

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Eviplera 200 mg/25 mg/245 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 200 mg emtricitabino, 25 mg rilpivirino (hidrochlorido pavidalu) ir 245 mg tenofoviro dizoproksilio (fumarato pavidalu).

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 277 mg laktozės monohidrato ir 4 mikrogramai saulėlydžio geltonojo FCF (E110).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

Rausvai violetinė, kapsulės formos plėvele dengta 19 mm x 8,5 mm dydžio tabletė, kurios vienoje pusėje yra įspaustas užrašas „GSI“, o kita pusė yra lygi.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Eviplera skirtas 1 tipo žmogaus imunodeficito virusu (ŽIV-1) infekuotiems suaugusiesiems, kuriems nėra žinomų mutacijų, susijusių su atsparumu ne nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriams (NNATI) tenofovirui ar emtricitabinui, ir kurių ŽIV-1 RNR kiekis yra $\leq 100\,000$ kopijų/ml, gydyti (žr. 4.2, 4.4 ir 5.1 skyrius).

Vartojant Eviplera reikia vadovautis genotipinio atsparumo tyrimais ir (arba) anksčiau atliktų atsparumo tyrimų duomenimis (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Eviplera turi pradėti gydytojas, turintis patirties gydant ŽIV infekciją.

Dozavimas

Suaugusieji

Rekomenduojama Eviplera dozė yra viena tabletė, geriama vieną kartą per parą. Eviplera **reikia vartoti su maistu** (žr. 5.2 skyrių).

Jeigu reikia nutraukti gydymą viena iš Eviplera sudedamųjų dalių arba koreguoti dozę, galima skirti atskirus emtricitabino, rilpivirino hidrochlorido ir tenofoviro dizoproksilio preparatus. Žiūrėkite šių vaistinių preparatų charakteristikų santraukas.

Jeigu pacientas praleido Eviplera dozę ir praėjo ne daugiau kaip 12 valandų nuo įprasto vartojimo laiko, praleistą Eviplera dozę jis turi vartoti su maistu kiek galima greičiau ir toliau vaisto vartoti pagal įprastą vartojimo grafiką. Jeigu pacientas praleido Eviplera dozę ir praėjo daugiau kaip 12 valandų, praleistos dozės vartoti negalima; reikia tiesiog vartoti kitą dozę pagal įprastą vartojimo grafiką.

Jeigu per 4 valandas nuo Eviplera vartojimo pacientas vėmė, jis turi suvartoti su maistu dar vieną Eviplera tabletę. Jeigu pacientas vėmė praėjus daugiau kaip 4 valandoms nuo Eviplera vartojimo, jam vartoti dar vieną Eviplera dozę iki kitos dozės gėrimo pagal įprastą vartojimo grafiką nereikia.

Dozės koregavimas

Jei Eviplera vartojamas kartu su rifabutinu, rekomenduojama kartą per parą papildomai vartoti 25 mg rilpivirino tabletę kartu su Eviplera tuo laikotarpiu, kai kartu vartojamas rifabutinas (žr. 4.5 skyrių).

Tam tikrų grupių pacientai

Senyvi pacientai

Eviplera vartojimas vyresniems nei 65 metų amžiaus pacientams neištirtas. Senyviems pacientams Eviplera reikia skirti atsargiai (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Inkštų pakenkimas

Gydant Eviplera, anksti nežymiai padidėjo vidutinė kreatinino koncentracija serume, kuri laikui bėgant išliko stabili ir nėra laikoma kliniškai reikšminga (žr. 4.8 skyrių).

Remiantis ribotais klinikinių tyrimų duomenimis, pacientams, kurių inkstai pakenkti lengvai (kreatinino klirensas (KrKl) 50–80 ml/min.), Eviplera vartojama vieną kartą per parą. Vis dėlto pacientams, kurių inkstai pakenkti lengvai, ilgalaikis Eviplera sudedamųjų dalių emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio saugumas neištirtas. Todėl pacientams, kurių inkstai pakenkti lengvai, Eviplera galima vartoti tik tuo atveju, jei galima gydymo nauda viršija galimą riziką (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Eviplera nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus inkstų pakenkimas (KrKl < 50 ml/min.). Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus inkstų pakenkimas, reikia koreguoti emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio dozės intervalą, kurio negalima pasiekti vartojant sudėtinę tabletę (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Kepenų pakenkimas

