

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Eviplera 200 mg/25 mg/245 mg filmovertrukne tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukket tablet indeholder 200 mg emtricitabin, 25 mg rilpivirin (som hydrochlorid) og 245 mg tenofoviridisoproxil (som fumarat).

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver filmovertrukket tablet indeholder 277 mg lactosemonohydrat og 4 mikrogram Sunset yellow FCF aluminium lak (E110).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet.

Lilla-lyserøde kapselformede, filmovertrukne tabletter, der måler 19 mm x 8,5 mm, og som er præget med „GSI” på den ene side og glatte på den anden side.

## 4. Kliniske Oplysninger

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Eviplera er indiceret til behandling af voksne, som er inficeret med humant immundefektvirus type 1 (hiv 1) uden kendte mutationer associeret med resistens over for non-nukleosid revers transkriptasehæmmer-klassen (NNRTI), tenofovir eller emtricitabin og med en virusbelastning på  $\leq 100.000$  hiv 1-rna-kopier/ml (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

Resistenstest for genotype og/eller historiske resistensdata skal være vejledende for anvendelsen af Eviplera (se pkt. 4.4 og 5.1).

### 4.2 Dosering og administration

Eviplera skal initieres af en læge med erfaring i behandlingen af hiv-infektion.

#### Dosering

##### *Voksne*

Den anbefalede dosis af Eviplera er én tablet, taget oralt, én gang dagligt. Eviplera **skal tages sammen med mad** (se pkt. 5.2).

I tilfælde, hvor det er indiceret at stoppe behandlingen med et af indholdsstofferne i Eviplera, eller hvor modifikation af dosis er nødvendig, findes separate præparater med emtricitabin, rilpivirinhydrochlorid og tenofoviridisoproxil. Se produktresuméerne til disse lægemidler.

Hvis en patient glemmer at tage en dosis Eviplera i mindre end 12 timer efter tidspunktet, hvor patienten normalt tager dosen, skal patienten tage Eviplera sammen med mad så snart som muligt og derefter fortsætte med den normale doseringsplan. Hvis en patient glemmer at tage en dosis Eviplera i mere end 12 timer, skal patienten ikke tage den manglende dosis, men blot fortsætte med den normale doseringsplan.

Hvis en patient kaster op inden for 4 timer efter at have taget Eviplera, skal der tages en ny Eviplera-tablet sammen med mad. Hvis en patient kaster op mere end 4 timer efter at have taget Eviplera, skal patienten ikke tage en ny dosis af Eviplera, indtil den næste regelmæssigt skemalagte dosis.

#### *Dosisjustering*

Hvis Eviplera indgives samtidig med rifabutin, anbefales det at tage yderligere én rilpivirin-tablet på 25 mg dagligt samtidig med Eviplera, så længe den samtidige administration af rifabutin varer (se pkt. 4.5).

#### Særlige populationer

##### *Ældre*

Eviplera er ikke blevet undersøgt hos patienter over 65 år. Eviplera bør administreres med forsigtighed til ældre patienter (se pkt. 4.4 og 5.2).

##### *Nedsat nyrefunktion*

Behandling med Eviplera resulterede i en tidlig lille forhøjelse af gennemsnitlige serumkreatinin-niveauer, hvilket var stabilt over tid, og ikke anses for at være klinisk relevant (se pkt. 4.8).

Begrænsede data fra kliniske studier støtter en dosering af Eviplera én gang dagligt hos patienter med let nedsat nyrefunktion (kreatininclearance (CrCl) 50–80 ml/min). Sikkerhedsdata fra langtidsbrug for emtricitabin- og tenofoviridisoproxilkomponenterne af Eviplera er imidlertid ikke evalueret hos patienter med let nedsat nyrefunktion. Derfor bør Eviplera kun anvendes hos patienter med let nedsat nyrefunktion, hvis de mulige fordele ved behandlingen opvejer mulige risici (se pkt. 4.4 og 5.2).

Eviplera frarådes til patienter med moderat eller svært nedsat nyrefunktion (CrCl < 50 ml/min). Patienter med moderat eller svært nedsat nyrefunktion kræver en justering af dosisintervallet af emtricitabin og tenofoviridisoproxil, der ikke kan opnås med kombinationstabletten (se pkt. 4.4 og 5.2).

##### *Nedsat leverfunktion*

Der er begrænset information angående brugen af Eviplera hos patienter med let nedsat eller moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh-Turcotte (CPT) score A eller B). Ingen dosisjustering af Eviplera er nødvendig hos patienter med let nedsat eller moderat nedsat leverfunktion. Eviplera bør anvendes med forsigtighed hos patienter med moderat nedsat leverfunktion. Eviplera er ikke blevet undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion (CPT score C). Derfor frarådes Eviplera hos patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

Hvis Eviplera seponeres hos patienter, der samtidig er inficeret med hiv og hepatitis B-virus (HBV), skal disse patienter monitoreres tæt for tegn på eksacerbation af hepatitis (se pkt. 4.4).

##### *Pædiatrisk population*

Evipleras sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

##### *Graviditet*

Der er observeret lavere eksponeringer for rilpivirin (et af indholdsstofferne i Eviplera) under graviditet, hvorfor virusbelastningen bør monitoreres tæt. Alternativt kan det overvejes at skifte til et andet antiretroviralt program (se pkt. 4.4, 4.6, 5.1 og 5.2).

#### Administration

Eviplera-tabletter skal tages oralt én gang dagligt sammen med mad (se pkt. 5.2). Det anbefales, at Eviplera sluges hele sammen med vand. Den filmovertrukne tablet må ikke tygges, knuses eller deles, da det kan påvirke absorptionen af Eviplera.

### 4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Eviplera bør ikke administreres samtidigt med de følgende lægemidler, da der kan forekomme signifikante reduktioner i plasmakoncentrationen af rilpivirin (på grund af cytokrom P450 [CYP]3A enzyminduktion eller forhøjelse af pH-værdien i ventriklen), hvilket kan resultere i tab af terapeutisk virkning af Eviplera:

- antikonvulsiva som carbamazepin, oxcarbazepin, phenobarbital, phenytoin
- antimykobakterielle midler som rifampicin, rifapentin
- protonpumpehæmmere, såsom omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol
- det systemiske glukokortikoid dexamethason, undtagen som enkelt dosisbehandling
- perikon (*Hypericum perforatum*)

### 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

#### Virologisk svigt og resistensudvikling

Eviplera er ikke blevet evalueret hos patienter med tidligere virologisk svigt over for anden antiretroviral behandling. Der er utilstrækkelige data til at retfærdiggøre anvendelse hos patienter med tidligere NNRTI-svigt. Resistenstest og/eller historiske resistensdata skal være vejledende for anvendelsen af Eviplera (se pkt. 5.1).

I den samlede effektanalyse af de to kliniske fase III-studier (C209 [ECHO] og C215 [THRIVE]) til og med uge 96 havde patienter i behandling med emtricitabin/tenofoviridisoproxil + rilpivirin med en virusbelastning ved *baseline* på > 100.000 hiv 1-rna-kopier/ml en større risiko for virologisk svigt (17,6 % med rilpivirin *versus* 7,6 % med efavirenz) sammenlignet med patienter med en virusbelastning ved *baseline* på ≤ 100.000 hiv 1-rna-kopier/ml (5,9 % med rilpivirin *versus* 2,4 % med efavirenz). Hyppigheden af virologisk svigt hos patienter i behandling med emtricitabin/tenofoviridisoproxil + rilpivirin ved uge 48 og ved uge 96 var hhv. 9,5 % og 11,5 %, mens den var hhv. 4,2 % og 5,1 % i emtricitabin/tenofoviridisoproxil + efavirenz-armen. Forskellen i hyppigheden af nyt virologisk svigt fra analysen ved uge 48 og ved uge 96 mellem rilpivirin-armen og efavirenz-armen var ikke statistisk signifikant. Patienter med en virusbelastning ved *baseline* på > 100.000 hiv 1-rna-kopier/ml, som oplevede virologisk svigt, udviste en større hyppighed af resistens over for NNRTI under behandlingen. Flere patienter, som oplevede virologisk svigt under behandling med rilpivirin, end patienter, som oplevede virologisk svigt under behandling med efavirenz, udviklede lamivudin-/emtricitabin-associeret resistens (se pkt. 5.1).

#### Kardiovaskulært

Ved supratherapeutiske doser (75 mg og 300 mg én gang dagligt) er rilpivirin blevet forbundet med forlængelse af QTc-intervallet på elektrokardiogrammet (EKG) (se pkt. 4.5 og 5.1). Rilpivirin ved den anbefalede dosis på 25 mg én gang dagligt er ikke forbundet med en klinisk relevant virkning på QTc. Eviplera bør anvendes med forsigtighed ved samtidig administration af lægemidler med en kendt risiko for torsades de pointes.

#### Samtidig administration af andre lægemidler

Eviplera bør ikke indgives samtidig med andre lægemidler, som indeholder emtricitabin, tenofoviridisoproxil, tenofoviralfenamid eller andre cytidinanaloger som lamivudin (se pkt. 4.5). Eviplera bør ikke indgives samtidig med rilpivirinhydrochlorid, medmindre dosisjustering er nødvendig i forbindelse med samtidig administration af rifabutin (se pkt. 4.2 og 4.5). Eviplera bør ikke indgives samtidig med adefovirdipivoxil (se pkt. 4.5).

Samtidig administration af Eviplera og didanosin frarådes (se pkt. 4.5).

## Nedsat nyrefunktion

Eviplera frarådes til patienter med moderat eller svært nedsat nyrefunktion ( $\text{CrCl} < 50 \text{ ml/min}$ ). Patienter med moderat eller svært nedsat nyrefunktion kræver en justering af dosisintervaller for emtricitabin og tenofoviridisoproxil, der ikke kan opnås med kombinationstabletten (se pkt. 4.2 og 5.2). Anvendelse af Eviplera skal undgås ved samtidig eller nylig anvendelse af et nefrotoksisk lægemiddel (se pkt. 4.5). Hvis samtidig anvendelse af Eviplera og nefrotoksiske stoffer ikke kan undgås, skal nyrefunktionen overvåges ugentligt (se pkt. 4.5 og 4.8).

Hos patienter i behandling med tenofoviridisoproxil med risikofaktorer for renal dysfunktion er der blevet rapporteret tilfælde af akut nyresvigt efter påbegyndelse af højdosisbehandling med non-steroid antiinflammatoriske midler (NSAID'er) og behandling med flere NSAID'er. Hvis Eviplera administreres sammen med et NSAID, skal nyrefunktionen monitoreres på tilstrækkelig vis.

Der er rapporteret nyresvigt, nedsat nyrefunktion, forhøjet kreatinin, hypophosphatæmi og proksimal tubulopati (herunder Fanconis syndrom) ved brug af tenofoviridisoproxil i klinisk praksis (se pkt. 4.8).

Det anbefales, at man beregner  $\text{CrCl}$  hos alle patienter forud for initiering af behandlingen med Eviplera. Desuden skal nyrefunktionen ( $\text{CrCl}$  og serumphosphat) monitoreres efter to til fire ugers behandling, efter tre måneders behandling og derefter hver tredje til sjette måned hos patienter uden renale risikofaktorer. Hos patienter med risiko for nedsat nyrefunktion er hyppigere monitorering af nyrefunktionen nødvendig.

Hvis serumphosphat er  $< 1,5 \text{ mg/dl}$  ( $0,48 \text{ mmol/l}$ ) eller  $\text{CrCl}$  er faldende til  $< 50 \text{ ml/min}$  hos patienter, der får Eviplera, skal vurderingen af nyrefunktionen gentages inden for en uge, herunder måling af glucose- og kaliumkoncentration i blodet samt uringlucose (se pkt. 4.8, proksimal tubulopati). Da Eviplera er et kombinationspræparat, og doseringsintervallet for de enkelte komponenter ikke kan ændres, skal behandlingen med Eviplera afbrydes hos patienter med bekræftet  $\text{CrCl}$  på under  $< 50 \text{ ml/min}$  eller fald i serumphosphat til  $< 1,0 \text{ mg/dl}$  ( $0,32 \text{ mmol/l}$ ). Det bør også overvejes at afbryde behandlingen med Eviplera i tilfælde af progressiv forværring af nyrefunktionen, når der ikke er identificeret andre årsager. Hvor der er indikation for en seponering af behandling med en af komponenterne af Eviplera, eller hvor en dosismodifikation er nødvendig, er separate formuleringer af emtricitabin, rilpivirinhydrochlorid og tenofoviridisoproxil tilgængelige.

## Knogleeffekter

Et delstudie med *Dual Energy X-ray Absorptiometry* (DXA) for begge fase III-studier (C209 og C215) evaluerede virkningen af rilpivirin sammenlignet med kontrollen, samlet og pr. baggrundsprogram, på ændringer i helkrops-knoglemineraltæthed (BMD) og knoglemineralindholdet (BMC) ved uge 48 og uge 96. DXA-delstudier viste, at små, men statistisk signifikante reduktioner fra *baseline* af helkrops-BMD og -BMC var sammenlignelige for rilpivirin og kontrollen ved uge 48 og uge 96. Der var ingen forskel i ændringen fra *baseline* af helkrops-BMD eller -BMC for rilpivirin sammenlignet med kontrollen, for den samlede population, eller hos de patienter, der behandles med et baggrundsprogram, der omfatter tenofoviridisoproxil.

Knogleabnormiteter såsom osteomalaci, der kan manifestere sig som vedvarende eller forværrede knoglesmerter, og som i sjældne tilfælde kan medvirke til frakturer, kan forekomme i forbindelse med proksimal renal tubulopati induceret af tenofoviridisoproxil (se pkt. 4.8).

Fald i BMD er blevet observeret med tenofoviridisoproxil i randomiserede, kontrollerede, kliniske forsøg med en varighed på op til 144 uger hos hiv- eller HBV-inficerede patienter. Disse fald i BMD blev generelt forbedret efter behandlingsophør.

I andre studier (prospektive studier og tværsnitstudier) sås de mest udtalte reduktioner i BMD hos patienter, der blev behandlet med tenofoviridisoproxil som del af et regime indeholdende en boostet proteasehæmmer (PI). I betragtning af knogleabnormiteter forbundet med tenofoviridisoproxil og begrænsningerne af langtidsdata vedrørende tenofoviridisoproxils virkning på knoglesundhed og

frakturrisiko, bør alternative behandlingsregimer generelt overvejes til patienter med osteoporose eller tidligere knoglebrud.

Hvis der er formodning om knogleabnormiteter, eller disse påvises, skal relevant konsultation foretages.

#### Patienter med hiv, som samtidig er inficerede med hepatitis B- eller C-virus

Hos patienter med kronisk hepatitis B eller C, som er i antiretroviral behandling, er der en øget risiko for svære og potentielt letale, hepatiske bivirkninger.

Læger bør holde sig til de aktuelle hiv-behandlingsretningslinjer for optimal håndtering af hiv-infektion hos patienter med samtidig infektion med HBV.

I tilfælde af samtidig antiviral behandling af hepatitis B eller C henvises der også til de relevante produktresuméer til disse lægemidler.

Sikkerheden og virkningen af Eviplera er ikke godtgjort for behandlingen af kronisk HBV-infektion. Emtricitabin og tenofovir, individuelt og i kombinationsbehandling, har udvist aktivitet mod HBV i farmakodynamiske studier (se pkt. 5.1).

Seponering af behandlingen med Eviplera hos hiv-inficerede patienter, der samtidig er inficeret med HBV, kan forekomme i forbindelse med svær, akut eksacerbation af hepatitis. Patienter med hiv-infektion, som samtidig er inficerede med HBV, og som ophører med Eviplera, bør monitoreres tæt med både klinisk og laboratorisk opfølgning i mindst flere måneder efter, behandlingen med Eviplera ophører. Genoptagelse af hepatitis B-behandlingen kan være nødvendig. Behandlingen bør ikke seponeres hos patienter med fremskreden leversygdom eller levercirrose, da hepatitis-eksacerbationer efter behandlingen kan føre til hepatisk dekomensation.

#### Leversygdom

Sikkerheden og virkningen af Eviplera er ikke godtgjort hos patienter med signifikante, tilgrundliggende leversygdomme. Emtricitabins farmakokinetik er ikke undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion. Emtricitabin metaboliseres ikke i en betydelig grad af leverenzymen, så betydningen af nedsat leverfunktion bør være begrænset. En dosisjustering er ikke nødvendig for rilpivirinhydrochlorid hos patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion (CPT score A eller B). Rilpivirinhydrochlorid er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion (CPT score C). Tenofovirs farmakokinetik er undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion, og hos disse patienter er en dosisjustering ikke nødvendig.

Det er usandsynligt, at en dosisjustering af Eviplera vil være nødvendig hos patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2 og 5.2). Eviplera bør anvendes med forsigtighed hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (CPT score B), og frarådes hos patienter med svært nedsat leverfunktion (CPT score C).

Hos patienter med tidligere tilfælde af leverdysfunktion, herunder kronisk aktiv hepatitis, er der en forhøjet forekomst af unormal leverfunktion under antiretroviral kombinationsbehandling (CART), og disse patienter bør monitoreres i henhold til standardprocedurer. Hvis der er tegn på, at leversygdommen forværres hos sådanne patienter, skal man overveje at seponere eller foretage et ophold i behandlingen.

#### Alvorlige hudreaktioner

Tilfælde med alvorlige hudreaktioner med systemiske symptomer er blevet rapporteret efter markedsføring af Eviplera, herunder, men ikke begrænset til, udslæt ledsaget af feber, blærer, konjunktivitis, angioødem, forhøjede leverfunktionsprøver og/eller eosinofili. Disse symptomer

forsvandt, efter Eviplera blev seponeret. Så snart der observeres alvorlige hud- og/eller slimhindereaktioner, skal Eviplera seponeres og passende behandling iværksættes.

### Vægt og metaboliske parametre

Vægtstigning og forhøjede lipider og glucose i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Sådanne forandringer kan til dels være forbundet med sygdomskontrol og livsstil. For lipider er der i visse tilfælde fundet evidens for en behandlingseffekt, mens der ikke er tydelig evidens for relation mellem vægtstigning og en specifik behandling. Med hensyn til monitorering af lipider og glucose i blodet refereres til eksisterende behandlingsguidelines for hiv. Tilstande med forhøjet lipid skal behandles som klinisk indiceret.

### Mitokondriel dysfunktion efter eksponering *in utero*

Nukleosid-/nukleotid-analoger kan påvirke mitokondriefunktionen i varierende grad; dette er mest udtalt for stavudin, didanosin og zidovudin. Der er rapporteret om mitokondriel dysfunktion hos hiv-negative spædbørn, som har været eksponeret for nukleosidanaloger *in utero* og/eller postnatalt. Det har hovedsageligt drejet sig om behandling med regimer indeholdende zidovudin. De hyppigst rapporterede manifestationer er hæmatologiske forstyrrelser (anæmi, neutropeni) og metaboliske forstyrrelser (hyperlaktatæmi, hyperlipasæmi). Reaktionen har ofte været forbigående. Sent forekommende neurologiske forstyrrelser er i sjældne tilfælde blevet rapporteret (hypertoni, kramper, unormal adfærd). Hvorvidt sådanne neurologiske forstyrrelser er forbigående eller permanente er p.t. ikke kendt. Mitokondriel dysfunktion bør overvejes hos alle børn med svære kliniske symptomer af ukendt ætiologi, især neurologiske symptomer, der har været eksponeret for nukleosid-/nukleotid-analoger *in utero*. Disse fund påvirker ikke de aktuelle nationale anbefalinger vedrørende antiretroviral behandling hos gravide med henblik på at undgå vertikal hiv-overførsel.

### Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af CART opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske patogener, som kan forårsage alvorlige kliniske tilstande eller forværring af symptomer. Typisk er sådanne reaktioner observeret inden for de første få uger eller måneder efter påbegyndelsen af CART. Relevante eksempler er cytomegalovirus-retinitis, generaliserede og/eller fokale mykobakterielle infektioner og *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni. Alle inflammatoriske symptomer bør vurderes og behandling påbegyndes efter behov.

Autoimmune lidelser (såsom Graves sygdom og autoimmun hepatitis) er også rapporteret at forekomme i forbindelse med immunreakivering. Den rapporterede tid til udbrud er dog mere variabel og kan være mange måneder efter initiering af behandling.

### Osteonekrose

Der er rapporteret om tilfælde af osteonekrose hos patienter, der har fremskreden hiv-sygdom og/eller hos patienter som befinder sig i langvarig CART. Ætiologien anses dog for at være multifaktoriel (omfattende anvendelse af binyrebarkhormoner, alkoholforbrug, svær immunosuppression, højere Body Mass Index (BMI)). Patienter, der oplever ømme og smertende led, ledstivhed eller bevægelsesbesvær bør rådes til at søge læge.

### Ældre

Eviplera er ikke blevet undersøgt hos patienter over 65 år. Da det er mere sandsynligt, at ældre patienter har nedsat nyrefunktion, skal der udvises forsigtighed ved behandling af ældre patienter med Eviplera (se pkt. 4.2 og 5.2).

## Graviditet

Der er observeret lavere eksponeringer for rilpivirin, når rilpivirin 25 mg blev taget én gang dagligt under graviditet. I fase III-studierne (C209 og C215) er lavere eksponering for rilpivirin, som ligner den der ses under graviditet, blevet associeret med øget risiko for virologisk svigt, hvorfor virusbelastningen bør monitoreres tæt (se pkt. 4.6, 5.1 og 5.2). Alternativt kan det overvejes at skifte til et andet antiretroviralt program.

## Hjælpestoffer

Eviplera indeholder lactosemonohydrat. Patienter med sjælden arvelig galactoseintolerans, total lactoseintolerans eller glucose/galactosemalabsorption, bør ikke anvende dette lægemiddel.

Eviplera indeholder et farvestof, der kaldes Sunset yellow FCF aluminium lak (E110). Dette farvestof kan forårsage en overfølsomhedsreaktion.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Da Eviplera indeholder emtricitabin, rilpivirinhydrochlorid og tenofoviridisoproxil, kan interaktioner, som er identificeret med disse aktive stoffer individuelt, forekomme med Eviplera. Interaktionsstudier med disse aktive stoffer er kun udført hos voksne.

Rilpivirin metaboliseres primært af CYP3A. Lægemidler, der inducerer eller hæmmer CYP3A, kan derfor påvirke clearance af rilpivirin (se pkt. 5.2).

### Samtidig anvendelse kontraindiceret

Det er blevet observeret, at samtidig administration af Eviplera og lægemidler, der inducerer CYP3A, nedsætter plasmakoncentrationer af rilpivirin, hvilket kunne medføre tab af den terapeutiske virkning af Eviplera (se pkt. 4.3).

Det er blevet observeret, at samtidig administration af Eviplera og protonpumpehæmmere nedsætter plasmakoncentrationer af rilpivirin (pga. en stigning i pH-værdien i ventriklen), hvilket kunne medføre tab af den terapeutiske virkning af Eviplera (se pkt. 4.3).

### Samtidig anvendelse frarådes

Eviplera bør det ikke indgives samtidig med andre lægemidler, som indeholder emtricitabin, tenofoviridisoproxil eller tenofovirafenamid. Eviplera bør ikke indgives samtidig med rilpivirinhydrochlorid, medmindre dosisjustering er nødvendig i forbindelse med samtidig administration af rifabutin (se pkt. 4.2).

På grund af lighederne med emtricitabin bør Eviplera ikke administreres samtidigt med andre cytidinanaloger, såsom lamivudin (se pkt. 4.4). Eviplera bør ikke indgives samtidig med adefovirdipivoxil.

### *Didanosin*

Samtidig administration af Eviplera og didanosin anbefales ikke (se pkt. 4.4 og tabel 1).

### *Lægemidler, som udskilles gennem nyrene*

Da emtricitabin og tenofovir primært udskilles gennem nyrene, kan administration af Eviplera sammen med lægemidler, der reducerer nyrefunktionen eller konkurrerer om aktiv tubulær sekretion (f.eks. cidofovir), øge serumkoncentrationerne af emtricitabin, tenofovir og/eller de samtidigt administrerede lægemidler.



Anvendelse af Eviplera skal undgås ved samtidig eller nylig anvendelse af et nefrotoksisk lægemiddel. Eksempler herpå omfatter, men er ikke begrænsede til, aminoglykosider, amphotericin B, foscarnet, ganciclovir, pentamidin, vancomycin, cidofovir eller interleukin-2 (som også kaldes aldesleukin).

#### *Andre NNRTI'er*

Samtidig administration af Eviplera og andre NNRTI'er frarådes.

#### Samtidig anvendelse, hvor forsigtighed anbefales

##### *Cytokrom P450 enzymhæmmere*

Det er blevet observeret, at samtidig administration af Eviplera og lægemidler, der hæmmer CYP3A enzymaktiviteten kan forhøje plasmakoncentrationer af rilpivirin.

##### *QT-forlængende lægemidler*

Eviplera bør anvendes med forsigtighed, hvis det administreres samtidigt med et lægemiddel med en kendt risiko for torsades de pointes. Der er begrænset tilgængelig information om risikoen for en farmakodynamisk interaktion mellem rilpivirin og lægemidler, der forlænger QTc-intervallet på elektrokardiogrammet. I et studie med raske personer har supratherapeutiske doser af rilpivirin (75 mg én gang dagligt og 300 mg én gang dagligt) vist sig at forlænge QTc-intervallet på EKG'et (se pkt. 5.1).

##### *P-glykoproteinsubstrater*

Rilpivirin hæmmer P-glykoprotein (P-gp) *in vitro* (IC<sub>50</sub> er 9,2 µM). Rilpivirin påvirkede ikke digoxins farmakokinetik signifikant i et klinisk studie. Det kan dog ikke helt udelukkes, at rilpivirin kan øge eksponeringen for andre lægemidler, der transporteres af P-gp, og som er mere følsomme for hæmning af intestinallyt P-gp (f.eks. dabigatranetexilat).

Rilpivirin hæmmer MATE-2K-transportøren *in vitro* med en IC<sub>50</sub> på < 2,7 nM. Den kliniske betydning af dette fund er ikke kendt på nuværende tidspunkt.

#### Andre interaktioner

Interaktioner mellem Eviplera eller dets individuelle komponent(er) og lægemidler, der administreres samtidigt, ses i tabel 1 nedenfor (stigning er angivet som „↑”, fald som „↓” og ingen ændring som „↔”).

**Tabel 1: Interaktion mellem Eviplera eller dets individuelle komponent(er) og andre lægemidler**

| Lægemiddel iht. terapeutisk område  | Virkning på lægemiddelkoncentrationer. Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>   | Anbefaling vedr. samtidig administration af Eviplera   |
|---|---|--|
| <b>ANTIINFEKTIVA</b>  |   |  |
| <b>Antiretrovirale lægemidler</b>   |   |  |
| <b>Nukleosid- eller nukleotid-revers transkriptase-hæmmere (NRTI'er/N[t]RTI'er)</b> |   |  |
| Didanosin/Emtricitabin  | Interaktion er ikke undersøgt.  | Samtidig administration af Eviplera og didanosin frarådes (se pkt. 4.4).   |
| Didanosin (400 mg én gang dagligt)/Rilpivirin <sup>1</sup>                          | <p>Didanosin:<br/>AUC: ↑ 12 %<br/>C<sub>min</sub>: N/A<br/>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Rilpivirin:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔</p> | <p>Forhøjet systemisk eksponering for didanosin kan forøge didanosin-relaterede bivirkninger. Der er rapporteret sjældne tilfælde af pancreatitis og laktatacidose, og nogle af disse tilfælde var letale. Samtidig administration af tenofoviridisoproxil og didanosin i en dosis på 400 mg dagligt er blevet forbundet med en signifikant reduktion i antallet af CD4<sup>+</sup>-celler, muligvis på grund af en intracellulær interaktion, der forøger fosforileret (dvs. aktivt) didanosin. En reduceret dosis på 250 mg didanosin administreret samtidig med tenofoviridisoproxil-behandling er blevet forbundet med rapporter om store hyppigheder af virologisk svigt for flere testede kombinationer til behandling af hiv 1-infektion.</p> |
| Didanosin/Tenofoviridisoproxil  | Samtidig administration af tenofoviridisoproxil og didanosin resulterer i en 40–60 % forhøjelse i systemisk eksponering for didanosin.                        |  |

| Lægemiddel iht. terapeutisk område  | Virkning på lægemiddelkoncentrationer. Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>   | Anbefaling vedr. samtidig administration af Eviplera   |
|---|---|--|
| <b>Proteasehæmmere (PI) – boostede (med samtidig administration af lavdosis ritonavir)</b>                            |   |  |
| Atazanavir/Ritonavir/Emtricitabin   | Interaktion er ikke undersøgt.  | Samtidig anvendelse af Eviplera og ritonavir-boostede PI'er forårsager en forhøjelse af plasmakoncentrationerne af rilpivirin (hæmning af CYP3A-enzymet)<br><br>Der kræves ingen dosisjustering. |
| Atazanavir/Ritonavir/Rilpivirin   | Interaktion er ikke undersøgt.  |  |
| Atazanavir (300 mg én gang dagligt)/Ritonavir (100 mg én gang dagligt)/Tenofoviridisoproxil (245 mg én gang dagligt)  | Atazanavir:<br>AUC: ↓ 25 %<br>C <sub>max</sub> : ↓ 28 %<br>C <sub>min</sub> : ↓ 26 %<br><br>Tenofovir:<br>AUC: ↑ 37 %<br>C <sub>max</sub> : ↑ 34 %<br>C <sub>min</sub> : ↑ 29 % |  |
| Darunavir/Ritonavir/Emtricitabin  | Interaktion er ikke undersøgt.  |  |
| Darunavir (800 mg én gang dagligt)/Ritonavir (100 mg én gang dagligt)/Rilpivirin <sup>1</sup>                         | Darunavir:<br>AUC: ↔<br>C <sub>min</sub> : ↓ 11 %<br>C <sub>max</sub> : ↔<br><br>Rilpivirin:<br>AUC: ↑ 130 %<br>C <sub>min</sub> : ↑ 178 %<br>C <sub>max</sub> : ↑ 79 %         |  |
| Darunavir (300 mg én gang dagligt)/Ritonavir (100 mg én gang dagligt)/Tenofoviridisoproxil (245 mg én gang dagligt)   | Darunavir:<br>AUC: ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔<br><br>Tenofovir:<br>AUC: ↑ 22 %<br>C <sub>min</sub> : ↑ 37 %  |  |
| Lopinavir/ritonavir/Emtricitabin  | Interaktion er ikke undersøgt.  |  |
| Lopinavir (400 mg to gange dagligt)/Ritonavir (100 mg to gange dagligt)/Rilpivirin <sup>1</sup> (blød kapsel)         | Lopinavir:<br>AUC: ↔<br>C <sub>min</sub> : ↓ 11 %<br>C <sub>max</sub> : ↔<br><br>Rilpivirin:<br>AUC: ↑ 52 %<br>C <sub>min</sub> : ↑ 74 %<br>C <sub>max</sub> : ↑ 29 %           |  |
| Lopinavir (400 mg to gange dagligt)/Ritonavir (100 mg to gange dagligt)/Tenofoviridisoproxil (245 mg én gang dagligt) | Lopinavir/ritonavir:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔<br><br>Tenofovir:<br>AUC: ↑ 32 %<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>min</sub> : ↑ 51 %            |  |

| Lægemiddel iht. terapeutisk område  | Virkning på lægemiddelkoncentrationer. Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>   | Anbefaling vedr. samtidig administration af Eviplera  |
|---|---|---|
| <b>CCR5-antagonister</b>  |   |   |
| Maraviroc/Emtricitabin  | Interaktion er ikke undersøgt.  | Ingen klinisk relevant lægemiddel-lægemiddel-interaktion forventes.<br><br>Der kræves ingen dosisjustering. |
| Maraviroc/Rilpivirin  | Interaktion er ikke undersøgt.  |   |
| Maraviroc (300 mg to gange dagligt)/<br>Tenofoviridisoproxil (245 mg én gang dagligt) | AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>Tenofovir-koncentrationer ikke målt, der forventes ingen virkning   |   |
| <b>Integrase strengoverførsels-hæmmere</b>  |   |   |
| Raltegravir/Emtricitabin  | Interaktion er ikke undersøgt.  | Ingen klinisk relevant lægemiddel-lægemiddel-interaktion forventes.<br><br>Der kræves ingen dosisjustering. |
| Raltegravir/Rilpivirin  | Raltegravir:<br>AUC: ↑ 9 %<br>C <sub>min</sub> : ↑ 27 %<br>C <sub>max</sub> : ↑ 10 %<br><br>Rilpivirin:<br>AUC: ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔   |   |
| Raltegravir (400 mg to gange dagligt)/<br>Tenofoviridisoproxil                        | Raltegravir:<br>AUC: ↑ 49 %<br>C <sub>12h</sub> : ↑ 3 %<br>C <sub>max</sub> : ↑ 64 %<br>(interaktionsmekanismen er ikke kendt)<br><br>Tenofovir:<br>AUC: ↓ 10 %<br>C <sub>12h</sub> : ↓ 13 %<br>C <sub>max</sub> : ↓ 23 % |   |

| Lægemiddel iht. terapeutisk område  | Virkning på lægemiddelkoncentrationer. Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>  | Anbefaling vedr. samtidig administration af Eviplera   |
|---|--|--|
| <b>Andre antivirale midler</b>  |  |  |
| Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg én gang dagligt)/Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviridisoproxil (200 mg/25 mg/245 mg én gang dagligt)   | <p>Ledipasvir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Sofosbuvir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>4</sup>:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabin:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Rilpivirin:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir:<br/>AUC: ↑ 40 %<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 91 %</p>       | Anbefaling for dosisjustering foreligger ikke. Den forøgede tenofovir-eksponering kan forstærke effekten af bivirkninger ved tenofoviridisoproxil, herunder nyresygdomme. Nyrefunktionen skal monitoreres tæt (se pkt. 4.4). |
| Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg én gang dagligt)/Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviridisoproxil (200 mg/25 mg/245 mg én gang dagligt) | <p>Sofosbuvir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>4</sup>:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabin:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Rilpivirin:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir:<br/>AUC: ↑ 40 %<br/>C<sub>max</sub>: ↑ 44 %<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 84 %</p> | Anbefaling for dosisjustering foreligger ikke. Den forøgede tenofovir-eksponering kan forstærke effekten af bivirkninger ved tenofoviridisoproxil, herunder nyresygdomme. Nyrefunktionen skal monitoreres tæt (se pkt. 4.4). |

| Lægemiddel iht. terapeutisk område  | Virkning på lægemiddelkoncentrationer. Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>  | Anbefaling vedr. samtidig administration af Eviplera   |
|---|--|--|
| Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg + 100 mg én gang dagligt) <sup>5</sup> /Rilpivirin/emtricitabin (25 mg/200 mg én gang dagligt) <sup>6</sup> | <p>Interaktion er ikke undersøgt med Eviplera.</p> <p><i>Forventet:</i></p> <p>Sofosbuvir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>4</sup>:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Voxilaprevir<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Rilpivirin:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabin:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir:<br/>AUC: ↑<br/>C<sub>max</sub>: ↑<br/>C<sub>min</sub>: ↑</p> | <p>Anbefaling for dosisjustering foreligger ikke. Den forøgede tenofovir-eksponering kan forstærke effekten af bivirkninger ved tenofovirdisoproxil, herunder nyresygdomme. Nyrefunktionen skal monitoreres tæt (se pkt. 4.4).</p> |

| Lægemiddel iht. terapeutisk område  | Virkning på lægemiddelkoncentrationer. Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>  | Anbefaling vedr. samtidig administration af Eviplera  |
|---|--|---|
| Sofosbuvir/emtricitabin<br>Sofosbuvir (400 mg én gang dagligt)/rilpivirin (25 mg én gang dagligt)   | Interaktion ikke undersøgt.<br>Sofosbuvir:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↑ 21 %<br><br>GS-331007 <sup>4</sup> :<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br><br>Rilpivirin:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔ | Der kræves ingen dosisjustering.  |
| Sofosbuvir/ tenofoviridisoproxil  | Interaktion ikke undersøgt.  |   |
| Ribavirin/ tenofoviridisoproxil   | Ribavirin:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>min</sub> : N/A   | Der kræves ingen dosisjustering.  |
| <b>Antivirale midler mod herpesvirus</b>  |  |   |
| Famciclovir/Emtricitabin  | Famciclovir:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>min</sub> : N/A<br><br>Emtricitabin:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>min</sub> : N/A  | Der kræves ingen dosisjustering.  |
| <b>Antimykotika</b>   |  |   |
| Ketoconazol/Emtricitabin<br>Ketoconazol (400 mg én gang dagligt)/<br>Rilpivirin <sup>1</sup><br><br>Fluconazol <sup>2</sup><br>Itraconazol <sup>2</sup><br>Posaconazol <sup>2</sup><br>Voriconazol <sup>2</sup> | Interaktion er ikke undersøgt.<br>Ketoconazol:<br>AUC: ↓ 24 %<br>C <sub>min</sub> : ↓ 66 %<br>C <sub>max</sub> : ↔<br><br>Rilpivirin:<br>AUC: ↑ 49 %<br>C <sub>min</sub> : ↑ 76 %<br>C <sub>max</sub> : ↑ 30 %                   | Samtidig anvendelse af Eviplera og azol-antimykotika kan forårsage en forhøjelse i plasmakoncentrationerne af rilpivirin (hæmmere af CYP3A-enzymet).<br><br>Ved en dosis på 25 mg rilpivirin kræves ingen dosisjustering. |
| Ketoconazol/Tenofoviridisoproxil  | Interaktion er ikke undersøgt.   |   |

