sub>-antagonisten mogen niet worden ingenomen volgens een tweemaal daags behandelingsschema. Overleg met uw arts over een ander behandelingsschema (zie rubriek 3 *Hoe neemt u dit middel in?*).
  - **Methadon**, een geneesmiddel dat wordt gebruikt bij de behandeling van verslaving aan opiaten (verdoovende middelen), omdat uw arts mogelijk uw dosis methadon moet aanpassen.
  - **Dabigatran-etexilaat**, een geneesmiddel dat wordt gebruikt bij de behandeling van hartaandoeningen, omdat uw arts mogelijk de bloedspiegels van dit geneesmiddel moet controleren.
- **Licht uw arts in als u een van deze geneesmiddelen gebruikt.** Stop niet met uw behandeling zonder uw arts te raadplegen.

## Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

- **Gebruik een effectieve vorm van anticonceptie** terwijl u Eviplera gebruikt.
- **Licht onmiddellijk uw arts in als u zwanger wordt of als u zwanger wilt worden.** Zwangere vrouwen moeten het gebruik van Eviplera bespreken met hun arts. Uw arts bespreekt met u de mogelijke voordelen en risico's van het innemen van Eviplera voor u en uw kind.
- **Indien u tijdens uw zwangerschap Eviplera heeft gebruikt**, zal uw arts regelmatige bloedonderzoeken en andere diagnostische onderzoeken willen doen om de ontwikkeling van uw kind te controleren. Bij kinderen van wie de moeder NRTI's heeft gebruikt tijdens de zwangerschap, woog het voordeel van de bescherming tegen HIV op tegen het risico op bijwerkingen.

**Geef geen borstvoeding tijdens behandeling met Eviplera.** De reden hiervoor is dat de werkzame stoffen in dit geneesmiddel worden uitgescheiden in de moedermelk.

Heeft u HIV? Geef dan geen borstvoeding. Het HIV-virus kan in uw moedermelk komen. Uw baby kan daardoor ook HIV krijgen.

Geeft u borstvoeding? Of wilt u borstvoeding geven? Vraag dan zo snel mogelijk aan uw arts of dit mag.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Bestuur geen auto of ander voertuig en gebruik geen machines als u zich moe, slaperig of duizelig voelt na het innemen van uw geneesmiddel.

### **Eviplera bevat lactose, sunset geel aluminiumpigment (E110) en natrium**

- Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u een intolerantie voor bepaalde suikers heeft, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken.
- **Licht uw arts in als u allergisch bent voor sunset geel aluminiumpigment (E110).** Eviplera bevat sunset geel aluminiumpigment, ook wel “E110” genoemd dat allergische reacties kan veroorzaken.
- Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

### **3. Hoe neemt u dit middel in?**

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

**De aanbevolen dosering is elke dag één tablet, in te nemen via de mond. De tablet moet met voedsel worden ingenomen.** Dit is belangrijk om de juiste bloedspiegels van de werkzame stof in uw lichaam te bereiken. Een voedingsdrank alléén is geen vervanging voor voedsel.

Slik de tablet in zijn geheel met water door.

**Kauw niet op de tablet, maak de tablet niet fijn en breek deze niet door** – doet u dit wel, dan kan dit invloed hebben op de wijze waarop het geneesmiddel in uw lichaam vrijkomt.

Als uw arts besluit te stoppen met een van de werkzame stoffen van Eviplera of de dosis van Eviplera wijzigt, kunt u emtricitabine, rilpivirine en/of tenofoviridisoproxil afzonderlijk of samen met andere geneesmiddelen voor de behandeling van HIV-infectie krijgen.

**Als u een antacidum inneemt**, zoals geneesmiddelen die magnesium of kalium bevatten. Neem dit minimaal 2 uur voor of minimaal 4 uur na Eviplera in.

**Als u een H<sub>2</sub>-antagonist inneemt**, zoals famotidine, cimetidine, nizatidine of ranitidine. Neem dit minimaal 12 uur voor of minimaal 4 uur na Eviplera in. H<sub>2</sub>-antagonisten mogen slechts eenmaal per dag worden ingenomen als u Eviplera gebruikt. H<sub>2</sub>-antagonisten mogen niet tweemaal per dag worden ingenomen. Overleg met uw arts over een ander behandelingsschema.

**Als u rifabutine inneemt.** Het kan zijn dat uw arts u een extra dosis rilpivirine moet geven. Neem de rilpivirine-tablet op dezelfde tijd in als u Eviplera inneemt. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

### **Heeft u te veel van dit middel ingenomen?**

Als u per ongeluk meer dan de aanbevolen dosis Eviplera heeft ingenomen, kunt u een verhoogd risico lopen op mogelijke bijwerkingen door dit geneesmiddel (zie rubriek 4, *Mogelijke bijwerkingen*).