Informacijos apie Eviplera vartojimą pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo kepenų pakenkimas (A arba B klasės Child Pugh Turcotte (CPT)), nepakanka. Pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo kepenų pakenkimas, Eviplera dozės koreguoti nereikia. Pacientams, kuriems vidutinio sunkumo kepenų pakenkimas, Eviplera reikia vartoti atsargiai. Eviplera vartojimas pacientams, kuriems yra sunkus kepenų pakenkimas (C klasės CPT), neištirtas. Todėl šiems pacientams Eviplera vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Jei pacientų, infekuotų ŽIV kartu su hepatito B virusu (HBV), gydymas Eviplera nutraukiamas, šiuos pacientus reikia atidžiai stebėti dėl hepatito paūmėjimo (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

Eviplera saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 18 metų neištirtas. Turimi duomenys pateikiami 5.2 skyriuje, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Nėštumas

Pastebėta, kad nėštumo metu rilpivirino (vienos iš Eviplera veikliųjų medžiagų) ekspozicija yra mažesnė, todėl būtina atidžiai stebėti viruso kopijų kiekį. Be to, galima apsvarstyti perėjimą prie kitokio gydymo antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais režimo (žr. 4.4, 4.6, 5.1 ir 5.2 skyrius).

Vartojimo metodas

Eviplera reikia vartoti per burną vieną kartą per parą, su maistu (žr. 5.2 skyrių). Rekomenduojama Eviplera praryti visą, užgeriant vandeniu. Plėvele dengtos tabletės negalima kramtyti, traiškyti arba laužyti, nes tai gali pabloginti Eviplera absorbciją.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Eviplera negalima vartoti kartu su toliau išvardytais vaistiniais preparatais, nes gali labai sumažėti rilpivirino koncentracija plazmoje (dėl citochromo P450 [CYP]3A fermento indukcijos arba skrandžio pH padidėjimo) ir dėl to gali būti prarastas gydomas Eviplera poveikis:

- vaistiniais preparatais nuo traukulių: karbamazepinu, okskarbazepinu, fenobarbitaliu, fenitoinu
- antimikobakteriniais preparatais rifampicinu, rifapentinu
- protonų siurblio inhibitoriais, pvz., omeprazolu, ezomeprazoliu, lansoprazolu, pantoprazolu, rabeprazolu
- sistemškai veikiančiu gliukokortikoidu deksametazonu, išskyrus gydymą vienkartinė doze
- jonažolių (*Hypericum perforatum*) preparatais

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Virusologinė nesėkmė ir atsparumo atsiradimas

Eviplera vartojimas pacientams, kuriems anksčiau nustatyta antiretrovirusinio gydymo virusologinė nesėkmė, neištirtas. Nepakanka duomenų, patvirtinančių vartojimą pacientams, kurių ankstesnis gydymas NNATI nebuvo sėkmingas. Vartojant Eviplera reikia vadovautis atsparumo tyrimais ir (arba) anksčiau atliktų atsparumo tyrimų duomenimis (žr. 5.1 skyrių).

Jungtinės dviejų III fazės klinikinių tyrimų (C209 [ECHO] ir C215 [THRIVE]) veiksmingumo per 96 savaites analizės duomenimis, emtricitabinu / tenofoviro dizoproksiliu ir rilpivirinu gydytiems pacientams, kurių pradinis viruso kiekis buvo > 100 000 ŽIV-1 RNR kopijų/ml, virusologinės nesėkmės rizika buvo didesnė (17,6 % vartojant rilpiviriną ir 7,6 % vartojant efavirenzą), nei pacientams, kurių pradinis viruso kiekis buvo ≤ 100 000 ŽIV-1 RNR kopijų/ml (5,9 % vartojant rilpiviriną ir 2,4 % vartojant efavirenzą). Emtricitabinu / tenofoviro dizoproksiliu fumaratu ir rilpivirinu gydytiems pacientams virusologinės nesėkmės dažnis 48 savaitę ir 96 savaitę buvo atitinkamai 9,5 % ir 11,5 %, o emtricitabino / tenofoviro dizoproksilio ir efavirenzos grupėje – 4,2 % ir 5,1 %. Remiantis duomenų nuo 48 iki 96 savaitės analize, naujų virusologinių nesėkmių dažnio skirtumas tarp rilpivirino ir efavirenzos grupių nebuvo statistiškai reikšmingas. Pacientams, kurių pradinis viruso kiekis buvo > 100 000 ŽIV-1 RNR kopijų/ml ir kurie patyrė virusologinę nesėkmę, gydymo metu dažniau atsirado atsparumas NNATI. Su lamivudinu / emtricitabinu susijęs atsparumas dažniau atsirado pacientams, kurie patyrė virusologinę nesėkmę vartodami rilpiviriną, nei efavirenzą (žr. 5.1 skyrių).