| Lægemiddel iht. terapeutisk område  | Virkning på lægemiddelkoncentrationer. Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>   | Anbefaling vedr. samtidig administration af Eviplera  |
|---|---|---|
| <b>Antimykobakterielle midler</b>   |   |   |
| Rifabutin/Emtricitabin  | Interaktion er ikke undersøgt.  | Samtidig administration kan sandsynligvis forårsage signifikant reduktion i plasmakoncentrationen af rilpivirin (induktion af CYP3A-enzymet). Når Eviplera indgives sammen med rifabutin, anbefales det at tage yderligere én rilpivirin-tablet på 25 mg dagligt samtidig med Eviplera, så længe den samtidige administration af rifabutin varer. |
| Rifabutin (300 mg én gang dagligt)/Rilpivirin <sup>3</sup>                        | Rifabutin:<br>AUC: ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br><br>25-O-desacetyl-rifabutin:<br>AUC: ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔   |   |
| Rifabutin (300 mg én gang dagligt)/Rilpivirin (25 mg én gang dagligt)             | Rilpivirin:<br>AUC: ↓ 42 %<br>C <sub>min</sub> : ↓ 48 %<br>C <sub>max</sub> : ↓ 31 %  |   |
| Rifabutin (300 mg én gang dagligt)/Rilpivirin (50 mg én gang dagligt)             | Rilpivirin:<br>AUC: ↑ 16 %*<br>C <sub>min</sub> : ↔*<br>C <sub>max</sub> : ↑ 43 %*<br>*sammenlignet med 25 mg rilpivirin alene én gang dagligt  |   |
| Rifabutin/Tenofoviridisoproxil  | Interaktion er ikke undersøgt.  |   |
| Rifampicin/Emtricitabin   | Interaktion er ikke undersøgt.  | Eviplera må ikke anvendes sammen med rifampicin, da samtidig administration sandsynligvis kan forårsage signifikant reduktion i plasmakoncentrationen af rilpivirin (induktion af CYP3A-enzymet). Dette kan resultere i manglende terapeutisk virkning af Eviplera (se pkt. 4.3).   |
| Rifampicin (600 mg én gang dagligt)/Rilpivirin <sup>1</sup>                       | Rifampicin:<br>AUC: ↔<br>C <sub>min</sub> : N/A<br>C <sub>max</sub> : ↔<br><br>25-desacetyl-rifampicin:<br>AUC: ↓ 9 %<br>C <sub>min</sub> : N/A<br>C <sub>max</sub> : ↔<br><br>Rilpivirin:<br>AUC: ↓ 80 %<br>C <sub>min</sub> : ↓ 89 %<br>C <sub>max</sub> : ↓ 69 % |   |
| Rifampicin (600 mg én gang dagligt)/Tenofoviridisoproxil (245 mg én gang dagligt) | Rifampicin:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br><br>Tenofovir:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔   |   |
| Rifapentin <sup>2</sup>   | Interaktion er ikke undersøgt med nogen af komponenterne fra Eviplera.  | Eviplera må ikke anvendes sammen med rifapentin, da samtidig administration sandsynligvis kan forårsage signifikant reduktion i plasmakoncentrationen af rilpivirin (induktion af CYP3A-enzymet). Dette kan resultere i manglende terapeutisk virkning af Eviplera (se pkt. 4.3).   |



| Lægemiddel iht. terapeutisk område  | Virkning på lægemiddelkoncentrationer. Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>  | Anbefaling vedr. samtidig administration af Eviplera  |
|---|--|---|
| <b>Makrolidantibiotika</b>  |  |   |
| Clarithromycin<br>Erythromycin  | Interaktion er ikke undersøgt med nogle af komponenterne fra Eviplera.   | Kombinationen af Eviplera og disse makrolidantibiotika kan forårsage en forhøjelse af plasmakoncentrationerne af rilpivirin (hæmmere af CYP3A-enzymet).<br><br>Hvor det er muligt, skal alternativer, såsom azithromycin, overvejes.  |
| <b>ANTI-KONVULSIVA</b>  |  |   |
| Carbamazepin<br>Oxcarbazepin<br>Phenobarbital<br>Phenytoin  | Interaktion er ikke undersøgt med nogle af komponenterne fra Eviplera.   | Eviplera må ikke anvendes sammen med disse antikonvulsiva, da samtidig administration kan forårsage signifikant reduktion i plasmakoncentrationen af rilpivirin (induktion af CYP3A-enzymet). Dette kan resultere i manglende terapeutisk virkning af Eviplera (se pkt. 4.3).   |
| <b>GLUKOKORTIKOIDER</b>   |  |   |
| Dexamethason (systemisk, undtagen enkeltdosisbehandling)  | Interaktion er ikke undersøgt med nogle af komponenterne fra Eviplera.   | Eviplera bør ikke anvendes sammen med systemisk dexamethason (undtagen som en enkeltdosis), da samtidig administration kan forårsage signifikant dosisafhængige reduktion i plasmakoncentrationen af rilpivirin (induktion af CYP3A-enzymet). Dette kan resultere i manglende terapeutisk virkning af Eviplera (se pkt. 4.3).<br><br>Der bør overvejes alternativer, især ved langvarig anvendelse. |
| <b>PROTONPUMPEHÆMMERE</b>   |  |   |
| Omeprazol/Emtricitabin  | Interaktion er ikke undersøgt.   | Eviplera må ikke anvendes sammen med protonpumpehæmmere, da samtidig administration sandsynligvis forårsager signifikant reduktion i plasmakoncentrationen af rilpivirin (reduceret absorption, forhøjelse af pH-værdien i ventriklen). Dette kan resultere i manglende terapeutisk virkning af Eviplera (se pkt. 4.3).   |
| Omeprazol (20 mg én gang dagligt)/Rilpivirin <sup>1</sup>   | Omeprazol:<br>AUC: ↓ 14 %<br>C <sub>min</sub> : N/A<br>C <sub>max</sub> : ↓ 14 %<br><br>Rilpivirin:<br>AUC: ↓ 40 %<br>C <sub>min</sub> : ↓ 33 %<br>C <sub>max</sub> : ↓ 40 % |   |
| Lansoprazol <sup>2</sup><br>Rabeprazol <sup>2</sup><br>Pantoprazol <sup>2</sup><br>Esomeprazol <sup>2</sup> |  |   |
| Omeprazol/Tenofovirdisoproxil   | Interaktion er ikke undersøgt.   |   |

| Lægemiddel iht. terapeutisk område  | Virkning på lægemiddelkoncentrationer. Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>   | Anbefaling vedr. samtidig administration af Eviplera  |
|---|---|---|
| <b>H<sub>2</sub>-RECEPTORANTAGONISTER</b>   |   |   |
| Famotidin/Emtricitabin  | Interaktion er ikke undersøgt.  | Kombinationen af Eviplera og H <sub>2</sub> -receptorantagonister skal anvendes med særlig forsigtighed, da samtidig anvendelse kan forårsage signifikant reduktion i plasmakoncentrationen af rilpivirin (reduceret absorption, forhøjelse af pH-værdien i ventriklen). Kun H <sub>2</sub> -receptorantagonister, der kan doseres én gang dagligt, bør anvendes. En streng doseringsplan med en indtagelse af H <sub>2</sub> -receptorantagonister mindst 12 timer før eller mindst 4 timer efter Eviplera bør anvendes. |
| Famotidin (40 mg enkeltdosis, der tages 12 timer før rilpivirin)/Rilpivirin <sup>1</sup>  | Rilpivirin:<br>AUC: ↓ 9 %<br>C <sub>min</sub> : N/A<br>C <sub>max</sub> : ↔   |   |
| Cimetidin <sup>2</sup><br>Nizatidin <sup>2</sup><br>Ranitidin <sup>2</sup>                |   |   |
| Famotidin (40 mg enkeltdosis, der tages 2 timer før rilpivirin)/Rilpivirin <sup>1</sup>   | Rilpivirin:<br>AUC: ↓ 76 %<br>C <sub>min</sub> : N/A<br>C <sub>max</sub> : ↓ 85 %   |   |
| Famotidin (40 mg enkeltdosis, der tages 4 timer efter rilpivirin)/Rilpivirin <sup>1</sup> | Rilpivirin:<br>AUC: ↑ 13 %<br>C <sub>min</sub> : N/A<br>C <sub>max</sub> : ↑ 21 %   |   |
| Famotidin/Tenofovirdisoproxil   | Interaktion er ikke undersøgt.  |   |
| <b>ANTACIDA</b>   |   |   |
| Antacida (f.eks. aluminium- eller magnesiumhydroxid, calciumcarbonat)                     | Interaktion er ikke undersøgt med nogle af komponenterne fra Eviplera.  | Kombinationen af Eviplera og antacida bør anvendes med forsigtighed, da samtidig administration kan forårsage signifikant reduktion i plasmakoncentrationen af rilpivirin (reduceret absorption, forhøjelse af pH-værdien i ventriklen). Antacida bør kun administreres enten mindst 2 timer før eller mindst 4 timer efter Eviplera.   |
| <b>NARKOTISKE ANALGETIKA</b>  |   |   |
| Methadon/Emtricitabin   | Interaktion er ikke undersøgt.  | Der kræves ingen dosisjustering, når samtidig administration af methadon og Eviplera påbegyndes. Klinisk overvågning anbefales imidlertid, da det kan være nødvendigt at justere vedligeholdelsesbehandlingen med methadon hos nogle patienter.   |
| Methadon (60–100 mg én gang dagligt, individualiseret dosis)/Rilpivirin                   | R(-)-methadon:<br>AUC: ↓ 16 %<br>C <sub>min</sub> : ↓ 22 %<br>C <sub>max</sub> : ↓ 14 %<br><br>Rilpivirin:<br>AUC: ↔*<br>C <sub>min</sub> : ↔*<br>C <sub>max</sub> : ↔*<br>*baseret på tidligere kontroller |   |
| Methadon/Tenofovirdisoproxil  | Methadon:<br>AUC: ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br><br>Tenofovir:<br>AUC: ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔   |   |

| Lægemiddel iht. terapeutisk område                       | Virkning på lægemiddelkoncentrationer. Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>   | Anbefaling vedr. samtidig administration af Eviplera |
|--|---|--|
| <b>ANALGETIKA</b>  |   |  |
| Paracetamol/Emtricitabin                                 | Interaktion er ikke undersøgt.  | Der kræves ingen dosisjustering.                     |
| Paracetamol (500 mg enkeltdosis)/Rilpivirin <sup>1</sup> | Paracetamol:<br>AUC: ↔<br>C <sub>min</sub> : N/A<br>C <sub>max</sub> : ↔<br><br>Rilpivirin:<br>AUC: ↔<br>C <sub>min</sub> : ↑ 26 %<br>C <sub>max</sub> : ↔                                  |  |
| Paracetamol/Tenofovirdisoproxil                          | Interaktion er ikke undersøgt.  |  |
| <b>ORALE ANTIKONCEPTIVA</b>                              |   |  |
| Ethinylestradiol/Norethindron/Emtricitabin               | Interaktion er ikke undersøgt.  | Der kræves ingen dosisjustering.                     |
| Ethinylestradiol (0,035 mg én gang dagligt)/Rilpivirin   | Ethinylestradiol:<br>AUC: ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔<br>C <sub>max</sub> : ↑ 17 %  |  |
| Norethindron (1 mg én gang dagligt)/Rilpivirin           | Norethindron:<br>AUC: ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br><br>Rilpivirin:<br>AUC: ↔*<br>C <sub>min</sub> : ↔*<br>C <sub>max</sub> : ↔*<br>*baseret på tidligere kontroller |  |
| Ethinylestradiol/Norethindron/Tenofovirdisoproxil        | Ethinylestradiol:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br><br>Tenofovir:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔   |  |
| Norgestimat/Ethinylestradiol/Tenofovirdisoproxil         | Norgestimat:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>min</sub> : N/A<br><br>Ethinylestradiol:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔                                 | Der kræves ingen dosisjustering.                     |
| <b>ANTIARYTMIKA</b>                                      |   |  |
| Digoxin/Emtricitabin                                     | Interaktion er ikke undersøgt.  | Der kræves ingen dosisjustering.                     |
| Digoxin/Rilpivirin                                       | Digoxin:<br>AUC: ↔<br>C <sub>min</sub> : N/A<br>C <sub>max</sub> : ↔  |  |
| Digoxin/Tenofovirdisoproxil                              | Interaktion er ikke undersøgt.  |  |

| Lægemiddel iht. terapeutisk område                               | Virkning på lægemiddelkoncentrationer. Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>  | Anbefaling vedr. samtidig administration af Eviplera   |
|--|--|--|
| <b>ANTIKOAGULANTIA</b>   |  |  |
| Dabigatranetexilat   | Interaktion er ikke undersøgt med nogle af komponenterne fra Eviplera.   | En risiko for øget dabigatranplasmakoncentration kan ikke udelukkes (hæmning af intestinalt P-gp).<br><br>Kombinationen af Eviplera og dabigatranetexilat bør anvendes med forsigtighed.   |
| <b>IMMUNOSUPPRESIVA</b>  |  |  |
| Tacrolimus/Tenofovirdisoproxil/Emtricitabin                      | Tacrolimus:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>min</sub> : N/A<br><br>Emtricitabin:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>min</sub> : N/A<br><br>Tenofovir:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>min</sub> : N/A | Der kræves ingen dosisjustering.   |
| <b>ANTIDIABETIKA</b>   |  |  |
| Metformin/Emtricitabin   | Interaktion er ikke undersøgt.   | Der kræves ingen dosisjustering.   |
| Metformin (850 mg enkeltdosis)/Rilpivirin                        | Metformin:<br>AUC: ↔<br>C <sub>min</sub> : N/A<br>C <sub>max</sub> : ↔   |  |
| Metformin/Tenofovirdisoproxil                                    | Interaktion er ikke undersøgt.   |  |
| <b>NATURLÆGEMIDLER</b>   |  |  |
| Perikon<br>( <i>Hypericum perforatum</i> )                       | Interaktion er ikke undersøgt med nogle af komponenterne fra Eviplera.   | Eviplera må ikke anvendes sammen med præparater, der indeholder perikon, da samtidig administration kan forårsage signifikant reduktion i plasmakoncentrationen af rilpivirin. Dette kan resultere i manglende terapeutisk virkning af Eviplera (se pkt. 4.3). |
| <b>HMG CO-A-REDUKTASEHÆMMERE</b>                                 |  |  |
| Atorvastatin/Emtricitabin  | Interaktion er ikke undersøgt.   | Der kræves ingen dosisjustering.   |
| Atorvastatin (40 mg én gang dagligt)/<br>Rilpivirin <sup>1</sup> | Atorvastatin:<br>AUC: ↔<br>C <sub>min</sub> : ↓ 15 %<br>C <sub>max</sub> : ↑ 35 %<br><br>Rilpivirin:<br>AUC: ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔<br>C <sub>max</sub> : ↓ 9 %   |  |
| Atorvastatin/Tenofovirdisoproxil                                 | Interaktion er ikke undersøgt.   |  |

| Lægemiddel iht. terapeutisk område                     | Virkning på lægemiddelkoncentrationer. Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>  | Anbefaling vedr. samtidig administration af Eviplera |
|--|--|--|
| <b>PHOSPHODIESTERASE TYPE 5 (PDE-5)-HÆMMERE</b>        |  |  |
| Sildenafil/Emtricitabin                                | Interaktion er ikke undersøgt.   | Der kræves ingen dosisjustering.                     |
| Sildenafil (50 mg enkeltdosis)/Rilpivirin <sup>1</sup> | Sildenafil:<br>AUC: ↔<br>C <sub>min</sub> : N/A<br>C <sub>max</sub> : ↔<br><br>Rilpivirin:<br>AUC: ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔ |  |
| Vardenafil <sup>2</sup><br>Tadalafil <sup>2</sup>      |  |  |
| Sildenafil/Tenofovirdisoproxil                         | Interaktion er ikke undersøgt.   |  |

N/A = ikke relevant

- 1 Dette interaktionsstudie er blevet udført med en dosis af rilpivirinhydrochlorid, der er højere end den anbefalede for at vurdere den maksimale virkning på det samtidigt administrerede lægemiddel. Dosisanbefalingen gælder for den anbefalede dosis af rilpivirin på 25 mg én gang dagligt.
- 2 Disse er lægemidler i samme klasse, hvor lignende interaktioner kunne forudsiges.
- 3 Dette interaktionsstudie er blevet udført med en dosis af rilpivirinhydrochlorid, der er højere end den anbefalede, for at vurdere den maksimale virkning på det samtidigt administrerede lægemiddel.
- 4 Den primære cirkulerende af sofosbuvir metabolit.
- 5 Studiet blev udført med yderligere voxilaprevir 100 mg for at opnå de forventede voxilaprevir-eksponeringer hos patienter inficeret med hepatitis C-virus (HCV).
- 6 Studiet blev udført med emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralafenamid i form af en fastdosis-kombinationstablet.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet og amning

##### Kvinder i den fertile alder/kontraception til mænd og kvinder

Anvendelsen af Eviplera skal ledsages af anvendelse af effektiv kontraception.

##### Graviditet

Der foreligger ingen fyldestgørende og velkontrollerede studier af Eviplera eller dets komponenter til gravide kvinder. En moderat mængde data om gravide kvinder (resultater fra mellem 300 og 1.000 graviditeter) tyder ikke på misdannelser eller føtal/neonatal toksicitet i forbindelse med rilpivirin (se pkt. 4.4, 5.1 og 5.2). Der er observeret lavere eksponeringer for rilpivirin under graviditet, hvorfor virusbelastningen bør monitoreres tæt. En stor mængde data om gravide kvinder (resultater fra mere end 1.000 graviditeter) indikerer ingen misdannelser eller føtal/neonatal toksicitet i forbindelse med emtricitabin og tenofovirdisoproxil.

Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3) med komponenterne af Eviplera.

Anvendelse af Eviplera kan overvejes under graviditet om nødvendigt.

##### Amning

Emtricitabin og tenofovirdisoproxil udskilles i human mælk. Det er ukendt, om rilpivirin udskilles i human mælk. Rilpivirin udskilles i mælk hos rotter.

Der foreligger utilstrækkelige data for virkningen af Eviplera på det ammede barn.

På grund af den potentielle risiko for bivirkninger hos ammede børn bør kvinder instrueres om at undgå amning, hvis de modtager Eviplera.

For at undgå overførsel af hiv til spædbarnet anbefales det, at hiv-inficerede kvinder undlader at amme deres spædbørn.

### Fertilitet

Der foreligger ingen humane data vedrørende virkningen af Eviplera på fertilitet. Dyreforsøg indikerer ingen skadelige virkninger af emtricitabin rilpivirinhydrochlorid eller tenofoviridisoproxil på fertiliteten.

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Eviplera påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienter bør dog underrettes om, at træthed, svimmelhed og dødsighed er blevet indberettet som en bivirkning med komponenterne af Eviplera (se pkt. 4.8). Dette bør overvejes, når patientens evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner vurderes.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Resumé af sikkerhedsprofil

Kombinationen af emtricitabin, rilpivirin og tenofoviridisoproxil er blevet undersøgt som komponentpræparater hos behandlingsnaive patienter (fase III-studier C209 og C215). Behandlingsprogrammet med en enkelt tablet (*single tablet regimen* – STR) Eviplera er blevet undersøgt hos virologisk suppresserede patienter, som skiftede fra et program indeholdende en ritonavir-boosted PI (fase III-studie GS-US-264-0106) eller fra efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil (fase IIb-studie GS-US-264-0111). Hos behandlingsnaive patienter var de hyppigst indberettede bivirkninger, som blev anset for at have en mulig eller sandsynlig forbindelse til rilpivirinhydrochlorid og emtricitabin/tenofoviridisoproxil, kvalme (9 %), svimmelhed (8 %), unormale drømme (8 %), hovedpine (6 %), diarré (5 %) og insomni (5 %) (samlede data fra fase III kliniske studier C209 og C215, se pkt. 5.1). Hos virologisk suppresserede patienter, som skiftede til Eviplera, var de hyppigst indberettede bivirkninger, som blev anset for at have en mulig eller sandsynlig forbindelse til Eviplera, træthed (3 %), diarré (3 %), kvalme (2 %) og insomni (2 %) (data fra uge 48 fra fase III-studiet GS-US-264-0106). Emtricitabins og tenofoviridisoproxils sikkerhedsprofiler i disse studier svarede til de tidligere erfaringer med disse stoffer, når disse var blevet administreret sammen med andre antiretrovirale stoffer.

Hos patienter, der behandles med tenofoviridisoproxil, er der rapporteret sjældne tilfælde af nedsat nyrefunktion, nyresvigt og ikke almindeligt forekommende tilfælde af proksimal renal tubulopati (herunder Fanconis syndrom), som nogle gange kan medføre knogleabnormiteter (i sjældne tilfælde er det rapporteret som medvirkende årsag til frakturer). Nyrefunktionen bør monitoreres hos patienter, som får Eviplera (se pkt. 4.4).