Raadpleeg onmiddellijk uw arts of de dichtstbijzijnde ziekenhuisafdeling Spoedeisende Hulp. Houd de fles met de tabletten bij u, zodat u eenvoudig kunt beschrijven wat u heeft ingenomen.

### **Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

Het is belangrijk dat u geen dosis Eviplera overslaat.

Als u een dosis heeft overgeslagen:

- **Als u dit ontdekt binnen 12 uur** na het tijdstip waarop u Eviplera gewoonlijk inneemt, moet u de tablet zo spoedig mogelijk innemen. Neem de tablet altijd met voedsel in. Neem de volgende dosis volgens uw normale schema.
- **Als u dit ontdekt na 12 uur of langer** na het tijdstip waarop u Eviplera gewoonlijk inneemt, mag u de overgeslagen dosis niet meer innemen. Wacht en neem de volgende dosis, met voedsel, op het normale tijdstip in.

**Als u binnen 4 uur na het innemen van Eviplera overgeeft**, neem dan een nieuwe tablet met voedsel in. **Als u meer dan 4 uur na het innemen van Eviplera heeft overgegeven**, hoeft u geen nieuwe tablet in te nemen tot aan de volgende geplande dosis.

### **Stop niet met het innemen van dit middel**

**Stop niet met het innemen van Eviplera zonder met uw arts te overleggen.** Het stoppen met Eviplera kan een ernstige negatieve invloed hebben op uw reactie op toekomstige behandelingen. Als u ongeacht om welke reden bent gestopt met Eviplera, raadpleeg dan uw arts voordat u opnieuw begint met het innemen van Eviplera tabletten. Uw arts kan overwegen om u de werkzame stoffen van Eviplera afzonderlijk te geven wanneer u problemen heeft of wanneer uw dosis moet worden aangepast.

**Als u bijna door uw voorraad Eviplera heen bent**, vul hem dan aan bij uw arts of apotheker. Dat is erg belangrijk, aangezien de virusconcentratie kan oplopen als u de behandeling onderbreekt, zelfs voor een korte periode. Het kan dan moeilijker worden het virus te behandelen.

**Als u een HIV-infectie en hepatitis B heeft**, is het bijzonder belangrijk om niet te stoppen met uw behandeling met Eviplera zonder eerst uw arts te hebben geraadpleegd. Bij sommige patiënten duiden bloedonderzoek of symptomen erop dat hun hepatitis was verslechterd na het stoppen met emtricitabine of tenofoviridisoproxil (twee van de drie werkzame stoffen in Eviplera). Als u bent gestopt met Eviplera, kan uw arts u aanraden om de hepatitis B-behandeling te hervatten. Eventueel moet er gedurende 4 maanden na het stoppen met de behandeling bloedonderzoek bij u worden gedaan om te controleren hoe uw lever werkt. Bij sommige patiënten met gevorderde leverziekte of cirrose wordt stoppen van de behandeling niet aanbevolen omdat dit tot een verslechtering van uw hepatitis kan leiden, wat levensbedreigend kan zijn.

→ **Licht uw arts onmiddellijk in** over nieuwe of ongebruikelijke symptomen na het stoppen met de behandeling, in het bijzonder symptomen die u met uw hepatitis B-infectie in verband brengt.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

### **Mogelijke bijwerkingen: licht onmiddellijk een arts in**

- **Melkzuuracidose** (te veel melkzuur in het bloed) is een zelden voorkomende, maar mogelijk levensbedreigende bijwerking van sommige HIV-geneesmiddelen. Melkzuuracidose komt vaker bij

vrouwen voor – vooral bij vrouwen met overgewicht, en bij mensen met een leverziekte. De volgende bijwerkingen kunnen verschijnselen van melkzuuracidose zijn:

- diep, snel ademhalen
- vermoeidheid of slaperigheid
- misselijkheid, braken
- buikpijn

→ **Als u vermoedt dat u melkzuuracidose heeft, licht dan onmiddellijk uw arts in.**

**Verschijnselen van ontsteking of infectie.** Bij sommige patiënten met voortgeschreden HIV-infectie (AIDS) die al eens opportunistische infecties hebben gehad (infecties die optreden bij patiënten met een zwak immuunsysteem), kunnen zich kort na het starten van een anti-HIV-therapie klachten en symptomen voordoen van een ontsteking door voorgaande infecties. Vermoedelijk zijn deze symptomen het gevolg van verbetering van de immuunrespons (natuurlijke afweer), waardoor het lichaam in staat is zich te weerstellen tegen infecties die er eventueel, zonder duidelijke symptomen, al waren.