Širdies ir kraujagyslių sutrikimai

Didesnės už gydomasias rilpivirino dozės (75 mg ir 300 mg kartą per parą) buvo susiję su elektrokardiogramos (EKG) QTc intervalo pailgėjimu (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius). Rilpivirinas, vartojant rekomenduojamą 25 mg dozę kartą per parą dozę, nebuvo susijęs su kliniškai reikšmingu poveikiu QTc. Eviplera kartu su vaistiniais preparatais, galinčiais sukelti dvikryptę tachikardiją (*Torsade de Pointes*), reikia vartoti atsargiai.

Vartojimas kartu su kitais vaistiniais preparatais

Eviplera negalima vartoti kartu su kitais vaistais, kurių sudėtyje yra emtricitabino, tenofoviro dizoproksilio, tenofoviro alafenamido ar kitų citidino analogų, tokių kaip lamivudinas (žr. 4.5 skyrių). Eviplera negalima vartoti kartu su rilpivirino hidrochloridu, išskyrus atvejus, kai reikia koreguoti dozę vartojant kartu su rifabutinu (žr. 4.2 ir 4.5 skyrius). Eviplera negalima vartoti kartu su adefoviro dipivoksiliu (žr. 4.5 skyrių).

Eviplera ir didanozino vartojimas kartu nerekomenduojamas (žr. 4.5 skyrių).

Inkstų pakenkimas

Eviplera nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų pakenkimas (KrKl < 50 ml/min.). Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus inkstų pakenkimas, reikia koreguoti emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio dozės intervalą, kurio negalima pasiekti vartojant sudėtinę tabletę (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius). Reikia vengti skirti Eviplera kartu su nefrotoksinais vaistais arba jeigu jie buvo neseniai vartoti (žr. 4.5 skyrių). Jeigu Eviplera yra būtina skirti kartu su nefrotoksinais vaistais preparatais, inkstų funkciją reikia stebėti kas savaitę (žr. 4.5 ir 4.8 skyrius).

Pradėjus skirti didelių dozių arba kartotinai vartojamus nesteroidinius vaistus nuo uždegimo (NVNU) pacientams, kurie buvo gydomi tenofoviro dizoproksiliu ir kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimo rizikos faktorių, nustatyti ūminio inkstų nepakankamumo atvejai. Jei Eviplera skiriamas kartu su NVNU, reikia tinkamai stebėti inkstų funkciją.

Vartojant tenofoviro dizoproksilį klinikinėje praktikoje buvo praneštas apie inkstų nepakankamumą, inkstų pakenkimą, padidėjusį kreatinino kiekį, hipofosfatemiją ir proksimalinę tubulopatiją (įskaitant Fanconi sindromą) (žr. 4.8 skyrių).

Prieš pradėdamas gydymą Eviplera, rekomenduojama visiems pacientams apskaičiuoti KrKl bei pacientams, kuriems nėra inkstų funkcijos sutrikimo rizikos faktorių, tirti inkstų funkciją (KrKl ir fosfatų kiekį serume) po dviejų – keturių gydymo savaitių, po trijų gydymo mėnesių ir paskui kas tris – šešis mėnesius. Pacientams, kuriems yra inkstų pakenkimo rizika reikalingas dažnesnis inkstų funkcijos stebėjimas.

Jeigu serumo fosfatų kiekis yra < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) ar KrKl sumažėja iki < 50 ml/min. bet kuriam pacientui, gaunančiam Eviplera, vienos savaitės laikotarpyje reikia pakartotinai iširti inkstų funkciją, įskaitant ir gliukozės koncentracijos kraujyje, kalio koncentracijos kraujyje ir gliukozės koncentracijos šlapime tyrimus (žr. 4.8 skyrių, proksimalinę tubulopatiją). Kadangi Eviplera yra sudėtinis preparatas ir atskirų jo sudedamųjų dalių dozavimo intervalo keisti negalima, jeigu patvirtintas paciento KrKl sumažėja iki < 50 ml/min. ar serumo fosfatų kiekis sumažėja iki < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l), gydymą Eviplera reikia sustabdyti. Nuspręsti dėl poreikio sustabdyti gydymą Eviplera taip pat reikia esant progresuojančiam inkstų funkcijos silpnėjimui, kai nenumatyta jokia kita priežastis. Jeigu reikia nutraukti gydymą viena iš Eviplera sudedamųjų dalių arba koreguoti dozę, galima skirti atskirus emtricitabino, rilpivirino hidroklorido ir tenofoviro dizoproksilio preparatus.