Seponering af behandlingen med Eviplera hos hiv-inficerede patienter, der samtidig er inficeret med HBV, kan forekomme i forbindelse med svær, akut eksacerbation af hepatitis (se pkt. 4.4).

#### Resumé af bivirkninger i tabelform

De bivirkninger, som blev anset for i det mindste at have en mulig forbindelse til behandlingen med indholdsstofferne i Eviplera fra kliniske studier og erfaringer efter markedsføring er opført i tabel 2, nedenfor, efter systemorganklasse og hyppighed. Inden for hver enkelt hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først. Hyppighed er defineret som meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ) eller sjældnen ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ).

**Tabel 2: Resumé af bivirkninger ved Eviplera baseret på erfaringer fra kliniske studier og efter markedsføring med Eviplera og dets individuelle komponenter**

| Hyppighed                                | Bivirkning  |
|--|---|
| <i>Blod- og lymfesystem</i>              |   |
| Almindelig:                              | neutropeni <sup>1</sup> , nedsat leukocytaltal <sup>2</sup> , nedsat hæmoglobin <sup>2</sup> , nedsat trombocytaltal <sup>2</sup>   |
| Ikke almindelig:                         | anæmi <sup>1,4</sup>  |
| <i>Immunsystemet</i>                     |   |
| Almindelig:                              | allergisk reaktion <sup>1</sup>   |
| Ikke almindelig:                         | immun-reaktiveringssyndrom  |
| <i>Metabolisme og ernæring</i>           |   |
| Meget almindelig:                        | forhøjet totalt kolesterol (fastende) <sup>2</sup> , forhøjet LDL-kolesterol (fastende) <sup>2</sup> , hypophosphatæmi <sup>3,5</sup>   |
| Almindelig:                              | hypertriglyceridæmi <sup>1,2</sup> , hyperglykæmi <sup>1</sup> , nedsat appetit <sup>2</sup>  |
| Ikke almindelig:                         | hypokaliæmi <sup>3,5</sup>  |
| Sjælden:                                 | laktacidose <sup>3</sup>  |
| <i>Psykiske forstyrrelser</i>            |   |
| Meget almindelig:                        | insomni <sup>1,2</sup>  |
| Almindelig:                              | depression <sup>2</sup> , nedtrykthed <sup>2</sup> , søvnforstyrrelser <sup>2</sup> , unormale drømme <sup>1,2</sup>  |
| <i>Nervesystemet</i>                     |   |
| Meget almindelig:                        | hovedpine <sup>1,2,3</sup> , svimmelhed <sup>1,2,3</sup>  |
| Almindelig:                              | døsighed <sup>2</sup>   |
| <i>Mave-tarm-kanalen</i>                 |   |
| Meget almindelig:                        | forhøjet pancreasamylase <sup>2</sup> , opkastning <sup>1,2,3</sup> , diarré <sup>1,3</sup> , kvalme <sup>1,2,3</sup>   |
| Almindelig:                              | forhøjet amylase, herunder forhøjet pancreasamylase <sup>1</sup> , forhøjet serumlipase <sup>1,2</sup> , abdominalsmerter <sup>1,2,3</sup> , mavebesvær <sup>2</sup> , abdominal distension <sup>3</sup> , dyspepsi <sup>1</sup> , flatulens <sup>3</sup> , mundtørhed <sup>2</sup> |
| Ikke almindelig:                         | pancreatitis <sup>3</sup>   |
| <i>Lever og galdeveje</i>                |   |
| Meget almindelig:                        | forhøjede aminotransferaser (ASAT og/eller ALAT) <sup>1,2,3</sup>   |
| Almindelig:                              | forhøjet bilirubin <sup>1,2</sup>   |
| Sjælden:                                 | hepatitis <sup>3</sup> , steatosis hepatis <sup>3</sup>   |
| <i>Hud og subkutane væv</i>              |   |
| Meget almindelig:                        | udslæt <sup>1,2,3</sup>   |
| Almindelig:                              | vesikulobulløst udslæt <sup>1</sup> , pustuløst udslæt <sup>1</sup> , urticaria <sup>1</sup> , misfarvning af huden (øget pigmentering) <sup>1,4</sup> , makulopapuløst udslæt <sup>1</sup> , pruritus <sup>1</sup>   |
| Ikke almindelig:                         | angioødem <sup>1,3,6</sup> , alvorlige hudreaktioner med systemiske symptomer <sup>7</sup>  |
| <i>Knogler, led, muskler og bindevæv</i> |   |
| Meget almindelig:                        | forhøjet kreatinkinase <sup>1</sup>   |
| Almindelig:                              | fald i knoglemineraltæthed <sup>3</sup>   |
| Ikke almindelig:                         | rabdomyolyse <sup>3,5</sup> , muskelsvaghed <sup>3,5</sup>  |
| Sjælden:                                 | osteomalaci (manifesteret som knoglesmerter og i sjældne tilfælde medvirkende årsag til frakturer) <sup>3,5,8</sup> , myopati <sup>3,5</sup>  |
| <i>Nyrer og urinveje</i>                 |   |
| Ikke almindelig:                         | proksimal renal tubulopati, herunder Fanconis syndrom <sup>3</sup> , øget kreatinin <sup>3</sup> , proteinuri <sup>3</sup>  |
| Sjælden:                                 | nyresvigt (akut og kronisk) <sup>3</sup> , akut tubulær nekrose <sup>3</sup> , nefritis (herunder akut interstitiel nefritis) <sup>3,8</sup> , nefrogen diabetes insipidus <sup>3</sup>   |

| Hyppighed  | Bivirkning                                  |
|--|---|
| <i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</i> |   |
| Meget almindelig:  | asteni <sup>1, 3</sup>                      |
| Almindelig:  | smarter <sup>1</sup> , træthed <sup>2</sup> |

- 1 Bivirkning identificeret for emtricitabin.
- 2 Bivirkning identificeret for rilpivirinhydrochlorid.
- 3 Bivirkning identificeret for tenofoviridisoproxil.
- 4 Anæmi var almindelig og misfarvning af huden (øget pigmentering) meget almindelig, når emtricitabin blev indgivet til pædiatriske patienter (se pkt. 4.8, *Pædiatrisk population*).
- 5 Denne bivirkning kan forekomme som resultat af proksimal renal tubulopati. Den anses ikke som årsagsmæssigt forbundet med tenofoviridisoproxil, hvis denne tilstand ikke er til stede.
- 6 Dette var en sjælden bivirkning for tenofoviridisoproxil. Den blev også identificeret som en bivirkning for emtricitabin under sikkerhedsovervågningen efter markedsføring, men den blev ikke observeret i randomiserede, kontrollerede kliniske studier af emtricitabin til voksne eller pædiatriske hiv-patienter. Hyppighedskategorien Ikke almindelig blev estimeret ud fra en statistisk beregning baseret på det totale antal patienter eksponeret for emtricitabin i disse kliniske studier (n = 1.563)
- 7 Denne bivirkning blev identificeret under sikkerhedsovervågningen efter markedsføring for Eviplera (kombinationsformulering), men den blev ikke observeret i randomiserede, kontrollerede kliniske studier af Eviplera. Hyppighedskategorien blev estimeret ud fra en statistisk beregning baseret på det totale antal patienter eksponeret for Eviplera og alle dets komponenter i randomiserede, kontrollerede kliniske studier (n = 1.261). Se pkt. 4.8, *Beskrivelse af udvalgte bivirkninger*.
- 8 Denne bivirkning blev identificeret under sikkerhedsovervågningen efter markedsføring for tenofoviridisoproxil, men den blev ikke observeret i randomiserede, kontrollerede kliniske studier eller i programmet for forlænget adgang til tenofoviridisoproxil. Hyppighedskategorien blev estimeret ud fra en statistisk beregning baseret på det totale antal patienter eksponeret for tenofoviridisoproxil i randomiserede, kontrollerede kliniske studier og i programmet for forlænget adgang (n = 7.319).

## Laboratorieabnormiteter

### *Lipider*

I de samlede data fra fase III-studierne C209 og C215 med behandlingsnaive patienter ved uge 96 var den gennemsnitlige ændring fra *baseline* i total-kolesterol (fastende) 5 mg/dl, i high-density lipoprotein (HDL)-kolesterol (fastende) 4 mg/dl, i low-density lipoprotein (LDL)-kolesterol (fastende) 1 mg/dl og i triglycerider (fastende) -7 mg/dl i rilpivirin-armen. I fase III-studiet GS-US-264-0106 med virologisk supprimerede patienter, som skiftede til Eviplera fra et program indeholdende en ritonavir-boosted PI, var den gennemsnitlige ændring fra *baseline* ved uge 48 -24 mg/dl for total-kolesterol (fastende), -2 mg/dl for HDL-kolesterol (fastende), -16 mg/dl for LDL-kolesterol (fastende) og -64 mg/dl for triglycerider (fastende).

## Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

### *Nedsat nyrefunktion*

Da Eviplera kan forårsage nyreskader, anbefales monitorering af nyrefunktionen (se pkt. 4.4 og 4.8 *Resumé af sikkerhedsprofil*). Proksimal renal tubulopati gik generelt væk eller blev bedre efter seponering af tenofoviridisoproxil. Hos nogle patienter gik reduktionen i CrCl imidlertid ikke helt væk trods seponering af tenofoviridisoproxil. Patienter med risiko for nedsat nyrefunktion (såsom patienter med renale risikofaktorer ved *baseline* eller fremskreden hiv-sygdom eller patienter, der samtidig fik nefrotoksiske lægemidler) har en øget risiko for at opleve en ufuldstændig bedring af nyrefunktionen, trods seponering af tenofoviridisoproxil (se pkt. 4.4).

### *Laktacidose*

Der er rapporteret tilfælde af laktacidose med tenofoviridisoproxil alene eller i kombination med andre antiretrovirale lægemidler. Patienter med prædisponerende faktorer såsom patienter med dekompenaseret leversygdom eller patienter, som modtager samtidig medicin, der er kendt for at inducere laktacidose, har en øget risiko for at få svær laktacidose under behandling med tenofoviridisoproxil, herunder med dødelig udgang.

### *Metaboliske parametre*

Kropsvægt og niveauerne af lipid og glucose i blodet kan stige under antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).



### *Immunreaktiveringssyndrom*

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af CART opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske infektioner. Autoimmune lidelser (såsom Graves sygdom og autoimmun hepatitis) er også set; den rapporterede tid til udbrud er dog mere variabel og kan være mange måneder efter initiering af behandling (se pkt. 4.4).

### *Osteonekrose*

Tilfælde af osteonekrose er rapporteret, specielt hos patienter med generelt anerkendte risikofaktorer, fremskreden hiv-sygdom eller langvarig behandling med CART. Hyppigheden er ukendt (se pkt. 4.4).

### *Alvorlige hudreaktioner*

Alvorlige hudreaktioner med systemiske symptomer er blevet rapporteret efter markedsføring af Eviplera, herunder udslæt ledsaget af feber, blærer, konjunktivitis, angioødem, forhøjede leverfunktionsprøver og/eller eosinofili (se pkt. 4.4).

### Pædiatrisk population

Der foreligger utilstrækkelig dokumentation vedrørende sikkerhed for børn under 18 år. Eviplera frarådes til denne population (se pkt. 4.2).

Ved administration af emtricitabin (en af komponenterne i Eviplera) til pædiatriske patienter, blev de følgende bivirkninger observeret hyppigere ud over de bivirkninger, der blev indrapporteret for voksne: anæmi var almindelig (9,5 %) og misfarvning af huden (øget pigmentering) var meget almindelig (31,8 %) hos pædiatriske patienter (se pkt. 4.8, Resumé af bivirkninger i tabelform).

### Andre særlige populationer

#### *Ældre*

Eviplera er ikke blevet undersøgt hos patienter over 65 år. Da det er mere sandsynligt, at ældre patienter har nedsat nyrefunktion, skal der udvises forsigtighed ved behandling af ældre patienter med Eviplera (se pkt. 4.4).

#### *Patienter med nedsat nyrefunktion*

Da tenofovirdisoproxil kan forårsage nyretoksicitet, anbefales tæt monitorering af nyrefunktionen hos alle patienter med nedsat nyrefunktion, som behandles med Eviplera (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.2).

#### *Patienter, som både er inficerede med hiv og HBV eller HCV*

Bivirkningsprofilen af emtricitabin, rilpivirinhydrochlorid og tenofovirdisoproxil hos patienter, som samtidigt er inficerede med hiv/HBV eller hiv/HCV lignede den, der observeres hos patienter, som kun er inficerede med hiv. Som det kunne forventes, forekom stigninger i ASAT og ALAT dog hyppigere hos denne patientpopulation end i den generelle hiv-inficerede population.

#### *Hepatitis-eksacerbationer efter seponering af behandling*

Hos hiv-inficerede patienter, som samtidigt er inficeret med HBV, er der forekommet klinisk og laboriemæssig evidens for hepatitis efter seponering af behandlingen (se pkt. 4.4).

### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

## **4.9 Overdosering**

Der kan forekomme en øget risiko for bivirkninger forbundet med Eviplera og dets komponenter i tilfælde af overdosering.

Såfremt der forekommer overdosering, skal patienten monitoreres for tegn på toksicitet (se pkt. 4.8), og der skal gives støttende standardbehandling efter behov, herunder observation af patientens kliniske status og overvågning af vitale tegn og EKG (QT-interval).

Der er intet specifikt antidot for overdosering med Eviplera. Op til 30 % af emtricitabindosen og cirka 10 % af tenofovir-dosen kan fjernes ved hæmodialyse. Det vides ikke, om emtricitabin eller tenofovir kan fjernes ved peritonealdialyse. Da rilpivirin i høj grad er proteinbundet, er det usandsynligt, at dialyse resulterer i en betydelig fjernelse af det aktive stof. Yderligere behandlingstiltag bør, hvis muligt, bygge på de kliniske tegn eller følge anbefalingerne fra Giftlinjen.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antivirale midler til systemisk brug; antivirale midler til behandling af hiv-infektioner, kombinationer. ATC-kode: J05AR08.

#### Virkningsmekanisme og farmakodynamisk virkning

Emtricitabin er en nukleosidanalogue af cytidin. Tenofovir-disoproxil omdannes *in vivo* til tenofovir, som er en nukleosidmonofosfat-(nukleotid)-analogue af adenosinmonofosfat. Både emtricitabin og tenofovir har aktivitet, som er specifik mod hiv 1, hiv 2 og HBV.

Rilpivirin er en diarylpyrimidin NNRTI for hiv 1. Rilpivirin-aktivitet er medieret ved non-kompetitiv hæmning af hiv 1 revers transkriptase (RT).

Emtricitabin og tenofovir fosforyleres af celleenszymer til at danne henholdsvis emtricitabintrifosfat og tenofovir-difosfat. Studier *in vitro* har vist, at både emtricitabin og tenofovir kan fosforyleres fuldstændigt, når de kombineres i celler. Emtricitabintrifosfat og tenofovir-difosfat hæmmer kompetitivt hiv 1-RT, hvilket resulterer i dna-kædeblokering.

Både emtricitabintrifosfat og tenofovir-difosfat er svage hæmmere af mammalian dna-polymeraser, og der var intet tegn på toksicitet over for mitokondrier *in vitro* eller *in vivo*. Rilpivirin hæmmer ikke humane cellulære dna-polymeraser  $\alpha$ ,  $\beta$  og mitokondriel dna-polymerase  $\gamma$ .

#### Antiviral aktivitet *in vitro*

Trippelkombinationen af emtricitabin, rilpivirin og tenofovir viste synergistisk antiviral aktivitet i cellekultur.

Den antivirale aktivitet af emtricitabin mod isolater af hiv 1 fra laboratoriet eller klinikken blev vurderet i lymfoblastoide cellelinjer, MAGI-CCR5-cellelinjen og perifere mononukleære blodceller. De 50 % effektive koncentrationer (EC<sub>50</sub>) for emtricitabin var i intervallet fra 0,0013 til 0,64  $\mu$ M.

Emtricitabin viste antiviral aktivitet i cellekultur mod hiv 1 undertypen A, B, C, D, E, F og G (EC<sub>50</sub>-værdier var i intervallet fra 0,007 til 0,075  $\mu$ M) og viste stammespecifik aktivitet mod hiv 2 (EC<sub>50</sub>-værdier var i intervallet fra 0,007 til 1,5  $\mu$ M).

I kombinationsstudier af emtricitabin sammen med NRTI'er (abacavir, didanosin, lamivudin, stavudin, tenofovir og zidovudin), NNRTI'er (delavirdin, efavirenz, nevirapin og rilpivirin) og PI'er (amprenavir, nelfinavir, ritonavir og saquinavir), blev der observeret additive til synergistiske virkninger.

Rilpivirin udviste aktivitet mod laboratoriestammer af vildtype hiv 1 i en akut inficeret T-cellelinje med en median EC<sub>50</sub>-værdi for hiv 1/IIIB på 0,73 nM (0,27 ng/ml). Selvom rilpivirin viste begrænset aktivitet *in vitro* mod hiv 2 med EC<sub>50</sub>-værdier i intervallet fra 2.510 til 10.830 nM (920 til 3.970 ng/ml), frarådes rilpivirinhydrochlorid til behandling af en hiv 2 infektion når kliniske data ikke er tilgængelige.

Rilpivirin viste også antiviral aktivitet mod et bredt panel af hiv 1 gruppe M (undertype A, B, C, D, F, G, H) primære isolater med EC<sub>50</sub>-værdier i intervallet fra 0,07 til 1,01 nM (0,03 til 0,37 ng/ml) og gruppe O primære isolater med EC<sub>50</sub>-værdier i intervallet fra 2,88 til 8,45 nM (1,06 til 3,10 ng/ml).

Den antivirale aktivitet af tenofovir over for isolater af hiv 1 fra laboratoriet og klinikken blev vurderet i lymfoblastoide cellelinjer, primære monocyt-/makrofage celler og lymfocytter i det perifere blod. EC<sub>50</sub>-værdierne for tenofovir var i intervallet fra 0,04 til 8,5 µM.

Tenofovir udviste antiviral aktivitet i cellekultur mod hiv 1 undertyper A, B, C, D, E, F, G og O (EC<sub>50</sub>-værdier var i intervallet fra 0,5 til 2,2 µM) og stammespecifik aktivitet mod hiv 2 (EC<sub>50</sub>-værdier var i intervallet fra 1,6 til 5,5 µM).

I kombinationsstudier af tenofovir sammen med NRTI'er (abacavir, didanosin, emtricitabin, lamivudin, stavudin og zidovudin), NNRTI'er (delavirdin, efavirenz, nevirapin og rilpivirin) og PI'er (amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir og saquinavir) blev der observeret additive til synergistiske virkninger.

### Resistens

Når alle tilgængelige data *in vitro* og data genereret hos tidligere ubehandlede patienter tages i betragtning, kan følgende resistensassocierede mutationer i hiv 1-RT, når de er til stede ved *baseline*, påvirke aktiviteten af Eviplera: K65R, K70E, K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138Q, E138R, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, M184I, M184V, Y188L, H221Y, F227C, M230I, M230L og kombinationen af L100I og K103N.

En negativ indvirkning af NNRTI-mutationer bortset fra dem, der er anført ovenfor (f.eks. mutationerne K103N eller L100I som enkelte mutationer), kan ikke udelukkes, da dette ikke er undersøgt *in vivo* hos et tilstrækkeligt antal patienter.