Naast opportunistische infecties, kunnen ook auto-immuunziekten (een aandoening die ontstaat wanneer het immuunsysteem gezond lichaamssweefsel aanvalt) optreden nadat u bent gestart met het innemen van geneesmiddelen voor de behandeling van uw HIV-infectie. Auto-immuunziekten kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden. Als u merkt dat u symptomen van een infectie krijgt of andere symptomen zoals spierzwakte, zwakte die begint in de handen en voeten en zich naar boven verplaatst in de richting van de romp van het lichaam, hartkloppingen, beven of hyperactiviteit, neem dan voor de vereiste behandeling onmiddellijk contact op met uw arts.

→ **Licht onmiddellijk uw arts in als u symptomen van een ontsteking of infectie opmerkt.**

### **Zeer vaak voorkomende bijwerkingen**

*(kunnen optreden bij meer dan 1 op de 10 personen)*

- diarree, braken, misselijkheid
- slaapproblemen (*slapeloosheid*)
- duizeligheid, hoofdpijn
- uitslag
- zich zwak voelen

*Onderzoeken kunnen ook het volgende aantonen:*

- een daling van de fosfaatspiegel in het bloed
- een verhoogde creatinekinasespiegel in het bloed, die kan leiden tot spierpijn en spierzwakte
- een verhoogde cholesterolverval en/of een verhoogde pancreasamylasespiegel in het bloed
- verhoogde leverenzymen in het bloed

→ **Krijgt u veel last van een bijwerking? Neem dan contact op met uw arts.**

### **Vaak voorkomende bijwerkingen**

*(kunnen optreden bij maximaal 1 op de 10 personen)*

- verminderde eetlust
- depressie en depressieve stemming
- vermoeidheid, zich slaperig voelen
- sufheid
- pijn, buikpijn of buikklachten, zich opgeblazen voelen, droge mond
- abnormale dromen, slaapproblemen
- problemen met de spijsvertering die kunnen leiden tot klachten na de maaltijd, winderigheid (*flatulentie*)
- uitslag (waaronder rode vlekken of plekken soms met blaarvorming en opzwellen van de huid), die een allergische reactie kan zijn, jeuk, veranderingen in de huidskleur waaronder vlekvormig donkerder worden van de huid
- andere allergische reacties zoals piepende ademhaling, opzwellen of een licht gevoel in het hoofd
- verlies van botmassa

*Onderzoeken kunnen ook het volgende aantonen:*

- een verlaagd aantal witte bloedlichaampjes (door een verlaagd aantal witte bloedlichaampjes kunt u vatbaarder worden voor infecties)
- een verlaagd aantal bloedplaatjes (een type bloedcel dat betrokken is bij het stollen van het bloed)
- daling van het hemoglobine in uw bloed (laag aantal rode bloedcellen)
- een verhoogd gehalte vetzuren (*triglyceriden*), verhoging van de galkleurstof (bilirubine) in het bloed of verhoogde bloedsuiker
- problemen met de alvleesklier

→ **Krijgt u veel last van een bijwerking? Neem dan contact op met uw arts.**

### **Soms voorkomende bijwerkingen**

*(kunnen optreden bij maximaal 1 op de 100 personen)*

- bloedarmoede (een verlaagd aantal rode bloedlichaampjes)
- pijn in de onderbuik, veroorzaakt door een ontsteking van de alvleesklier
- afbraak van spierweefsel, spierpijn of spierzwakte
- zwelling van gezicht, lippen, tong of keel
- klachten of symptomen van ontsteking of infectie
- ernstige huidreacties waaronder uitslag die gepaard gaat met koorts, zwelling en leverproblemen
- beschadiging van de tubuliscellen van de nieren

*Onderzoeken kunnen ook het volgende aantonen:*

- daling van het kaliumgehalte in het bloed
- stijging van het creatininegehalte in uw bloed
- veranderingen in uw urine

→ **Krijgt u veel last van een bijwerking? Neem dan contact op met uw arts.**

### **Zelden voorkomende bijwerkingen**

*(kunnen optreden bij maximaal 1 op de 1.000 personen)*

- melkzuuracidose (zie *Mogelijke bijwerkingen: licht onmiddellijk een arts in*)
- rugpijn veroorzaakt door nierproblemen, waaronder nierfalen. Uw arts zal mogelijk bloedonderzoek doen om te controleren of uw nieren goed werken
- vetlever
- gele huid of ogen, jeuk of pijn in de onderbuik veroorzaakt door een ontsteking van de lever
- nierontsteking, veel moeten plassen en dorst hebben
- zachter worden van de botten (met botpijn en soms leidend tot botbreuken)

Afbraak van spierweefsel, zachter worden van de botten (met botpijn en soms leidend tot botbreuken), spierpijn, spierzwakte en een daling van het kalium- of fosfaatgehalte in het bloed kunnen optreden als gevolg van beschadiging van de tubuliscellen van de nieren.