Poveikis kaulams

Abiejų III fazės tyrimų (C209 ir C215) dvigubos energijos rentgeno spindulių absorbcionometrijos (DXA) tyrimo dalies metu buvo tiriama rilpivirino poveikis viso kūno kaulų mineraliniam tankiui (KMT) ir kaulų mineralinei sudėčiai (KMS) 48 ir 96 savaitėmis, palyginti su kontroliniu, bendruoju ir foniniu režimu. DXA tyrimo dalies metu nustatyta, kad vartojant rilpiviriną ir kontrolinį preparatą nedidelis, bet statistiškai reikšmingas viso kūno KMT ir KMS sumažėjimas 48 ir 96 savaitėmis, palyginti su pradinio įvertinimo duomenimis, buvo panašus. Bendrai populiacijai arba pacientams, kuriems buvo taikomas foninis gydymo režimas, įskaitant tenofoviro dizoproksilį, viso kūno KMT ir KMS pokytis, palyginti su pradinio įvertinimo duomenimis, vartojant rilpiviriną ir kontrolinį preparatą, nesiskyrė.

Kaulų pokyčiai, pavyzdžiui, osteomaliacija, galinti pasireikšti nuolatiniu ar stipresniu kaulų skausmu ir retais atvejais prisidėti prie kaulų lūžių, gali būti susiję su tenofoviro dizoproksilio sukelta proksimaline inkstų tubulopatija (žr. 4.8 skyrių).

Atsitiktinių imčių kontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose, kurie truko iki 144 savaitių, skiriant tenofovirą dizoproksilį ŽIV arba HBV infekuotiems pacientams, stebėtas KMT sumažėjimas. Šis KMT sumažėjimas paprastai pagerėjo, nutraukus gydymą.

Atliekant kitus tyrimus (perspektyvinius ir momentinius), didžiausias KMT sumažėjimas nustatytas pacientams, kuriems buvo taikomas gydymas tenofoviro dizoproksiliu kaip dalis gydymo sustiprintu proteazių inhibitoriumi (PI). Apskritai, atsižvelgiant į su tenofoviro dizoproksiliu siejamus kaulų pokyčius ir tai, kad ilgalaikių duomenų apie tenofoviro dizoproksilio įtaką kaulų sveikatai ir lūžių rizikai nepakanka, osteoporoze sergantiems arba kaulų lūžių patyrusiems pacientams reikia apsvarstyti galimybę taikyti kitą gydymą.

Jeigu įtariami arba nustatomi kaulų pokyčiai, reikalinga atitinkamo specialisto konsultacija.

Pacientai, infekuoti ŽIV ir hepatito B ar C virusu

Lėtiniu hepatitu B ar C sergantiems pacientams, kuriems taikomas antiretrovirusinis gydymas, yra didesnė sunkių ir galimai mirtinų kepenų nepageidaujamų reakcijų rizika.

Jei pacientas yra infekuotas ir HBV, gydytojas turi vadovautis taikomo ŽIV infekcijos optimalaus gydymo nurodymais.

Jeigu tuo pat metu yra skiriamas antivirusinis hepatito B ar C gydymas, žiūrėkite šių vaistinių preparatų charakteristikų santraukas.

Eviplera saugumas ir veiksmingumas, gydant lėtinę HBV infekciją, neištirti. Farmakodinaminiais tyrimais nustatyta, kad emtricitabinas ir tenofoviras atskirai ir derinyje buvo veiklūs prieš HBV (žr. 5.1 skyrių).

Nutraukus gydymą Eviplera pacientams, kurie yra infekuoti ŽIV kartu su HBV, gali pasireikšti sunkių hepatito paūmėjimo atvejų. Mažiausiai kelis mėnesius po gydymo Eviplera nutraukimo ŽIV kartu su HBV infekuotus pacientus reikia atidžiai stebėti atliekant klinikinius ir laboratorinius tyrimus. Esant poreikiui, hepatito B gydymas gali būti atnaujinamas. Pacientams, sergantiems toli pažengusia kepenų liga ar ciroze, gydymo nutraukti nerekomenduojama, nes po gydymo pasireiškiantis hepatito paūmėjimas gali sukelti kepenų nepakankamumą.

Kepenų ligos

Eviplera saugumas ir veiksmingumas pacientams, kuriems yra sunkių esminių kepenų sutrikimų, neištirti. Emtricitabino farmakokinetika pacientams, kurių kepenys pakenktos, neištirta. Emtricitabinas kepenų fermentų metabolizuojamas nereikšmingai, todėl kepenų pakenkimo įtaka turėtų būti nedidelė. Pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo kepenų pakenkimas (A arba B klasės CPT), rilpivirino hidrochlorido dozės koreguoti nereikia. Rilpivirino hidrochlorido vartojimas esant sunkiam kepenų pakenkimui (C klasės CPT) tirtas nebuvo. Pacientams, kuriems yra kepenų pakenkimas, tenofoviro farmakokinetika buvo tirta ir nustatyta, kad dozės koreguoti tokiems pacientams nereikia.