Som for andre antiretrovirale lægemidler skal resistenstest og/eller historiske resistensdata være vejledende for anvendelsen af Eviplera (se pkt. 4.4).

### *I cellekultur*

Der er observeret resistens over for emtricitabin eller tenofovir *in vitro* og hos nogle hiv 1-inficerede patienter på grund af udvikling af M184V- eller M184I-substitution i RT med emtricitabin eller K65R-substitution i RT med tenofovir. Desuden er en K70E-substitution i hiv 1-RT blevet selekteret af tenofovir, og det forårsager nedsat følsomhed for abacavir, emtricitabin, tenofovir og lamivudin på lavt niveau. Der er ikke identificeret andre veje for resistens over for emtricitabin eller tenofovir. Emtricitabin-resistente virus med M184V/I-mutationen var krydsresistente over for lamivudin, men beholdt følsomhed for didanosin, stavudin, tenofovir, zalcitabin og zidovudin. K65R-mutationen kan desuden selekteres af abacavir eller didanosin og resultere i nedsat følsomhed for disse stoffer samt for lamivudin, emtricitabin og tenofovir. Tenofovirdisoproxil bør undgås hos tidligere antiretroviral-behandlede patienter med hiv 1 med stammer, som har K65R-mutationer. K65R, M184V og K65R+M184V-mutanter af hiv 1 forbliver fuldt ud følsomme for rilpivirin.

Rilpivirin-resistente stammer blev udvalgt i cellekultur, der starter fra vildtype hiv 1 fra forskellige oprindelser og undertyper, samt NNRTI-resistent hiv 1. De hyppigst observerede resistensassocierede mutationer, der fremkom, omfattede L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C og M230I.

### *I behandlingsnaive hiv 1-inficerede patienter*

For resistensanalyser blev der anvendt en bredere definition på virologisk svigt end for den primære effektanalyse. I den kumulative samlede resistensanalyse ved uge 96 for patienter, der fik rilpivirin i kombination med emtricitabin/tenofoviridisoproxil, blev der observeret en større risiko for virologisk svigt for patienterne i rilpivirin-armen i løbet af de første 48 uger af disse studier (11,5 % i rilpivirin-armen og 4,2 % i efavirenz-armen), mens der blev observeret lave hyppigheder af virologisk svigt, som var sammenlignelige i de to behandlingsarme, fra analysen ved uge 48 til uge 96 (15 patienter eller 2,7 % i rilpivirin-armen og 14 patienter eller 2,6 % i efavirenz-armen). Af disse virologiske svigt forekom 5/15 (rilpivirin) og 5/14 (efavirenz) hos patienter med en virusbelastning på  $\leq 100.000$  kopier/ml ved *baseline*.

I den samlede resistensanalyse af de kliniske fase III-studier C209 og C215 ved uge 96 af patienter, der fik emtricitabin/tenofoviridisoproxil + rilpivirinhydrochlorid, var der 78 patienter med virologisk svigt, hvor information om genotype-resistens var tilgængelig for 71. I denne analyse var de NNRTI-resistensassocierede mutationer, der hyppigst blev udviklet hos disse patienter: V90I, K101E, E138K/Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y og F227C. De hyppigste mutationer var de samme i analyserne ved uge 48 og uge 96. Tilstedeværelse af mutationerne V90I og V189I ved *baseline* i studierne påvirkede ikke responset. E138K-substitutionen fremkom hyppigst i løbet af rilpivirinbehandling, almindeligvis i kombination med M184I-substitutionen. 52 % af patienterne med virologisk svigt i rilpivirin-armen udviklede samtidig NNRTI- og NRTI-mutationer. Mutationerne forbundet med NRTI-resistens, der blev udviklet hos 3 eller flere patienter, var: K65R, K70E, M184V/I og K219E i løbet af behandlingsperioden.

Til og med uge 96 oplevede færre patienter i rilpivirin-armen med *baseline* virusbelastning  $\leq 100.000$  kopier/ml en fremkomst i resistensassocierede substitutioner og/eller fænotype-resistens over for rilpivirin (7/288) end patienter med *baseline* virusbelastning  $> 100.000$  kopier/ml (30/262). Blandt de patienter, der udviklede resistens over for rilpivirin, havde 4/7 patienter med *baseline* virusbelastning  $\leq 100.000$  kopier/ml og 28/30 patienter med *baseline* virusbelastning  $> 100.000$  kopier/ml krydsresistens over for andre NNRTI'er.

### *Hos virologisk supprimerede hiv 1-inficerede patienter*

#### *Studie GS-US-264-0106*

Af de 469 Eviplera-behandlede patienter [317 patienter, som skiftede til Eviplera ved *baseline* (Eviplera-arm), og 152 patienter, som skiftede ved uge 24 (arm med sent skift)], blev i alt 7 patienter undersøgt for udvikling af resistens, og der var genotype- og fænotype-data tilgængelige for alle. Til og med uge 24 udviklede to patienter, som skiftede til Eviplera ved *baseline* (2 ud af 317 patienter, 0,6 %), og én patient, som forblev på det ritonavir-boostede PI-baserede program [forblev på *baseline*-program-arm (*Stayed on Baseline Regimen* (SBR))] (1 ud af 159 patienter, 0,6 %), genotype- og/eller fænotype-resistens over for forsøgsmedicinen. Efter uge 24 havde yderligere 2 patienter i Eviplera-armen udviklet hiv 1-resistens ved uge 48 (i alt 4 ud af 469 patienter, 0,9 %). De resterende 3 Eviplera-behandlede patienter udviklede ikke resistens under behandlingen.

De almindeligste resistensmutationer hos Eviplera-behandlede patienter var M184V/I og E138K i RT. Alle patienter forblev følsomme for tenofovir. Af de 24 patienter behandlet med Eviplera, som havde præsisterende NNRTI-associeret K103N-substitution ved *baseline* i deres hiv 1, bevarede 17 ud af 18 patienter i Eviplera-armen og 5 ud af 6 patienter i SBR-armen virologisk suppression efter skift til Eviplera til og med henholdsvis 48 ugers og 24 ugers behandling. En patient med præsisterende K103N ved *baseline* havde virologisk svigt med yderligere resistensudvikling under behandlingen ved uge 48.

#### *Studie GS-US-264-0111*

Til og med uge 48 udviklede de 2 patienter, som havde virologisk svigt blandt de patienter, som skiftede til Eviplera fra efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil (0 ud af 49 patienter), ikke resistens under behandlingen.

## Krydsresistens

Der er ikke påvist signifikant krydsresistens mellem rilpivirin-resistente hiv 1-varianter og emtricitabin eller tenofovir, eller mellem emtricitabin- eller tenofovir-resistente varianter og rilpivirin.

### *I cellekultur*

#### *Emtricitabin*

Emtricitabin-resistente vira med M184V/I-substitutionen var krydsresistente over for lamivudin, men bibeholdt følsomhed for didanosin, stavudin, tenofovir og zidovudin.

Vira, der indeholder substitutioner, der giver reduceret følsomhed for stavudin og zidovudin (thymidin-analog-associerede mutationer-TAMs; M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, K219Q/E) eller didanosin (L74V) vedblev med at være følsomme for emtricitabin. Hiv 1, der indeholder K103N-substitutionen eller andre substitutioner forbundet med resistens over for rilpivirin og andre NNRTI'er var følsomme for emtricitabin.

#### *Rilpivirinhydrochlorid*

I et panel med 67 hiv 1 rekombinante laboratoriestammer med en resistensassocieret mutation ved RT-positioner forbundet med NNRTI-resistens, herunder de hyppigst fundne K103N og Y181C, viste rilpivirin antiviral aktivitet mod 64 (96 %) af disse stammer. De enkelte resistensassocierede mutationer forbundet med et tab af følsomhed for rilpivirin var: K101P og Y181V/I. En K103N-substitution alene resulterede ikke i nedsat følsomhed for rilpivirin, men kombinationen af K103N og L100I resulterede i 7 gange nedsat følsomhed for rilpivirin. I et andet studie resulterede Y188L-substitution i 9 gange nedsat følsomhed for rilpivirin hos kliniske isolater og i 6 gange nedsat følsomhed hos mutanter, der er rettet mod et bestemt mål.

#### *Tenofovirdisoproxil*

K65R- samt K70E-substitutionen resulterer i nedsat følsomhed for abacavir, didanosin, lamivudin, emtricitabin og tenofovir, men bibeholder følsomhed for zidovudin.

Patienter, hvis hiv 1 udtrykte 3 eller flere TAMs, som omfattede enten M41L- eller L210W-RT-substitution, udviste reduceret respons over for tenofovirdisoproxil.

Virologisk respons over for tenofovirdisoproxil var ikke reduceret hos patienter med hiv 1, der udtrykte abacavir/emtricitabin/lamivudin resistensassocieret M184V-substitution.

Hiv 1 indeholder K103N-, Y181C-mutationen eller rilpivirinassocierede substitutioner med resistens over for NNRTI'er var følsomme for tenofovir.

#### *Hos behandlingsnaive patienter*

Data for resistens, herunder krydsresistens, over for andre NNRTI'er hos patienter, der fik rilpivirinhydrochlorid i kombination med emtricitabin/tenofovirdisoproxil i fase III-studier (samlede data fra C209 og C215), og som oplevede virologisk svigt, er vist i Tabel 3 nedenfor.

**Tabel 3: Data for fænotype-resistens og krydsresistens fra studier C209 and C215 (samlede data) ved uge 96 for patienter, der fik rilpivirinhydrochlorid i kombination med emtricitabin/tenofoviridisoproxil (baseret på resistensanalyse)**

|   | Hos patienter med fænotype-data (n = 66) | Hos patienter med virusbelastning ved <i>baseline</i> ≤ 100.000 kopier/ml (n = 22) | Hos patienter med virusbelastning ved <i>baseline</i> > 100.000 kopier/ml (n = 44) |
|---|--|--|--|
| Resistens over for rilpivirin <sup>1</sup>          | 31/66                                    | 4/22   | 27/44  |
| Krydsresistens <sup>2</sup> over for                |  |  |  |
| etravirin   | 28/31                                    | 3/4  | 25/27  |
| efavirenz   | 27/31                                    | 3/4  | 24/27  |
| nevirapin   | 13/31                                    | 1/4  | 12/27  |
| Resistens over for emtricitabin/lamivudin (M184I/V) | 40/66                                    | 9/22   | 31/44  |
| Resistens over for tenofovir (K65R)                 | 2/66                                     | 0/22   | 2/44   |

1 Fænotype-resistens over for rilpivirin (> 3,7 gange sammenlignet med kontrol).

2 Fænotype-resistens (Antivirogram).

#### *Hos virologisk supprimerede hiv 1-inficerede patienter*

I studie GS-US-264-0106 havde 4 af de 469 patienter, som skiftede fra et ritonavir-boosted proteasehæmmer (PI)-baseret program til Eviplera, hiv 1 med nedsat følsomhed for mindst et af stofferne i Eviplera til og med uge 48. *De novo* resistens over for emtricitabin/lamivudin blev set i 4 tilfælde, og i 2 tilfælde tillige over for rilpivirin med en konsekvent krydsresistens over for efavirenz (2/2), nevirapin (2/2) og etravirin (1/2).

#### Virkn timer på elektrokardiogram

Virkingen af rilpivirinhydrochlorid ved den anbefalede dosis på 25 mg én gang dagligt på QTcF-intervallet blev evalueret i et randomiseret, placebo- og aktivt kontrolleret (moxifloxacin 400 mg én gang dagligt) overkrydsningsstudie med 60 raske voksne, med 13 målinger i løbet af 24 timer ved *steady-state*. Rilpivirinhydrochlorid ved den anbefalede dosis på 25 mg én gang dagligt er ikke forbundet med en klinisk relevant virkning på QTc.

Når supraterapeutiske doser af rilpivirinhydrochlorid på 75 mg én gang dagligt og 300 mg én gang dagligt blev undersøgt hos raske voksne, var de maksimale gennemsnitstids-matchedede (95 % øvre konfidensinterval) forskelle i QTcF-intervallet fra placebo efter *baseline*korrektion hhv. 10,7 (15,3) og 23,3 (28,4) ms. *Steady-state* administration af rilpivirinhydrochlorid 75 mg én gang dagligt og 300 mg én gang dagligt resulterede i en gennemsnitlig C<sub>max</sub> hhv. ca. 2,6 gange og 6,7 gange højere end den gennemsnitlige *steady-state* C<sub>max</sub>, der blev observeret med den anbefalede dosis på rilpivirinhydrochlorid på 25 mg én gang dagligt.

#### Klinisk erfaring

##### *Behandlingsnaive hiv 1-inficerede patienter*

Virkingen af Eviplera er baseret på analyserne af 96-ugers data fra to randomiserede, dobbeltblinde, kontrollerede studier, C209 og C215. Hiv 1-inficerede patienter, der er behandlingsnaive med hensyn til antiretroviral behandling, blev inkluderet (n = 1.368), hvis de havde en plasma hiv 1-rna ≥ 5.000 kopier/ml, og blev screenet for følsomhed for N(t)RTI og for fravær af specifikke mutationer, der er NNRTI-resistensassocierede. Studierne er identiske i design med undtagelse af baggrundsprogrammet (BR). Patienterne blev randomiseret i et forhold på 1:1 til at få enten rilpivirinhydrochlorid 25 mg (n = 686) én gang dagligt eller efavirenz 600 mg (n = 682) én gang dagligt i tillæg til BR. I studie C209 (n = 690) var BR emtricitabin/tenofoviridisoproxil. I studie C215 (n = 678) bestod BR af 2 N(t)RTI'er udvalgt af investigatoren: Emtricitabin/tenofoviridisoproxil (60 %, n = 406) eller lamivudin/zidovudin (30 %, n = 204) eller abacavir plus lamivudin (10 %, n = 68).

I den samlede analyse for C209 og C215 med patienter, der fik et baggrundsprogram med emtricitabin/tenofovir disoproxil, blev demografiske og *baseline* karakteristika balanceret mellem rilpivirin- og efavirenz-armen. Tabel 4 viser udvalgte karakteristika for demograf og sygdom ved *baseline*. Median plasma hiv 1-rna var 5,0 og 5,0 log<sub>10</sub> kopier/ml, og median CD4+-tælling var 247 x 10<sup>6</sup> celler/l og 261 x 10<sup>6</sup> celler/l for patienter, der var randomiseret til hhv. rilpivirin- og efavirenz-armen.

**Tabel 4: Demografiske og *baseline* karakteristika af hiv 1-inficerede voksne patienter, som er naive med hensyn til antiretroviral behandling, og stadig er i studierne C209 og C215 (samlede data for patienter, der fik rilpivirinhydrochlorid eller efavirenz i kombination med emtricitabin/tenofovirdisoproxil) ved uge 96**

|  | <b>Rilpivirin + emtricitabin/<br/>tenofovirdisoproxil<br/>n = 550</b> | <b>Efavirenz + emtricitabin/<br/>tenofovirdisoproxil<br/>n = 546</b> |
|--|---|--|
| <b>Demografiske karakteristika</b>   |   |  |
| Median alder (interval), år  | 36,0<br>(18–78)   | 36,0<br>(19–69)  |
| Køn  |   |  |
| Mand   | 78 %  | 79 %   |
| Kvinde   | 22 %  | 21 %   |
| Etnisk oprindelse  |   |  |
| Hvid   | 64 %  | 61 %   |
| Sort/afrikansk amerikaner  | 25 %  | 23 %   |
| Asiatisk   | 10 %  | 13 %   |
| Andet  | 1 %   | 1 %  |
| Ikke tilladt at spørge om ifølge lokale krav                                   | 1 %   | 1 %  |
| <b>Baseline sygdomskarakteristika</b>  |   |  |
| Median <i>baseline</i> plasma hiv 1-rna (interval) log <sub>10</sub> kopier/ml | 5,0<br>(2–7)  | 5,0<br>(3–7)   |
| Median <i>baseline</i> CD4+ celletal (interval), × 10 <sup>6</sup> celler/l    | 247<br>(1–888)  | 261<br>(1–857)   |
| Procentdel af patienter med samtidig infektion med HBV/HCV                     | 7,7 %   | 8,1 %  |

En undergruppeanalyse af virologisk respons (< 50 hiv 1-rna-kopier/ml) ved både uge 48 og uge 96 og virologisk svigt ved *baseline* virusbelastning (samlede data fra de to kliniske fase III-studier, C209 og C215, for patienter, der fik et baggrundsprogram med emtricitabin/tenofovirdisoproxil) er vist i Tabel 5. Responsraten (bekræftet udetekterbar virusbelastning < 50 hiv 1-rna-kopier/ml) ved uge 96 var sammenlignelig i rilpivirin-armen og efavirenz-armen. Forekomsten af virologisk svigt var højere i rilpivirin-armen end i efavirenz-armen ved uge 96, men de fleste virologiske svigt forekom imidlertid i løbet af de første 48 behandlingsuger. Ved uge 96 var seponering på grund af uønskede hændelser hyppigere i efavirenz-armen end i rilpivirin-armen.