→ **Krijgt u veel last van een bijwerking? Neem dan contact op met uw arts.**

### **Andere effecten die tijdens de HIV-behandeling kunnen worden waargenomen**

De frequentie van de volgende bijwerkingen is niet bekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).



- **Botproblemen.** Sommige patiënten die een combinatie van antiretrovirale geneesmiddelen krijgen zoals Eviplera, kunnen een botaandoening ontwikkelen die *osteonecrose* wordt genoemd (afsterven van botweefsel veroorzaakt door verminderde bloedtoevoer naar het bot). Er zijn vele risicofactoren die de kans op ontwikkeling van deze aandoening vergroten, onder andere langdurig gebruik van dit type geneesmiddelen, gebruik van corticosteroiden, het drinken van alcohol, een zeer zwak immuunsysteem en overgewicht. Verschijnselen van osteonecrose zijn:
  - stijfheid in de gewrichten
  - pijn in de gewrichten (in het bijzonder in de heupen, knieën en schouders)
  - moeilijk kunnen bewegen

→ Als u een van deze symptomen opmerkt, neem dan contact op met uw arts.

Tijdens de HIV-behandeling kan er een toename in gewicht en een stijging van de lipide- en glucosewaarden in uw bloed optreden. Dit wordt gedeeltelijk veroorzaakt door een herstel van uw gezondheid en door uw levensstijl. In het geval van een stijging van de lipidewaarden in uw bloed kan het soms worden veroorzaakt door de HIV-middelen zelf. Uw arts zal u op deze veranderingen testen.

### Het melden van bijwerkingen

**Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan.** U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## 5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de fles en de doos na {EXP}. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht. De fles zorgvuldig gesloten houden.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- **De werkzame stoffen in dit middel zijn** *emtricitabine*, *rilpivirine* en *tenofoviridisoproxil*. Elke filmomhulde tablet Eviplera bevat 200 mg emtricitabine, 25 mg rilpivirine (als hydrochloride) en 245 mg tenofoviridisoproxil (als fumaraat).
- **De andere stoffen in dit middel zijn:**

*Tabletkern:*  
Microkristallijne cellulose, lactosemonohydraat, povidon, pregegelatiniseerd maïszetmeel, polysorbaat 20, croscarmellose-natrium en magnesiumstearaat.

*Filmomhulling:*  
Hypromellose, indigokarmijn-aluminiumpigment, lactosemonohydraat, polyethyleenglycol, rode ijzeroxide, sunset geel aluminiumpigment (E110), titaniumdioxide en triacetine.

## **Hoe ziet Eviplera eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Eviplera is een paarsroze, capsulevormige, filmomhulde tablet met aan de ene kant gegraveerd “GSI” en aan de andere kant niets. Eviplera wordt geleverd in flessen met 30 tabletten en verpakkingen met 3 flessen die elk 30 tabletten bevatten. Elke fles bevat een silicagel droogmiddel dat in de fles moet worden bewaard ter bescherming van uw tabletten. Het silicagel droogmiddel bevindt zich in een afzonderlijk zakje of busje en mag niet worden doorgeslikt.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Ierland

## **Fabrikant**

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

## **België/Belgique/Belgien**

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

## **Lietuva**

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

## **България**

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

## **Luxembourg/Luxemburg**

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

## **Česká republika**

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

## **Magyarország**

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

## **Danmark**

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

## **Malta**

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

## **Deutschland**

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

## **Nederland**

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

## **Eesti**

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

## **Norge**

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

## **Ελλάδα**

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

## **Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Polska**

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

**Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 21 7928790

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees  
Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

#### **BIJLAGE IV**

#### **WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE VOORWAARDEN VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

## **Wetenschappelijke conclusies**

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor emtricitabine/rilpivirine/tenofoviridisoproxil, heeft het PRAC de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Gezien de beschikbare gegevens over de afname van de botmineraaldichtheid uit klinische onderzoeken, de literatuur, spontane meldingen en gezien een plausibel werkingsmechanisme, is het PRAC van mening dat een causaal verband tussen emtricitabine/rilpivirine/tenofoviridisoproxil en een afname van de botmineraaldichtheid op zijn minst een redelijke mogelijkheid is. Het PRAC was ook van mening dat de huidige waarschuwing/voorzorgsmaatregel met betrekking tot effecten op het bot verder dient te worden versterkt. Het PRAC concludeerde dat de productinformatie van producten die emtricitabine/rilpivirine/tenofoviridisoproxil bevatten dienovereenkomstig dient te worden gewijzigd.

Na beoordeling van de aanbeveling van het PRAC, stemt het CHMP in met de algemene conclusies van het PRAC en de redenen voor aanbeveling van het PRAC.

### **Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen**

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor emtricitabine/rilpivirine/tenofoviridisoproxil is het CHMP van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) emtricitabine/rilpivirine/tenofoviridisoproxil bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

Het CHMP beveelt aan de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen te wijzigen.