Mažai tikėtina, kad pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo kepenų pakenkimas, reikėtų koreguoti Eviplera dozę (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius). Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų pakenkimas (B klasės CPT), Eviplera reikia vartoti atsargiai, o pacientams, kuriems yra sunkus kepenų pakenkimas (C klasės CPT), Eviplera vartoti nerekomenduojama.

Pacientams, kuriems jau yra kepenų funkcijos sutrikimų, tarp jų ir lėtinis aktyvus hepatitas, skiriant kombinuotą antiretrovirusinį gydymą (KARG), dažniau pasitaiko kepenų funkcijos sutrikimų, todėl reikia atitinkamai sekti jų būklę. Jeigu kepenų liga tokiems pacientams blogėja, reikia pagalvoti dėl laikino ar visiško gydymo nutraukimo.

Sunkios odos reakcijos

Remiantis po Eviplera pateikimo į rinką gautais duomenimis, nustatytos sunkios odos reakcijos su sisteminiiais simptomais, įskaitant (bet jais neapsiribojant) išbėrimą, kurį lydi karščiavimas, pūslės, konjunktyvitas, angioedema, padidėję kepenų funkcijos tyrimų rodikliai ir (arba) eozinofilija.

Nutraukus Eviplera vartojimą, šie simptomai praėjo. Pastebėjus sunkių odos ir (arba) gleivinės reakcijų, reikia nedelsiant nutraukti Eviplera vartojimą ir pradėti tinkamą gydymą.

Kūno masė ir metabolizmo rodmenys

Gydymo antiretrovirusiniais preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su ligos kontroliavimu ir gyvenimo būdu. Buvo gauta įrodymų, kad kai kuriais atvejais lipidų pokyčiai yra su gydymu susijęs poveikis, bet kad kūno masės pokyčiai būtų susiję su tam tikru gydymu, tvirtų įrodymų nėra. Į nustatytas ŽIV gydymo gaires yra įtraukta nuoroda matuoti lipidų ir gliukozės koncentracijas kraujyje. Lipidų sutrikimus reikia gydyti, atsižvelgiant į klinikinę situaciją.

Mitochondrijų funkcijos sutrikimas dėl preparato poveikio prieš gimimą

Nukleozidų / nukleotidų analogai gali įvairiu laipsniu paveikti mitochondrijų funkciją, šis poveikis ryškiausias būna vartojant stavudino, didanozino ir zidovudino. Kai kuriems ŽIV neužkrėstiems kūdikiams, paveiktiems nukleozidų analogais prieš gimimą ir / ar po jo, pasireiškė mitochondrijų disfunkcija; šie atvejai daugiausia buvo susiję su gydymo režimu, kurių sudėtyje yra zidovudino, taikymu. Svarbiausios nepageidaujamos reakcijos, apie kurias gauta pranešimų, buvo hematologiniai (anemija, neutropenija) ir metabolizmo (hiperlaktatemija, hiperlipazemija) sutrikimai. Šie reiškiniai dažnai būdavo laikini. Retai gauta pranešimų apie vėlyvuosius neurologinius sutrikimus: padidėjusį raumenų tonusą, traukulius, elgesio sutrikimus. Kol kas nėra žinoma, ar tokie neurologiniai sutrikimai yra laikini, ar išlieka visam laikui. Į šiuos duomenis reikia atsižvelgti, tiriant kiekvieną vaiką, kuris iki gimimo buvo paveiktas nukleozidų / nukleotidų analogais ir kuriam nustatoma sunkių nežinomos etiologijos klinikinių reiškinų, ypač neurologinių sutrikimų. Dėl šių duomenų šalyje galiojančių nacionalinių rekomendacijų skirti antiretrovirusinių preparatų nėščioms moterims, kad būtų išvengta vaisiaus užkrėtimo ŽIV, keisti nereikia.

Imuninės reaktyvacijos sindromas

ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems yra didelis imuninės sistemos deficitas, pradėjus KARG, gali išsivystyti uždegiminė reakcija į besimptomius arba likusius sąlyginai patogeniškus ligų sukėlėjus ir sukelti sunkias klininkines būkles ar simptomų pablogėjimą. Paprastai tokios reakcijos stebėtos pirmosiomis KARG savaitėmis ar mėnesiais. Tai gali būti citomegalovirusinis retinitas, generalizuotos ir / arba židininės mikobakterinės infekcijos ir *Pneumocystis jirovecii* pneumonija. Reikia įvertinti bet kokius uždegimo simptomus ir, kai būtina, pradėti gydyti.

Buvo pranešta, kad autoimuniniai sutrikimai (pvz., Greivso liga ir autoimuninis hepatitas) pasireiškia ir imuninės reaktyvacijos metu, tačiau praneštas jų pradžios laikas yra labiau kintamas ir šie reiškiniai galimi per daug mėnesių nuo gydymo pradžios.