**Tabel 5: Virologiske udfald af randomiseret behandling i studier C209 og C215 (samlede data for patienter, der får rilpivirinhydrochlorid eller efavirenz i kombination med emtricitabin/tenofovirdisoproxil) ved uge 48 (primært) og ved uge 96**

|  | <b>Rilpivirin +<br/>emtricitabin/<br/>tenofovir-<br/>disoproxil<br/>n = 550</b> | <b>Efavirenz +<br/>emtricitabin/<br/>tenofovir-<br/>disoproxil<br/>n = 546</b> | <b>Rilpivirin +<br/>emtricitabin/<br/>tenofovir-<br/>disoproxil<br/>n = 550</b> | <b>Efavirenz +<br/>emtricitabin/<br/>tenofovir-<br/>disoproxil<br/>n = 546</b> |
|--|---|--|---|--|
|  | <b>Uge 48</b>   |  | <b>Uge 96</b>   |  |
| <b>Samlet respons</b><br>(hiv 1-rna<br>< 50 kopier/ml<br>(TLOVR <sup>a</sup> )) <sup>b</sup> | 83,5 % (459/550)<br>(80,4; 86,6)  | 82,4 % (450/546)<br>(79,2; 85,6)   | 76,9 % (423/550)  | 77,3 % (422/546)   |
| <b>Ved <i>baseline</i> virusbelastning (kopier/ml)</b>                                       |   |  |   |  |
| ≤ 100.000  | <b>89,6 % (258/288)</b><br><b>(86,1; 93,1)</b>                                  | <b>84,8 % (217/256)</b><br><b>(80,4; 89,2)</b>                                 | <b>83,7 % (241/288)</b>   | <b>80,8 % (206/255)</b>  |
| > 100.000  | 76,7 % (201/262)<br>(71,6; 81,8)  | 80,3 % (233/290)<br>(75,8; 84,9)   | 69,5 % (182/262)  | 74,2 % (216/291)   |
| <b>Ved <i>baseline</i> CD4+-celletal (x 10<sup>6</sup> celler/l)</b>                         |   |  |   |  |
| < 50   | 51,7 % (15/29)<br>(33,5; 69,9)  | 79,3 % (23/29)<br>(64,6; 94,1)   | 48,3 %<br>(28,9; 67,6)  | 72,4 %<br>(55,1; 89,7)   |
| ≥ 50–200   | 80,9 % (123/152)<br>(74,7; 87,2)  | 80,7 % (109/135)<br>(74,1; 87,4)   | 71,1 %<br>(63,8; 78,3)  | 72,6 %<br>(65,0; 80,2)   |
| ≥ 200–350  | 86,3 % (215/249)<br>(82,1; 90,6)  | 82,3 % (205/249)<br>(77,6; 87,1)   | 80,7 %<br>(75,8; 85,7)  | 78,7 %<br>(73,6; 83,8)   |
| ≥ 350  | 89,1 % (106/119)<br>(83,5; 94,7)  | 85,0 % (113/133)<br>(78,9; 91,0)   | 84,0 %<br>(77,4; 90,7)  | 80,5 %<br>(73,6; 87,3)   |
| <b>Non-respons</b>   |   |  |   |  |
| Virologisk svigt<br>(alle patienter)   | 9,5 % (52/550)  | 4,2 % (23/546)   | 11,5 % (63/550) <sup>c</sup>  | 5,1 % (28/546) <sup>d</sup>  |
| <b>Ved <i>baseline</i> virusbelastning (kopier/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)   |
| Død  | 0   | 0,2 % (1/546)  | 0   | 0,7 % (4/546)  |
| Seponering pga.<br>uønsket hændelse<br>(AE)  | 2,2 % (12/550)  | 7,1 % (39/546)   | 3,6 % (20/550)  | 8,1 % (44/546)   |
| Seponering af anden<br>grund end AE <sup>e</sup>   | 4,9 % (27/550)  | 6,0 % (33/546)   | 8 % (44/550)  | 8,8 % (48/546)   |

n = totalt antal patienter pr. behandlingsgruppe.

a ITT TLOVR = *Intention to treat time to loss of virologic response* (tiden til tab af virologisk respons).

b Forskellen i responsrate er 1 % (95 % konfidensinterval -3 % til 6 %) ved brug af normalapproximation.

c Der var 17 nye virologiske svigt mellem den primære analyse ved uge 48 og uge 96 (6 patienter med *baseline* virusbelastning ≤ 100.000 kopier/ml og 11 patienter med *baseline* virusbelastning > 100.000 kopier/ml). Der var også reklassifikationer i den primære analyse ved uge 48, hvor den hyppigste reklassifikation var fra virologisk svigt til seponering af andre årsager end AE'er.

d Der var 10 nye virologiske svigt mellem den primære analyse ved uge 48 og uge 96 (3 patienter med *baseline* virusbelastning ≤ 100.000 kopier/ml og 7 patienter med *baseline* virusbelastning > 100.000 kopier/ml). Der var også reklassifikationer i den primære analyse ved uge 48, hvor den hyppigste reklassifikation var fra virologisk svigt til seponering af andre årsager end AE'er.

e F.eks. tabt for opfølgning, non-compliance, tilbagetrækning af samtykke.

Emtricitabin/tenofovirdisoproxil+ rilpivirinhydrochlorid har vist sig at være non-inferiørt til at opnå hiv 1-rna < 50 kopier/ml, sammenlignet med emtricitabin/tenofovirdisoproxil + efavirenz.



Ved uge 96 var de gennemsnitlige ændringer i CD4+-celletallet fra *baseline* +226 x 10<sup>6</sup> celler/l og +222 x 10<sup>6</sup> celler/l for hhv. behandlingsarmen med rilpivirin og efavirenz for patienter, der fik et baggrundsprogram med emtricitabin/tenofoviridisoproxil.

Der var ikke noget nyt krydsresistensmønster ved uge 96 sammenlignet med uge 48. Resistensdata for patienter med protokoldefineret virologisk svigt og fænotype-resistens ved uge 96 vises i Tabel 6:

**Tabel 6: Data for fænotype-resistens fra studierne C209 og C215 (samlede data for patienter, der får rilpivirinhydrochlorid eller efavirenz i kombination med emtricitabin/tenofoviridisoproxil) ved uge 96 (baseret på resistensanalyse)**

|   | <b>Rilpivirin + emtricitabin/<br/>tenofoviridisoproxil<br/>n = 550</b> | <b>Efavirenz + emtricitabin/<br/>tenofoviridisoproxil<br/>n = 546</b> |
|---|--|---|
| Resistens over for emtricitabin/lamivudin | 7,3 % (40/550)   | 0,9 % (5/546)   |
| Resistens over for rilpivirin             | 5,6 % (31/550)   | 0   |
| Resistens over for efavirenz              | 5,1 % (28/550)   | 2,2 % (12/546)  |

For de patienter, hvor behandlingen med Eviplera svigtede og som udviklede resistens over for Eviplera, blev der generelt set krydsresistens over for andre godkendte NNRTI'er (etravirin, efavirenz, nevirapin).

#### *Virologisk supprimerede hiv 1-inficerede patienter Studie GS-US-264-0106*

Virksomheden og sikkerheden af skift fra en ritonavir-boostet PI i kombination med to NRTI'er til Eviplera STR blev evalueret i et randomiseret *open-label* studie hos virologisk supprimerede hiv 1-inficerede voksne. Patienterne skulle være på enten deres første eller andet antiretrovirale program uden virologisk svigt i anamnesen, have en anamnese uden nuværende eller tidligere resistens over for nogen af de tre stoffer i Eviplera og være stabilt supprimerede (hiv 1-rna < 50 kopier/ml) i mindst 6 måneder inden screening. Patienterne blev randomiseret i forholdet 2:1 til enten skift til Eviplera ved *baseline* (Eviplera-arm, n = 317) eller til at forblive på deres *baseline* antiretrovirale program i 24 uger (SBR-arm, n = 159) inden skift til Eviplera i yderligere 24 uger (arm med sent skift, n = 152). Patienterne havde en gennemsnitsalder på 42 år (interval 19–73), 88 % var mænd, 77 % var hvide, 17 % var sorte, og 17 % var latinamerikanere. Det gennemsnitlige CD4-celletal ved *baseline* var 584 x 10<sup>6</sup> celler/l (interval 42–1.484). Randomisering blev stratificeret med anvendelse af tenofoviridisoproxil og/eller lopinavir/ritonavir i *baseline*-programmet.

Behandlingsresultater til og med 24 uger ses i tabel 7.

**Tabel 7: Resultater af randomiseret behandling i studie GS-US-264-0106 ved uge 24<sup>a</sup>**

|   | <b>Eviplera-arm<br/>n = 317</b> | <b>Forblev på <i>baseline</i>-program-<br/>arm (SBR)<br/>n = 159</b> |
|---|---------------------------------|--|
| <b>Virologisk succes efter 24 ugers behandling<sup>b</sup></b><br>hiv 1-rna < 50 kopier/ml      | 94 % (297/317)                  | 90 % (143/159)   |
| <b>Virologisk svigt<sup>c</sup></b>   | 1 % (3/317)                     | 5 % (8/159)  |
| <b>Ingen virologiske data i uge 24-perioden</b>   |                                 |  |
| Seponering af studielægemidlet pga. bivirkninger eller død <sup>d</sup>                         | 2 % (6/317)                     | 0 %  |
| Seponering af studielægemidlet af andre årsager og sidst tilgængelige hiv 1-rna < 50 kopier/mle | 3 % (11/317)                    | 3 % (5/159)  |
| Mangler data i løbet af perioden, men på studielægemidlet                                       | 0 %                             | 2 % (3/159)  |
| Median stigning i CD4 fra <i>baseline</i> (x 10 <sup>6</sup> celler/l)                          | +10                             | +22  |

a Uge 24-perioden er mellem dag 127 og 210 (inklusive).

b Snapshot-analyse.

c Inkluderer patienter, som havde hiv 1-rna  $\geq 50$  kopier/ml i uge 24-perioden, patienter, som seponerede tidligt pga. manglende virkning eller tab af virkning, patienter, som seponerede af andre årsager end bivirkninger (AE) eller død, og som på seponeringstidspunktet havde en virusbelastning  $\geq 50$  kopier/ml.

d Inkluderer patienter, som seponerede pga. bivirkninger eller død på et hvilket som helst tidspunkt fra dag 1 til og med uge 24-perioden, hvilket resulterede i ingen virologiske data for behandlingen i løbet af den angivne periode.

e Inkluderer patienter, som seponerede af andre årsager end bivirkninger, død eller manglende virkning/tab af virkning, f.eks. tilbagetrækning af samtykke, manglende opfølgning osv.

Skift til Eviplera var non-inferiørt med hensyn til vedligeholdelse af hiv 1-rna < 50 kopier/ml sammenlignet med patienter, som forblev på en ritonavir-boosted PI i kombination med to NRTI'er [behandlingsforskel (95 % CI): +3,8 % (-1,6 % til 9,1 %)].

Blandt patienter i SBR-armen, som forblev på deres *baseline*-program i 24 uger og dernæst skiftede til Eviplera, havde 92 % (140/152) hiv 1-rna < 50 kopier/ml efter 24 uger med Eviplera, hvilket var overensstemmende med resultaterne ved uge 24 for patienter, som skiftede til Eviplera ved *baseline*.

Ved uge 48 havde 89 % (283/317) af patienterne, som blev randomiseret til skift til Eviplera ved *baseline* (Eviplera), hiv 1-rna < 50 kopier/ml, 3 % (8/317) blev anset som havende virologiske svigt (hiv-rna  $\geq 50$  kopier/ml), og 8 % (26/317) havde ikke tilgængelige data i uge 48-perioden. Af de 26 patienter uden tilgængelige data i uge 48-perioden seponerede 7 patienter behandlingen pga. bivirkninger eller død, 16 patienter seponerede af andre årsager, og 3 patienter manglede data, men blev på studielægemidlet. Den mediane ændring i CD4-celletallet i analysen af patienter i behandling ved uge 48 var +17 x 10<sup>6</sup> celler/l.

Der var 7/317 patienter (2 %) i Eviplera-armen og 6/152 patienter (4 %) i armen med sent skift, som seponerede studielægemidlet permanent pga. en bivirkning opstået under behandlingen (*treatment-emergent adverse event* (TEAE)). Ingen patienter i SBR-armen udgik af studiet pga. TEAE.

#### *Studie GS-US-264-0111*

Virksomheden, sikkerheden og farmakokinetikken ved skift fra efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil (*single tablet regimen* – STR) til Eviplera STR blev evalueret i et *open-label* studie hos virologisk supprimerede hiv 1-inficerede voksne. Patienterne måtte kun have fået efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil som deres første antiretrovirale program, have været i behandling i mindst tre måneder og udtrykt ønske om at skifte program pga. intolerans over for efavirenz. Patienterne skulle være stabilt supprimerede i mindst 8 uger inden deltagelse i studiet, ikke have nuværende eller tidligere resistens over for nogen af de tre stoffer i Eviplera i anamnesen og have hiv 1-rna < 50 kopier/ml ved screening. Patienterne blev skiftet fra efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil til Eviplera uden en udvaskningsperiode. Blandt 49 patienter, som fik mindst én dosis Eviplera, var 100 % af patienterne supprimerede (hiv 1-rna < 50 kopier/ml) ved uge 12 og uge 24. Ved uge 48 var

94 % (46/49) af patienterne supprimerede, og hos 4 % (2/49) var der virologisk svigt (hiv 1-rna  $\geq$  50 kopier/ml). Der var ingen tilgængelige data for en patient (2 %) i uge 48-perioden; studielægemidlet blev seponeret pga. protokolovertrædelse (dvs. en anden årsag end bivirkninger eller død); i den sidst tilgængelige analyse var hiv 1-rna  $<$  50 kopier/ml.

### Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Eviplera i alle undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af hiv 1 (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

### Graviditet

Rilpivirin (taget som Eviplera hos 16 ud af 19 patienter og et andet baggrundsprogram hos 3 ud af 19 patienter) blev evalueret i studie TMC114HIV3015 hos gravide kvinder i 2. og 3. trimester og postpartum. De farmakokinetiske data viser, at samlet eksponering (AUC) for rilpivirin som del af et antiretroviralt program var cirka 30 % lavere under graviditet sammenlignet med postpartum (6–12 uger). Det virologiske respons bevarede generelt under hele studiet: Af de 12 patienter, som gennemførte studiet, havde 10 patienter suppression ved slutningen af studiet. Hos de andre 2 patienter sås der først en øget virusbelastning postpartum, og denne skyldtes i det mindste for 1 patients vedkommende formodet suboptimal compliance. Der forekom ingen overførsel fra mor til barn hos nogen af de 10 spædbørn født af mødre, der gennemførte studiet, og for hvem hiv-status var tilgængelig. Rilpivirin var veltolereret under graviditet og postpartum. Der var ingen nye sikkerhedsfund i forhold til den kendte sikkerhedsprofil for rilpivirin hos hiv1-inficerede voksne (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.2).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

### Absorption

Bioækvivalensen mellem én Eviplera filmovertrukken tablet og en emtricitabin 200 mg hård kapsel, en rilpivirin (som hydrochlorid) 25 mg filovertrukket tablet og en tenofoviridisoproxil 245 mg filmovertrukken tablet blev fastlagt efter indgivelse af en enkelt dosis hos ikke-fastende, raske forsøgspersoner. Efter oral indgivelse af Eviplera sammen med mad absorberes emtricitabin hurtigt og i udstrakt grad, og maksimale plasmakoncentrationer forekommer inden for 2,5 timer efter dosering. Maksimale tenofovirkoncentrationer observeres i plasma inden for 2 timer og maksimale plasmakoncentrationer af rilpivirin opnås generelt inden for 4–5 timer. Efter oral administration af tenofoviridisoproxil til hiv-inficerede patienter, absorberes tenofoviridisoproxil hurtigt og omdannes til tenofovir. Den absolutte biotilgængelighed af emtricitabin fra 200 mg hårde kapsler blev estimeret til 93 %. Den orale biotilgængelighed af tenofovir fra tenofoviridisoproxil-tabletter hos fastende patienter var ca. 25 %. Den absolutte biotilgængelighed af rilpivirin er ikke kendt. Administrationen af Eviplera til raske, voksne forsøgspersoner, enten sammen med et let måltid (390 kcal) eller et standardmåltid (540 kcal) førte til øgede eksponeringer for rilpivirin og tenofovir i forhold til fastende tilstand.  $C_{max}$  og AUC for rilpivirin blev øget med hhv. 34 % og 9 % (let måltid) og 26 % og 16 % (standardmåltid).  $C_{max}$  og AUC for tenofovir blev øget med hhv. 12 % og 28 % (let måltid) og 32 % og 38 % (standardmåltid). Eksponeringen for emtricitabin blev ikke påvirket af mad. Eviplera skal indgives sammen med mad for at sikre optimal absorption (se pkt. 4.2).

### Fordeling

Efter intravenøs indgivelse blev de enkelte komponenter emtricitabins og tenofovirs fordelingsvolumen vurderet til at være henholdsvis 1.400 ml/kg og 800 ml/kg. Efter oral indgivelse af de enkelte komponenter emtricitabin og tenofoviridisoproxil fordeles emtricitabin og tenofovir i stort omfang i hele legemet. Emtricitabins binding *in vitro* til humane plasmaproteiner var  $<$  4 % og uafhængig af koncentrationsområdet på 0,02–200  $\mu$ g/ml. Rilpivirins binding *in vitro* til humane plasmaproteiner er ca. 99,7 %, primært til albumin. Tenofovirs *in vitro* binding til plasma- eller

serumproteiner var mindre end henholdsvis 0,7 % og 7,2 % i tenofovirkoncentrationsområdet på 0,01–25 µg/ml.

### Biotransformation

Emtricitabins metabolisme er begrænset. Emtricitabins biotransformation omfatter oxidation af thiolandelen til at danne 3'-sulfoxid-dia stereomere (ca. 9 % af dosen) og forbindelse med glucuronsyre til at danne 2'-O-glucuronid (ca. 4 % af dosen). *In vitro*-eksperimenter indikerer, at rilpivirinhydrochlorid primært gennemgår oxidativ metabolisme medieret af CYP3A-systemet. *In vitro*-studier har afgjort, at hverken tenofoviridisoproxil eller tenofovir er substrater for CYP450-enzymene. Hverken emtricitabin eller tenofovir hæmmede *in vitro* lægemiddelmetaboliseringen medieret af en hvilken som helst af de CYP450-isoformer, der er involveret i lægemiddelbiotransformationen. Endvidere hæmmede emtricitabin ikke uridin-5'-diphosphoglucuronyl-transferase, det enzym, som er ansvarlig for glukuronidering.

### Elimination

Emtricitabin udskilles primært gennem nyrene med komplet genfindning af dosis opnået i urinen (ca. 86 %) og fæces (ca. 14 %). 13 % af emtricitabindosen blev genfundet i urinen som tre metabolitter. Emtricitabins systemiske clearance var i gennemsnit 307 ml/min. Efter oral indgivelse er emtricitabins eliminationshalveringstid ca. 10 timer.

Den terminale eliminationshalveringstid for rilpivirin er ca. 45 timer. Efter oral administration af en enkelt dosis [<sup>14</sup>C]-rilpivirin kunne der i gennemsnit genfindes hhv. 85 % og 6,1 % af radioaktiviteten i fæces og urin. I fæces udgjorde uomdannet rilpivirin i gennemsnit 25 % af den administrerede dosis. Der blev kun detekteret spors af uomdannet rilpivirin (< 1 % af dosis) i urinen.

Tenofovir udskilles primært af nyrene både ved filtration og et aktivt tubulært transportsystem (human organisk anion-transporter 1 [hOAT1]), hvor ca. 70–80 % af dosen udskilles uomdannet i urinen efter intravenøs indgivelse. Tenofovirs tilsyneladende clearance var i gennemsnit ca. 307 ml/min. Renal clearance er beregnet til at være ca. 210 ml/min, hvilket er over den glomerulære filtrations hastighed. Dette angiver, at aktiv tubulær sekretion udgør en vigtig del af tenofovirs elimination. Efter oral indgivelse er tenofovirs eliminationshalveringstid ca. 12–18 timer.

### Farmakokinetik i særlige populationer

#### *Ældre*

En populationsfarmakokinetisk analyse hos hiv-inficerede patienter viste, at farmakokinetikken af rilpivirin ikke er forskellig i de aldersintervaller (18 til 78 år), der blev evalueret, med kun 2 patienter i alderen 65 år og derover.

#### *Køn*

Emtricitabins og tenofovirs farmakokinetik er ens hos mænd og kvinder. Der er ikke blevet observeret klinisk relevante forskelle i rilpivirins farmakokinetik mellem mænd og kvinder.

#### *Etnisk oprindelse*

Der er ikke blevet identificeret klinisk vigtige farmakokinetiske forskelle på grund af etnicitet.

#### *Pædiatrisk population*

Generelt er emtricitabins farmakokinetik hos spædbørn, børn og teenagere (fra 4 måneder til 18 år) som hos voksne. Farmakokinetikken af rilpivirin og tenofoviridisoproxil hos børn og teenagere er i gang med at blive undersøgt. Der kan ikke gives doseringsanbefalinger for pædiatriske patienter pga. utilstrækkelige data (se pkt. 4.2).

#### *Nedsat nyrefunktion*

Begrænsede data fra kliniske studier støtter en dosering af Eviplera én gang dagligt hos patienter med let nedsat nyrefunktion (CrCl 50–80 ml/min). Sikkerhedsdata fra langtidsbrug for emtricitabin- og

tenofoviridisoproxil-komponenterne af Eviplera er imidlertid ikke evalueret hos patienter med let nedsat nyrefunktion. Derfor bør Eviplera kun anvendes hos patienter med let nedsat nyrefunktion, hvis de mulige fordele ved behandlingen anses for at opveje mulige risici (se pkt. 4.2 og 4.4).

Eviplera frarådes til patienter med moderat eller svært nedsat nyrefunktion ( $\text{CrCl} < 50 \text{ ml/min}$ ). Patienter med moderat eller svært nedsat nyrefunktion kræver justering af doseringsintervallet for emtricitabin og tenofoviridisoproxil, der ikke kan opnås med kombinationstabletten (se pkt. 4.2 og 4.4).

Farmakokinetiske parametre blev hovedsageligt bestemt efter indgivelse af enkelte doser 200 mg emtricitabin eller 245 mg tenofoviridisoproxil til ikke-hiv-inficerede patienter med forskellige grader af nedsat nyrefunktion. Graden af nedsat nyrefunktion blev defineret i henhold til  $\text{CrCl}$  ved *baseline* (normal nyrefunktion med  $\text{CrCl} > 80 \text{ ml/min}$ ; let nedsat nyrefunktion med  $\text{CrCl} = 50\text{--}79 \text{ ml/min}$ ; moderat nedsat nyrefunktion med  $\text{CrCl} = 30\text{--}49 \text{ ml/min}$  og svært nedsat nyrefunktion med  $\text{CrCl} = 10\text{--}29 \text{ ml/min}$ ).

Den gennemsnitlige (% variationskoefficient) emtricitabineksponering steg fra 12 (25 %)  $\mu\text{g}\cdot\text{t/ml}$  hos patienter med normal nyrefunktion til 20 (6 %)  $\mu\text{g}\cdot\text{t/ml}$ , 25 (23 %)  $\mu\text{g}\cdot\text{t/ml}$  og 34 (6 %)  $\mu\text{g}\cdot\text{t/ml}$  hos patienter med henholdsvis let, moderat og svært nedsat nyrefunktion.

Den gennemsnitlige (% variationskoefficient) tenofovireksponering steg fra 2.185 (12 %)  $\text{ng}\cdot\text{t/ml}$  hos probander med normal nyrefunktion til 3.064 (30 %)  $\text{ng}\cdot\text{t/ml}$ , 6.009 (42 %)  $\text{ng}\cdot\text{t/ml}$  og 15.985 (45 %)  $\text{ng}\cdot\text{t/ml}$  hos patienter med henholdsvis let, moderat og svært nedsat nyrefunktion.

Hos patienter med nyresygdom i slutstadiet (*End Stage Renal Disease*, ESRD), som havde behov for hæmodialyse, steg lægemiddelkoncentrationen betragteligt imellem dialyserne over et tidsrum på 72 timer til 53  $\mu\text{g}\cdot\text{t/ml}$  (19 %) med emtricitabin og over 48 timer til 42.857  $\text{ng}\cdot\text{t/ml}$  (29 %) med tenofovir.

Et lille klinisk studie blev udført for at vurdere sikkerhed, antiviral aktivitet og farmakokinetik for tenofoviridisoproxil i kombination med emtricitabin hos hiv-inficerede patienter med nedsat nyrefunktion. En undergruppe af patienterne med *baseline* $\text{CrCl}$  mellem 50 og 60  $\text{ml/min}$ , som fik én daglig dosis, havde en 2 til 4 gange højere eksponering for tenofovir og desuden forværring af nyrefunktionen.

Rilpivirins farmakokinetik er ikke undersøgt hos patienter med nedsat nyrefunktion. Nyreudskillelsen af rilpivirin er ubetydelig. Hos patienter med alvorligt nyreinsufficiens eller ESRD kan plasmakoncentrationerne være forhøjet på grund af ændring af absorptionen, distributionen og/eller metabolismen af lægemidlet sekundært til nyredysfunktion. Da rilpivirin i høj grad er bundet til plasmaproteiner er det usandsynligt, at det fjernes betydeligt ved hæmodialyse eller peritonealdialyse (se pkt. 4.9).

#### *Nedsat leverfunktion*

Der foreslås ingen dosisjustering af Eviplera, men der rådes til forsigtighed hos patienter med moderat nedsat leverfunktion. Eviplera er ikke blevet undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion (CPT score C). Derfor frarådes Eviplera til patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2 og 4.4).

Emtricitabins farmakokinetik er ikke blevet undersøgt hos patienter med forskellige grader af leverinsufficiens.

Rilpivirinhydrochlorid metaboliseres og udskilles primært af leveren. I et studie, der sammenlignede 8 patienter med let nedsat leverfunktion (CPT score A) med 8 matchede kontroller, og 8 patienter med moderat nedsat leverfunktion (CPT score B) med 8 matchede kontroller, var flerdosiseksponeringen af rilpivirin 47 % højere hos patienter med let nedsat leverfunktion, og 5 % højere hos patienter med moderat nedsat leverfunktion. Rilpivirin er ikke blevet undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion (CPT score C) (se pkt. 4.2). Det bør imidlertid ikke udelukkes, at eksponering for den farmakologisk aktive, ubundne rilpivirin er signifikant øget ved moderat nedsat leverfunktion.

En enkelt dosis af 245 mg tenofovirdisoproxil blev indgivet til ikke-hiv-inficerede personer med forskellige grader af nedsat leverfunktion defineret i henhold til CPT klassifikationen. Der skete ingen betydelig ændring i tenofovirs farmakokinetik hos probander med nedsat leverfunktion, hvilket tyder på, at det ikke er nødvendigt at justere dosis hos disse personer. Tenofovirs gennemsnitlige (% variationskoefficient)  $C_{\max}$ - og  $AUC_{0-\infty}$ -værdier var henholdsvis 223 (34,8 %) ng/ml og 2.050 (50,8 %) ng•t/ml hos probander med normal leverfunktion sammenlignet med 289 (46,0 %) ng/ml og 2.310 (43,5 %) ng•t/ml hos probander med moderat nedsat leverfunktion og 305 (24,8 %) ng/ml og 2.740 (44,0 %) ng•t/ml hos probander med svært nedsat leverfunktion.

#### *Samtidig infektion med Hepatitis B- og/eller hepatitis C-virus*

Generelt lignede emtricitabins farmakokinetik hos HBV-inficerede patienter den hos raske personer og hos hiv-inficerede patienter.

En populationsfarmakokinetisk analyse indikerede, at samtidig infektion med hepatitis B og/eller hepatitis C-virus ikke havde nogen klinisk relevant virkning på eksponeringen for rilpivirin.

#### *Skift fra et efavirenz-baseret program*

Virkningsdata fra studie GS-US-264-0111 (se pkt. 5.1) indikerer, at den korte periode med lavere rilpivirin-eksponering ikke påvirker Evipleras antivirale virkning. Induktionsvirkningen faldt, og rilpivirin-koncentrationerne begyndte at normaliseres på grund af reduktion i efavirenz-plasmaniveauet. I løbet af perioden med faldende efavirenz-plasmaniveau og stigende rilpivirin-plasmaniveau efter skiftet havde ingen af patienterne på samme tidspunkt efavirenz- henholdsvis rilpivirin-niveau under de respektive  $IC_{90}$ -niveauer. Der kræves ingen dosisjustering efter skift fra et program indeholdende efavirenz.

#### *Graviditet og postpartum*

Efter indtagelse af rilpivirin 25 mg én gang dagligt som del af et antiretroviralt program var den samlede eksponering for rilpivirin lavere under graviditet (ens for 2. og 3. trimester) sammenlignet med postpartum. Faldet i den ubundne frie fraktion ved eksponering for rilpivirin (dvs. aktiv) under graviditet sammenlignet med postpartum var mindre udtalt end for samlet eksponering for rilpivirin.

Hos kvinder, der fik rilpivirin 25 mg én gang dagligt i 2. trimester af graviditeten, var de intra-individuelle gennemsnitlige  $C_{\max}$ ,  $AUC_{24h}$  og  $C_{\min}$  værdier for total rilpivirin henholdsvis 21 %, 29 % og 35 % lavere sammenlignet med postpartum. I 3. graviditetstrimester var  $C_{\max}$ ,  $AUC_{24h}$  og  $C_{\min}$  værdierne henholdsvis 20 %, 31 % og 42 % lavere sammenlignet med postpartum.

### **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data for emtricitabin viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogent potentiale samt reproduktions- og udviklingstoksicitet.

Non-kliniske data for rilpivirinhydrochlorid viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra studier af sikkerhedsfarmakologi, lægemiddeldisposition, genotoksicitet, karcinogent potentiale samt reproduktions- og udviklingstoksicitet. Levertoksicitet forbundet med leverenzyminduktion blev observeret hos gnavere. Hos hunde blev der bemærket kolestase-lignende virkninger.

Karcinogenicitetsstudier med rilpivirin hos mus og rotter viste tumorigent potentiale specifikt for disse arter, men anses ikke for at være relevante for mennesker.

Dyreforsøg har vist begrænset passage gennem placenta af rilpivirin. Det vides ikke, om der sker placentalt overførsel af rilpivirin hos gravide kvinder. Der var ingen teratogenicitet med rilpivirin i rotter og kaniner.

Non-kliniske data for tenofovirdisoproxil viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, genotoksicitet, karcinogent potentiale samt

reproduktions- og udviklingstoksicitet. Fund fra toksicitetsstudier efter gentagne doser hos rotter, hunde og aber ved eksponeringsniveauer højere end eller lig med kliniske eksponeringsniveauer og med mulig relevans for den kliniske anvendelse omfatter nyre- og knogleændringer og et fald i serumphosphat-koncentrationen. Knogletoksicitet blev diagnosticeret som osteomalaci (aber) og nedsat knoglemineraltæthed (BMD) (rotter og hunde).

I studier af en måneds varighed eller derunder af genotoksicitet og af toksicitet efter gentagne doser med en kombination af emtricitabin og tenofoviridisoproxil blev der ikke fundet nogen forværring af toksikologiske virkninger, sammenlignet med studier med de separate indholdsstoffer.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

#### Tabletkerne

Croscarmellosenatrium  
Lactosemonohydrat  
Magnesiumstearat  
Mikrokrystallinsk cellulose  
Polysorbat 20  
Povidon  
Prægelatineret majsstivelse

#### Overtræk

Hypromellose  
Indigocarmin aluminiumpigment  
Lactosemonohydrat  
Polyethylenglycol  
Rød jernoxid  
Sunset yellow FCF aluminium lak (E110)  
Titandioxid  
Triacetin

### **6.2 Uforlideligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

3 år.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt. Hold tabletbeholderen tæt tillukket.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Højdensitets-polyethylen (HDPE)-beholder med børnesikret lukke af polypropylen indeholdende 30 filmovertrukne tabletter sammen med silicagel-tørremiddel.

Fås i pakninger, der indeholder 1 tabletbeholder med 30 filmovertrukne tabletter og pakninger indeholdende 90 (3 tabletbeholdere med 30) filmovertrukne tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

## **6.6 Regler for bortskaffelse**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irland

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 28. november 2011  
Dato for seneste fornyelse: 22. juli 2016

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.



## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

## **A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge i, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge i, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**ETIKETTERING PÅ TABLETBEHOLDER OG KARTON**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Eviplera 200 mg/25 mg/245 mg filmovertrukne tabletter  
emtricitabin/rilpivirin/tenofoviridisoproxil

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukken tablet indeholder 200 mg emtricitabin, 25 mg rilpivirin (som hydrochlorid) og 245 mg tenofoviridisoproxil (som fumarat).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactosemonohydrat og Sunset yellow FCF aluminium lak (E110). Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 filmovertrukne tabletter  
90 (3 tabletholdere med 30) filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt. Hold tabletkholderen tæt tillukket.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/11/737/001 30 filmovertrukne tabletter

EU/1/11/737/002 90 (3 tabletkholdere med 30) filmovertrukne tabletter

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Eviplera [kun på den ydre emballage]

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator. [Kun på den ydre emballage]

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC {nummer}

SN {nummer}

NN {nummer}

[kun på den ydre emballage]

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til brugeren

### Eviplera 200 mg/25 mg/245 mg filmovertrukne tabletter emtricitabin/rilpivirin/tenofoviridisoproxil

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til Dem personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk)

#### Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at tage Eviplera
3. Sådan skal De tage Eviplera
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

**Eviplera indeholder tre aktive stoffer**, der anvendes til behandling af infektion med humant immundefektvirus (hiv):

- Emtricitabin, en nukleosid revers transkriptasehæmmer (NRTI).
- Rilpivirin, en non-nukleosid revers transkriptasehæmmer (NNRTI).
- Tenofoviridisoproxil, en nukleotid revers transkriptasehæmmer (NtRTI).

Hvert af disse aktive stoffer, der også kaldes antiretroviral medicin, virker ved at påvirke et enzym (et protein, der kaldes 'revers transkriptase'), der er essentielt for, at virus kan mangfoldiggøres.

Eviplera nedsætter mængden af hiv i Deres krop. Dette vil forbedre Deres immunsystem og nedsætte risikoen for at udvikle sygdomme forbundet med hiv-infektionen.

**Eviplera anvendes til behandling af infektion med humant immundefektvirus (hiv)** hos voksne i alderen 18 år og derover.

#### 2. Det skal De vide, før De begynder at tage Eviplera

##### Tag ikke Eviplera

- **Hvis De er overfølsom** over for emtricitabin, rilpivirin, tenofoviridisoproxil, eller et af de øvrige indholdsstoffer i Eviplera (angivet i punkt 6 i denne indlægsseddel).

→ Hvis dette gælder for Dem, skal De omgående fortælle Deres læge det.



- **Hvis De aktuelt tager nogle af de følgende former for medicin**
  - **carbamazepin, oxcarbazepin, phenobarbital og phenytoin** (medicin til behandling af epilepsi og til at forebygge krampeanfald)
  - **rifampicin og rifapentin** (anvendes til behandling af visse bakterieinfektioner, såsom tuberkulose)
  - **omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol og esomeprazol** (protonpumpehæmmere, der er medicin til forebyggelse og behandling af mavesår, halsbrand, sure opstød (reflukssygdom))
  - **dexamethason** (et binyrebarkhormon, der anvendes til behandling af betændelse og til undertrykkelse af immunsystemet), når det tages gennem munden eller injiceres (undtagen som en enkelt dosisbehandling).
  - **præparater, der indeholder perikon** (*Hypericum perforatum*) (naturmedicin mod depression og angst)

### Advarsler og forsigtighedsregler

De skal fortsætte med at være under lægens opsyn, mens De tager Eviplera.

- Denne medicin kan ikke helbrede hiv-infektion. Mens De tager Eviplera, kan De stadig udvikle infektioner eller andre sygdomme, der er forbundet med hiv-infektion.
- **Fortæl Deres læge, hvis De har haft en nyresygdom**, eller hvis undersøgelser har vist nyreproblemer. Eviplera kan have indvirkning på Deres nyrer. Før og under behandlingen kan Deres læge bestille blodprøver for at måle nyrefunktionen. Eviplera frarådes, hvis De har moderat til svær nyresygdom.

Eviplera tages normalt ikke sammen med anden medicin, som kan skade Deres nyrer (se *Brug af anden medicin sammen med Eviplera*). Hvis dette ikke kan undgås, vil Deres læge overvåge Deres nyrefunktion en gang om ugen.

- Fortæl Deres læge, hvis De lider af osteoporose, tidligere har haft knoglebrud, eller hvis De har problemer med Deres knogler.
- **Tal med lægen, hvis De har haft en leversygdom, herunder leverbetændelse (hepatitis).** Hiv-patienter med leversygdom (herunder kronisk hepatitis B eller C), som behandles med antiretrovirale lægemidler, har en højere risiko for alvorlige og potentielt dødelige leverkomplikationer. Hvis De har hepatitis B, vil Deres læge nøje overveje den bedste behandling til Dem. To af de aktive stoffer i Eviplera (tenofoviridisoproxil og emtricitabin) viser nogen aktivitet mod hepatitis B-virus. Hvis De har haft en leversygdom eller kronisk hepatitis B-infektion, kan Deres læge tage blodprøver for at overvåge leverfunktionen.

Hvis De har en hepatitis B-infektion, kan Deres leverproblemer blive værre, efter De holder op med at tage Eviplera. Det er vigtigt ikke at holde op med at tage Eviplera uden at tale med lægen: se punkt 3, *Hold ikke op med at tage Eviplera*.

- **Fortæl det straks til lægen og hold op med at tage Eviplera, hvis De udvikler hududslæt med følgende symptomer: feber, blærer, røde øjne og hævelse af ansigt, mund eller krop.** Dette kan blive alvorligt eller muligvis livstruende.
- **Tal med lægen, hvis De er over 65 år.** Der er ikke undersøgt tilstrækkeligt mange patienter over 65 år. Hvis De er over 65 år og får ordineret Eviplera, vil Deres læge overvåge Dem nøje.

## Mens De tager Eviplera

Når De begynder med at tage Eviplera, skal De holde øje med:

- ethvert tegn på betændelse eller infektion
- knogleproblemer (som viser sig som vedvarende eller forværrede knoglesmerter og nogle gange resulterer i knoglebrud) kan også forekomme på grund af skader på celler i nyrerne (de tubulære celler) (se pkt. 4, *Bivirkninger*). Fortæl Deres læge, hvis De har knoglesmerter eller brud.

Tenofovirdisoproxil (et indholdsstof i Eviplera) kan også forårsage tab af knoglemasse. Tenofovirdisoproxils virkning på langsigtet knoglesundhed og fremtidig risiko for brud hos voksne patienter er uvis.

→ Hvis De bemærker nogle af disse symptomer, skal De straks fortælle det til lægen.

## Børn og unge

Denne medicin må ikke gives til børn og teenagere under 18 år.

## Brug af anden medicin sammen med Eviplera

**Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis De tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.** Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler.

Fortæl det til lægen, hvis De tager nogle af de følgende:

- **Al anden medicin, der indeholder:**
  - emtricitabin
  - rilpivirin
  - tenofovirdisoproxil
  - tenofoviralafenamid
  - anden antiviral medicin, der indeholder lamivudin eller adefovirdipivoxil

Eviplera kan påvirke anden medicin. Som et resultat heraf kan mængden af Eviplera eller anden medicin i Deres blod påvirkes. Dette kan forhindre, at Deres medicin virker korrekt, eller det kan gøre bivirkninger værre. I nogle tilfælde kan det være nødvendigt, at lægen justerer Deres dosis eller kontrollerer Deres blodniveau.

- **Medicin, der kan beskadige Deres nyrer**, eksempler herpå omfatter:
  - aminoglykosider (såsom streptomycin, neomycin og gentamicin), vancomycin (mod bakterieinfektioner)
  - foscarnet, ganciclovir, cidofovir (mod virusinfektioner)
  - amphotericin B, pentamidin (mod svampeinfektioner)
  - interleukin-2 også kaldet aldesleukin (til behandling af kræft)
  - non-steroide antiinflammatoriske midler (NSAID'er, til at lindre knogle- eller muskelsmerter)
- **Medicin, som indeholder didanosin (mod hiv-infektion):** Hvis De tager Eviplera sammen med anden antiviral medicin, som indeholder didanosin, kan det øge indholdet af didanosin i blodet og reducere CD4+-celletallet. Der er rapporteret om sjældne tilfælde af betændelse i bygspytkirtlen og laktacidose (overskud af mælkesyre i blodet), der somme tider medførte dødsfald, når medicin, der indeholder tenofovirdisoproxil og didanosin, blev indtaget samtidigt. Deres læge vil nøje tage stilling til om, det er nødvendigt at behandle Dem med anden medicin, der anvendes til behandling af hiv-infektion (se *Anden medicin anvendt til hiv-infektion*).