Kaulų nekrozė

Nepaisant to, kad kaulų nekrozės etiologijoje dalyvauja daug veiksnių (įskaitant kortikosteroidų, alkoholio vartojimą, sunkią imunosupresiją, padidėjusį kūno masės indeksą), ypač daug jos atvejų aprašyta pacientams, sergantiems toli pažengusia ŽIV liga, ir (arba) ilgai gydomiems KARG. Pacientams turi būti informuoti, jog reikia kreiptis į gydytoją, jeigu jiems pasireiškia sąnarių gėla ir skausmas, sąnarių sustingimas ar judesių apsunkinimas.

Senyvi pacientai

Eviplera poveikis vyresniems nei 65 metų amžiaus pacientams netirtas. Senyviems pacientams dažniau gali būti susilpnėjusi inkstų funkcija, todėl Eviplera juos reikia gydyti atsargiai (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Nėštumas

Nėštumo metu, vartojant 25 mg rilpivirino kartą per parą, pastebėta, kad rilpivirino ekspozicija yra mažesnė. Atliekant III fazės tyrimus (C209 ir C215), mažesnė rilpivirino ekspozicija, panaši į stebėtają nėštumo metu, buvo susieta su padidėjusia virusologinės nesėkmės rizika, todėl būtina atidžiai stebėti viruso kopijų kiekį (žr. 4.6, 5.1 ir 5.2 skyrius). Be to, galima apsvarstyti perėjimą prie kitokio gydymo antiretrovirusiniais vaistiniaisiais preparatais režimo.

Pagalbinės medžiagos

Eviplera sudėtyje yra laktozės monohidrato. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Eviplera sudėtyje yra dažiklio saulėlydžio geltonojo FCF (E110), kuris gali sukelti alerginių reakcijų.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniaisiais preparatais ir kitokia sąveika

Eviplera sudėtyje yra emtricitabino, rilpivirino hidrochlorido ir tenofoviro dizoproksilio, todėl visos vaistų tarpusavio sąveikos, nustatytos kiekvienai iš šių veikliųjų medžiagų individualiai, gali pasireikšti ir vartojant Eviplera. Sąveikos tyrimai su šiomis veikliosiomis medžiagomis atlikti tik suaugusiesiems.

Rilpiviriną daugiausiai metabolizuoja CYP3A. Vaistiniai preparatai, kurie didina arba slopina CYP3A aktyvumą, gali turėti įtakos rilpivirino klirensui (žr. 5.2 skyrių).

Kartu vartoti negalima

Nustatyta, kad vartojant Eviplera kartu su CYP3A aktyvumą didinančiais vaistiniaisiais preparatais, sumažėja rilpivirino koncentracija plazmoje, todėl gali būti prarastas gydymasis Eviplera poveikis (žr. 4.3 skyrių).

Nustatyta, kad vartojant Eviplera kartu su protonų siurblio inhibitoriais, sumažėja rilpivirino koncentracija plazmoje (dėl skrandžio pH padidėjimo), todėl gali būti prarastas gydymasis Eviplera poveikis (žr. 4.3 skyrių).

Kartu vartoti nerekomenduojama

Eviplera negalima vartoti kartu su kitais vaistiniaisiais preparatais, kurių sudėtyje yra emtricitabino, tenofoviro dizoproksilio arba tenofoviro alafenamido. Eviplera negalima vartoti kartu su rilpivirino hidrochloridu, išskyrus atvejus, kai reikia koreguoti dozę vartojant kartu su rifabutinu (žr. 4.2 skyrių).

Dėl panašumų su emtricitabinu Eviplera negalima skirti kartu su kitais citidino analogais, tokiais kaip lamivudinas (žr. 4.4 skyrių). Eviplera negalima vartoti kartu su adefoviro dipivoksiliu.

Didanozinas

Eviplera ir didanozino vartojimas kartu nerekomenduojamas (žr. 4.4 skyrių ir 1 lentelę).

Vaistiniai preparatai, šalinami per inkstus

Kadangi emtricitabinas ir tenofovirus pirmiausiai šalinami per inkstus, Eviplera vartojimas kartu su inkstų funkciją slopinančiais ir dėl aktyvios kanalėlių sekrecijos konkuruojančiais vaistais (pvz., cidofoviru) gali padidinti emtricitabino, tenofoviro ir (arba) kartu vartojamų vaistinių preparatų koncentraciją serume.

Reikia vengti skirti Eviplera kartu su nefrotoksinais vaistais arba jeigu jie buvo neseniai vartoti. Dalis pavyzdžių apima (bet jais neapsiriboja) aminoglikozidus, amfotericiną B, foskarnetą, ganciklovirą, pentamidiną, vankomiciną, cidofovirą ar interleukiną-2 (dar vadinamą aldesleukinu).