- **Anden medicin anvendt til hiv-infektion:** Non-nukleoside reverse transkriptasehæmmere (NNRTI'er). Eviplera indeholder en NNRTI (rilpivirin) og derfor må Eviplera ikke kombineres med anden medicin af denne type. Deres læge vil diskutere en anden medicin med Dem, hvis det er nødvendigt.
  - **Rifabutin**, medicin til behandling af visse bakterieinfektioner. Rifabutin kan nedsætte mængden af rilpivirin (et aktivt stof i Eviplera) i Deres blod. Det kan være nødvendigt, at Deres læge giver Dem en yderligere dosis rilpivirin til behandling af Deres hiv-infektion (se punkt 3, *Sådan skal De tage Eviplera*).
  - **Antibiotika, der anvendes til at behandle bakterieinfektioner**, herunder tuberkulose, indeholdende:
    - clarithromycin
    - erythromycin
 Disse former for medicin kan øge mængden af rilpivirin (en komponent i Eviplera) i Deres blod. Det kan være nødvendigt for Deres læge at ændre antibiotika-dosis, eller give Dem et andet antibiotikum.
  - **Medicin mod mavesår, halsbrand eller sure opstød (reflukssygdom)**, såsom:
    - syreneutraliserende medicin (aluminium-/magnesiumhydroxid eller calciumcarbonat)
    - H<sub>2</sub>-antagonister (famotidin, cimetidin, nizatidin eller ranitidin)
 Disse former for medicin kan nedsætte mængden af rilpivirin (en komponent i Eviplera) i Deres blod. Hvis De tager en af disse former for medicin, vil Deres læge enten give Dem en anden form for medicin mod mavesår, halsbrand eller sure opstød (reflukssygdom), eller anbefale hvordan og hvornår De skal tage den medicin.
  - **Hvis De tager syreneutraliserende medicin** (som for eksempel lægemidler, der indeholder magnesium eller kalium), skal De tage den mindst 2 timer før eller mindst 4 timer efter Eviplera (se punkt 3, *Sådan skal De tage Eviplera*).
  - **Hvis De tager en H<sub>2</sub>-antagonist** (som også anvendes som behandling mod mavesyre eller sure opstød), skal De tage den mindst 12 timer før eller mindst 4 timer efter Eviplera. H<sub>2</sub>-antagonister kan kun tages én gang dagligt, hvis De tager Eviplera. H<sub>2</sub>-antagonister bør ikke tages i et program med indtagelse to gange dagligt. Tal med lægen om et alternativt program (se punkt 3, *Sådan skal De tage Eviplera*).
  - **Methadon**, medicin til behandling af opiat-afhængighed, da det kan være nødvendigt, at lægen ændrer Deres methadondosis.
  - **Dabigatranetexilat**, medicin, der bruges i forbindelse med behandling af hjertesygdomme, da det kan være nødvendigt, at lægen kontrollerer niveauet af denne medicin i Deres blod.
- **Fortæl det til lægen, hvis De tager nogle af disse former for medicin.** Afbryd ikke behandlingen uden først at kontakte Deres læge.

### Graviditet og amning

Hvis De er gravid eller ammer, har mistanke om, at De er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal De spørge Deres læge eller apotekspersonalet til råds, før De tager dette lægemiddel.

- **Anvend effektiv prævention** mens De tager Eviplera.
- **Fortæl det straks til lægen, hvis De bliver gravid eller planlægger at blive gravid.** Gravide kvinder bør drøfte anvendelsen af Eviplera med lægen. Deres læge vil drøfte de potentielle fordele og risici ved at tage Eviplera med Dem og Deres barn.
- **Hvis De har taget Eviplera** under Deres graviditet, kan lægen anmode om regelmæssige blodprøver og andre diagnostiske undersøgelser for at overvåge barnets udvikling. For de børn,

hvis mødre har taget NRTI'er i løbet af graviditeten, opvejede fordelene ved beskyttelse mod hiv risikoen ved bivirkningerne.

**De må ikke amme, mens De er i behandling med Eviplera.** Dette skyldes, at de aktive stoffer i denne medicin udskilles i mælken hos mennesker.

Amning anbefales ikke hos kvinder, der er hiv-positive, da hiv-infektion kan overføres til barnet gennem modermælken.

Hvis De ammer eller påtænker at amme, bør De **drøfte det med lægen hurtigst muligt**.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Før ikke motorkøretøj og lad være med at betjene maskiner, hvis De bliver træt, søvngig eller svimmel, efter De har taget Deres medicin.

### **Eviplera indeholder lactose, Sunset yellow FCF aluminium lak (E110) og natrium**

- Kontakt Deres læge før De tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt Dem, at De ikke tåler visse sukkerarter.
- **Fortæl Deres læge, hvis De lider af allergi over for Sunset yellow FCF aluminium lak (E110).** Eviplera indeholder Sunset yellow FCF aluminium lak, som også kaldes „E110”, der kan medføre allergiske reaktioner.
- Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

### **3. Sådan skal De tage Eviplera**

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er De i tvivl, så spørg lægen eller apotekpersonalet.

**Den sædvanlige dosis er en tablet, der tages hver dag gennem munden. Tabletten skal tages sammen med mad.** Dette er vigtigt for at opnå det rigtige niveau af de aktive stoffer i kroppen. En ernæringsdrik alene kan ikke erstatte mad.

Slug tabletten hel med vand.

**Tabletten må ikke tygges, knuses eller deles** – hvis De gør det, kan det påvirke den måde, hvorpå medicinen frigives i kroppen.

Hvis Deres læge beslutter at ophøre med at give et af indholdsstofferne i Eviplera eller ændre Evipleras dosis, kan De få emtricitabin, rilpivirin og/eller tenofoviridisoproxil hver for sig eller sammen med anden medicin til behandling af hiv-infektion.

**Hvis De tager et syreneutraliserende middel** som for eksempel lægemidler, der indeholder magnesium eller kalium. Tag det mindst 2 timer før eller mindst 4 timer efter Eviplera.

**Hvis De tager en H<sub>2</sub>-antagonist**, såsom famotidin, cimetidin, nizatidin eller ranitidin. Tag det mindst 12 timer før eller mindst 4 timer efter Eviplera. H<sub>2</sub>-antagonister må kun tages én gang dagligt, hvis De tager Eviplera. H<sub>2</sub>-antagonister bør ikke tages to gange dagligt. Tal med lægen om et alternativt program.

**Hvis De tager rifabutin.** Det kan være nødvendigt, at Deres læge giver Dem en yderligere dosis rilpivirin. Tag rilpivirin-tabletten samtidigt med Eviplera. Er De i tvivl, så spørg lægen eller apotekpersonalet.

## Hvis De har taget for meget Eviplera

Hvis De ved et uheld tager mere end den anbefalede dosis Eviplera, kan De have større risiko for at få bivirkninger med denne medicin (se pkt. 4, *Bivirkninger*).

Kontakt straks lægen eller den nærmeste skadestue for at få råd. Tag tabletbeholderen med, så De let kan vise, hvad De har taget.

## Hvis De har glemt at tage Eviplera

Det er vigtigt, at De husker at tage hver dosis af Eviplera.

Hvis De ikke tager en dosis:

- **Hvis De kommer i tanker om det inden for 12 timer** efter det tidspunkt, De normalt tager Eviplera på, skal De tage tabletten så hurtigt som muligt. Tag altid tabletten sammen med mad. Derefter tages den næste dosis som sædvanligt.
- **Hvis De kommer i tanker om det efter 12 timer eller længere** fra det tidspunkt, De normalt tager Eviplera på, skal De ikke tage den glemte dosis. Vent og tag den næste dosis sammen med mad til sædvanlig tid.

**Hvis De kaster op mindre end 4 timer efter, De har taget Eviplera**, skal De tage en ny tablet sammen med mad. **Hvis De kaster op mere end 4 timer efter, De har taget Eviplera**, behøver De ikke tage en ny tablet, før Deres næste regelmæssigt skemalagte tablet.

## Hold ikke op med at tage Eviplera

**Hold ikke op med at tage Eviplera uden at tale med Deres læge.** Hvis De holder op med at tage Eviplera, kan det i alvorlig grad påvirke Deres reaktion på fremtidig behandling. Hvis Eviplera uanset årsagen stoppes, skal De tale med Deres læge, før De igen begynder at tage Eviplera tabletter. Deres læge kan overveje at give Dem komponenterne i Eviplera separat, hvis De har problemer eller har behov for at Deres dosis bliver justeret.

**Når De snart ikke har mere af Eviplera**, skal De bede om mere fra lægen eller på apoteket. Dette er meget vigtigt, da virusmængden igen kan begynde at stige, hvis medicinen stoppes, selv i kort tid. Virus kan så blive sværere at behandle.

**Hvis De har hiv-infektion og hepatitis B**, er det særlig vigtigt ikke at ophøre med Eviplera-behandlingen uden først at konsultere Deres læge. Nogle patienter har fået taget blodprøver eller har symptomer, som viser, at deres hepatitis er forværret efter ophør med emtricitabin eller tenofoviridisoproxil (to af de tre aktive stoffer i Eviplera). Hvis Eviplera stoppes, kan Deres læge anbefale, at De igen påbegynder hepatitis B-behandling. Det kan være nødvendigt at få taget blodprøver for at kontrollere, hvordan Deres lever virker i 4 måneder efter ophør med behandlingen. Hos nogle patienter med fremskreden leversygdom eller cirrose bør behandlingen ikke ophøre, fordi det kan medføre en forværring af Deres hepatitis, hvilket kan være livstruende.

→ Bemærk De nogle nye eller usædvanlige symptomer efter behandlingens ophør, **skal De omgående oplyse Deres læge herom**, især hvis det drejer sig om symptomer, som De normalt ville forbinde med hepatitis B-infektion.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, De er i tvivl om.

#### 4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

##### **Mulige bivirkninger: Fortæl det straks til lægen**

- **Laktatacidose** (for meget mælkesyre i blodet) er en sjælden, men muligvis livstruende bivirkning ved nogle former for hiv-medicin. Laktatacidose forekommer hyppigere hos kvinder – især hvis de er overvægtige, og hos personer med leversygdom. Følgende kan være tegn på laktatacidose:
  - Dyb, hurtig vejrtrækning
  - Træthed eller døsigthed
  - Kvalme, opkastning
  - Mavesmerter

→ **Hvis De tror, De har laktatacidose, skal De straks fortælle det til lægen.**

**Ethvert tegn på betændelse eller infektion.** Hos nogle patienter med fremskreden hiv-infektion (aids) og tidligere opportunistiske infektioner (infektioner, der forekommer hos personer med et svagt immunsystem) kan der forekomme tegn og symptomer på betændelse fra tidligere infektioner kort tid efter behandlingen mod hiv startes. Det menes, at disse symptomer skyldes en forbedring af kroppens immunreaktion, hvilket gør kroppen i stand til at bekæmpe infektioner, der kan have været til stede uden nogen tydelige symptomer.

Ud over de opportunistiske infektioner kan autoimmune lidelser (skyldes, at immunsystemet angriber sundt kropsvæv) også opstå, efter du er begyndt at tage medicin til behandling af din hiv-infektion. Autoimmune lidelser kan opstå mange måneder efter, du er påbegyndt behandling. Du skal straks informere din læge for at få den nødvendige behandling, hvis du bemærker symptomer på infektion eller andre symptomer, såsom muskelsvaghed, svaghed begyndende i hænder og fødder, og som bevæger sig op igennem kroppen, hjertebanken, rysten eller hyperaktivitet.

→ **Hvis De bemærker nogle symptomer på betændelse eller infektion, skal De straks fortælle det til lægen.**

##### **Meget almindelige bivirkninger**

*(kan opstå hos mere end 1 ud af 10 personer)*

- Diarré, opkastning, kvalme
- Søvnbesvær
- Svimmelhed, hovedpine
- Udslæt
- Svaghedsfølelse

*Prøver kan også vise:*

- Fald i fosfatniveaue i blodet
- Forhøjet kreatinkinase-niveau i blodet, hvilket kan resultere i muskelsmerter og muskelsvaghed
- Forhøjet kolesterol og/eller pancreas-amylase (fra bugspytkirtlen) i blodet
- Forhøjede leverenzym-niveauer i blodet

→ **Hvis nogle af bivirkningerne bliver alvorlige, skal De fortælle det til lægen.**

##### **Almindelige bivirkninger**

*(kan opstå hos op til 1 ud af 10 personer)*

- Nedsat appetit
- Depression og nedtrykthed
- Træthed, følelse af søvnighed (somnolens)
- Døsigthed
- Smerter, mavesmerter eller mavebesvær, oppustethed, mundtørhed
- Unormale drømme, søvnforstyrrelser
- Problemer med fordøjelsen, som resulterer i ubehag efter måltider, afgang af tarmluft (flatulens)

- Udslæt (inklusive røde pletter eller skjolder, undertiden med blærer eller hævelse af huden), som kan være allergiske reaktioner, kløe, ændringer i hudfarven, herunder pletvis mørkfarvning af huden
- Andre allergiske reaktioner som piben i lungerne, hævelser eller følelse af svimmelhed
- Tab af knoglemasse

*Prøver kan også vise:*

- Lavt antal hvide blodlegemer (et nedsat antal hvide blodlegemer kan gøre Dem mere modtagelig over for infektion)
- Lavt antal blodplader (en type blodceller, der er involveret i blodets størkning)
- Mindre hæmoglobin i blodet (et lavt antal røde blodlegemer)
- Forhøjet niveau af fedtsyrer (*triglycerider*), bilirubin eller sukker i blodet
- Problemer med bugspytkirtlen

→ Hvis nogle af bivirkningerne bliver alvorlige, skal De fortælle det til lægen.

### **Ikke almindelige bivirkninger**

*(kan opstå hos op til 1 ud af 100 personer)*

- Anæmi (lavt antal røde blodlegemer)
- Smerter i abdomen (maven), forårsaget af betændelse i bugspytkirtlen
- Muskelledbrydning, muskelsmerter eller muskelsvaghed
- Hævelse af ansigt, læber, tunge eller svælg
- Tegn eller symptomer på betændelse eller infektion
- Alvorlige hudreaktioner, herunder udslæt ledsaget af feber, hævelse og leverproblemer
- Beskadigelse af celler i nyrerne (de tubulære celler)

*Prøver kan også vise:*

- Fald i blodets kaliumniveau
- Øget kreatinin i blodet
- Ændringer i urinen

→ Hvis nogle af bivirkningerne bliver alvorlige, skal De fortælle det til lægen.

### **Sjældne bivirkninger**

*(kan opstå hos op til 1 ud af 1.000 personer)*

- Laktacidose (se *Bivirkninger: Fortæl det straks til lægen*)
- Rygsmerter på grund af nyreproblemer, inklusive nyresvigt. Deres læge kan tage blodprøver for at se, om Deres nyrer fungerer ordentligt.
- Fedtlever
- Gul hud eller gule øjne, kløe eller mavesmerter på grund af betændelse i leveren
- Nyrebetændelse, udskillelse af store mængder urin og en fornemmelse af at være tørstig
- Kalktab fra knoglerne (med knoglesmerter; kan nogle gange resultere i knoglebrud)

Nedbrydning af muskelvæv, kalktab fra knoglerne (med knoglesmerter; kan nogle gange resultere i knoglebrud), muskelsmerter, muskelsvaghed og fald i blodets kalium- eller fosfatniveau kan indtræde som følge af beskadigelse af de tubulære celler i nyrerne.

→ Hvis nogle af bivirkningerne bliver alvorlige, skal De fortælle det til lægen.

### **Andre bivirkninger, der kan forekomme under hiv-behandling**

Hyppigheden af de følgende bivirkninger er ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

- **Knogleproblemer.** Nogle patienter, der tager antiretroviral kombinationsmedicin, såsom Eviplera, kan udvikle en knoglesygdom, der kaldes *osteonekrose* (knoglevævsdød, forårsaget af manglende blodforsyning til knoglerne). Indtagelse af denne type medicin i lang tid, indtagelse

af binyrebarkhormoner, indtagelse af alkohol, et meget svagt immunsystem og overvægt kan være nogle af de mange risikofaktorer for at udvikle denne sygdom. Tegn på osteonekrose er:

- Stivhed i led
- Smerter (især i hofter, knæ og skuldre)
- Bevægelsesbesvær

→ Hvis De bemærker nogle af disse symptomer, skal De fortælle det til lægen.

Under hiv-behandling kan der forekomme vægtstigning samt forhøjede niveauer af lipider og glukose i blodet. Dette er til dels forbundet med forbedret helbredstilstand og med livsstil, og for lipidernes vedkommende sommetider med selve hiv-medicinen. Lægen vil holde øje med disse ændringer.

### Indberetning af bivirkninger

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på tabletbeholderen og kartonen efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt. Hold tabletbeholderen tæt tillukket.

Spørg apotekspersonalet, hvordan De skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Eviplera indeholder:

- **Aktive stoffer:** *emtricitabin, rilpivirin og tenofovirdisoproxil*. Hver Eviplera filmovertrukket tablet indeholder 200 mg emtricitabin, 25 mg rilpivirin (som hydrochlorid) og 245 mg tenofovirdisoproxil (som fumarat).
- **Øvrige indholdsstoffer:**  
*Tabletterne:*  
Mikrokrystallinsk cellulose, lactosemonohydrat, povidon, pregelatineret majsstivelse, polysorbit 20, croscarmellosenatrium og magnesiumstearat.  
  
*Filmovertræk:*  
Hypromellose, indigocarmin aluminiumpigment, lactosemonohydrat, polyethylenglycol, rød jernoxid, Sunset yellow FCF aluminium lak (E110), titandioxid og triacetin.

### Udseende og pakningsstørrelser

Eviplera er en lilla-lyserød, kapselformet filmovertrukket tablet, præget på den ene side med „GSI” og glat på den anden side. Eviplera leveres i tabletbeholdere, der indeholder 30 tabletter, og i pakninger, der består af 3 tabletbeholdere, der hver indeholder 30 tabletter. Hver tabletbeholder indeholder silicagel-tørremiddel, der skal blive i tabletbeholderen, for at beskytte dine tabletter. Silicagel-tørremidlet er i et separat brev eller en separat beholder og må ikke sluges.



Begge pakningsstørrelser er ikke nødvendigvis markedsført.

**Indehaver af markedsføringstilladelsen**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irland

**Fremstiller**

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

Hvis De ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal De henvende Dem til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**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

**Polska**

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

**France**

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

**Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 21 7928790

**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

**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

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

De kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG IV**

### **VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSE FOR ÆNDRING AF BETINGELSERNE FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN/-TILLADELSERNE**

## **Videnskabelige konklusioner**

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for emtricitabin/rilpivirin/tenofoviridisoproxil er PRAC nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

I lyset af tilgængelige data for fald i knoglemineraltæthed fra kliniske forsøg, litteraturen, spontane indberetninger og i lyset af en plausibel virkningsmekanisme anser PRAC en kausal sammenhæng mellem emtricitabin/rilpivirin/tenofoviridisoproxil og fald i knoglemineraltæthed som i det mindste en rimelig mulighed. PRAC mener også, at den nuværende advarsel/forholdsregel vedrørende knoglevirkninger skal uddybes yderligere. PRAC konkluderede, at produktinformationen for produkter, der indeholder emtricitabin/rilpivirin/tenofoviridisoproxil, skal ændres tilsvarende.

CHMP har gennemgået PRAC's anbefaling og er enig i de overordnede konklusioner og begrundelser for anbefalingen.

### **Begrundelse for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne**

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for emtricitabin/rilpivirin/tenofoviridisoproxil er CHMP af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for lægemidlet/lægemidlerne indeholdende emtricitabin/rilpivirin/tenofoviridisoproxil forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CHMP anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne ændres.