Kiti NNATI

Eviplera nerekomenduojama skirti su kitais NNATI.

Vartojimas kartu, kai reikalingas atsargumas

Cytochromo P450 fermentų inhibitoriai

Nustatyta, kad vartojant Eviplera kartu su vaistiniais preparatais, slopinančiais CYP3A fermentų aktyvumą, padidėja rilpivirino koncentracija plazmoje.

Vaistiniai preparatai, paliginantys QT

Eviplera kartu su vaistiniu preparatu, galinčiu sukelti dvikryptę tachikardiją (*Torsade de Pointes*), reikia vartoti atsargiai. Duomenų apie galimą farmakokinetinę sąveiką tarp rilpivirino ir vaistinių preparatų, kurie ilgina elektrokardiogramos QTc intervalą, nėra daug. Tyrime su sveikais tiriamaisiais nustatyta, kad didesnės už gydomasias rilpivirino dozės (75 mg kartą per parą ir 300 mg kartą per parą) pailgina EKG QTc intervalą (žr. 5.1 skyrių).

P glikoproteino substratai

Rilpivirinas *in vitro* slopina P glikoproteiną (P-gp) (IC₅₀ yra 9,2 μM). Klinikinio tyrimo metu rilpivirinas reikšmingo poveikio digoksino farmakokinetikai neturėjo. Tačiau negalima visiškai atmesti galimybės, kad rilpivirinas gali didinti kitų P-gp pernešamų vaistinių preparatų, kurie yra jautresni P-gp žarnyne slopinimui (pvz., dabigatrano eteksilato), ekspoziciją.

Rilpivirinas yra pernešiklio MATE 2K inhibitorius *in vitro*, kurio IC₅₀ yra < 2,7 nM. Šių duomenų klinikinė reikšmė šiuo metu nežinoma.

Kita sąveika

Sąveikos tarp Eviplera ar atskiros (-ų) jo sudedamosios (-ųjų) dalies (-ių) ir kartu vartojamų vaistinių preparatų yra žemiau pateiktoje 1 lentelėje. Joje naudojamos santrumpos: padidėjimas – „↑“, sumažėjimas – „↓“ ir jokio pokyčio – „↔“).

1 lentelė. Eviplera ar atskiros (-ų) jo sudedamosios (-ųjų) dalies (-ių) sąveikos su kitais vaistiniais preparatais

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų kiekiui. AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Eviplera
ANTIINFEKGINIAI		
Antiretrovirusiniai		
Nukleozidų arba nukleotidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai (NATI/N[t]ATI)		
Didanozinas / emtricitabinas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	Nerekomenduojama kartu vartoti
Didanozinas (400 mg kartą per parą) / rilpivirinas ¹	<p>Didanozinas: AUC: ↑ 12 % C_{min}: NT C_{max}: ↔</p> <p>Rilpivirinas: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p>	<p>Eviplera ir didanozino (žr. 4.4 skyrių).</p> <p>Padidėjusi sisteminė didanozino ekspozicija gali padidinti su didanozino vartojimu susijusių nepageidaujamų reakcijų riziką. Retai buvo pranešimų apie pankreatito ir laktacidozės atvejus, iš kurių keli buvo mirtini.</p>
Didanozinas / tenofoviro dizoproksilis	Kartu vartojant tenofoviro dizoproksilio ir didanozino, 40–60 % padidėja sisteminė didanozino ekspozicija.	<p>Kartu vartojant tenofoviro dizoproksilį ir 400 mg didanozino dozę kasdien, buvo stebimas reikšmingas CD4+ ląstelių kiekio sumažėjimas, galimai dėl intraląstelinės sąveikos, dėl ko didėja fosforilinto (t. y. aktyvaus) didanozino kiekis. Skiriant iki 250 mg sumažintą didanozino dozę kartu su tenofoviro dizoproksiliu, buvo dažnai stebimas virusologinis neefektyvumas keliuose išbandytuose ŽIV-1 infekcijos gydymo deriniuose.</p>

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų kiekiui. AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Eviplera
Proteazių inhibitoriai (PI) – sustiprinti (kartu vartojant mažas ritonaviro dozes)		
Atazanaviras / ritonaviras / emtricitabinas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	Eviplera vartojant kartu su ritonaviru sustiprintais PI, padidėja rilpivirino koncentracija plazmoje (CYP3A fermentų slopinimas). Dozės koreguoti nereikia.
Atazanaviras / ritonaviras / rilpivirinas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	
Atazanaviras (300 mg kartą per parą) / ritonaviras (100 mg kartą per parą) / tenofoviro dizoproksilis (245 mg kartą per parą)	Atazanaviras: AUC: ↓ 25 % C _{max} : ↓ 28 % C _{min} : ↓ 26 % Tenofoviras: AUC: ↑ 37 % C _{max} : ↑ 34 % C _{min} : ↑ 29 %	
Darunaviras / ritonaviras / emtricitabinas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	
Darunaviras (800 mg kartą per parą) / ritonaviras (100 mg kartą per parą) / rilpivirinas ¹	Darunaviras: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 11 % C _{max} : ↔ Rilpivirinas: AUC: ↑ 130 % C _{min} : ↑ 178 % C _{max} : ↑ 79 %	
Darunaviras (300 mg kartą per parą) / ritonaviras (100 mg kartą per parą) / tenofoviro dizoproksilis (245 mg kartą per parą)	Darunaviras: AUC: ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviras: AUC: ↑ 22 % C _{min} : ↑ 37 %	
Lopinaviras / ritonaviras / emtricitabinas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	
Lopinaviras (400 mg du kartus per parą) / ritonaviras (100 mg du kartus per parą) / rilpivirinas ¹ (minkšta kapsulė)	Lopinaviras: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 11 % C _{max} : ↔ Rilpivirinas: AUC: ↑ 52 % C _{min} : ↑ 74 % C _{max} : ↑ 29 %	
Lopinaviras (400 mg du kartus per parą) / ritonaviras (100 mg du kartus per parą) / tenofoviro dizoproksilis (250 mg kartą per parą)	Lopinaviras / ritonaviras: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviras: AUC: ↑ 32 % C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51 %	

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų kiekiui. AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Eviplera
CCR5 antagonistai		
Maravirokas / emtricitabinas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	Kliniškai reikšmingos vaistų tarpusavio sąveikos nesitikima. Dozės koreguoti nereikia.
Maravirokas / rilpivirinas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	
Maravirokas (300 mg du kartus per parą) / tenofoviro dizoproksilis (245 mg kartą per parą)	AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofoviro koncentracija nebuvo matuota; poveikio nesitikima	
Integrazės gijos pernešimo inhibitoriai		
Raltegraviras / emtricitabinas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	Kliniškai reikšmingos vaistų tarpusavio sąveikos nesitikima. Dozės koreguoti nereikia.
Raltegraviras / rilpivirinas	Raltegraviras: AUC: ↑ 9 % C _{min} : ↑ 27 % C _{max} : ↑ 10 % Rilpivirinas: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
Raltegraviras (400 mg du kartus per parą) / tenofoviro dizoproksilis	Raltegraviras: AUC: ↑ 49 % C _{12h} : ↑ 3 % C _{max} : ↑ 64 % (sąveikos mechanizmas nežinomas) Tenofoviras: AUC: ↓ 10 % C _{12h} : ↓ 13 % C _{max} : ↓ 23 %	
Kiti antivirusiniai preparatai		
Ledipasviras / sofosbuviras (90 mg/400 mg kartą per parą) / emtricitabinas / rilpivirinas / tenofoviro dizoproksilis (200 mg/25 mg/245 mg kartą per parą)	Ledipasviras: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Sofosbuviras: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ⁴ : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabinas: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Rilpivirinas: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviras: AUC: ↑ 40 % C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 91 %	Dozės koreguoti nerekomenduojama. Padidėjus tenofoviro ekspozicijai gali sustiprėti su tenofoviro dizoproksiliu susijusios nepageidaujamos reakcijos, įskaitant inkstų sutrikimus. Reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją (žr. 4.4 skyrių).

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų kiekiui. AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Eviplera
Sofosbuviras / velpatasviras (400 mg/100 mg kartą per parą) / emtricitabinas / rilpivirinas / tenofoviro dizoproksilis (200 mg/25 mg/245 mg kartą per parą)	<p>Sofosbuviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007⁴: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabinas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivirinas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviras: AUC: ↑ 40 % C_{max}: ↑ 44 % C_{min}: ↑ 84 %</p>	Dozės koreguoti nerekomenduojama. Padidėjus tenofoviro ekspozicijai gali sustiprėti su tenofoviro dizoproksiliu susijusios nepageidaujamos reakcijos, įskaitant inkstų sutrikimus. Reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją (žr. 4.4 skyrių).

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų kiekiui. AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Eviplera
Sofosbuviras / velpatasviras / voksilapreviras (400 mg/100 mg / 100 mg + 100 mg kartą per parą) ^{5/} / rilpivirinas / emtricitabinas (25 mg/200 mg kartą per parą) ⁶	<p>Sąveikos tyrimų su Eviplera neatlikta.</p> <p><i>Numatoma:</i></p> <p>Sofosbuviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007⁴: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Voksilapreviras AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivirinas: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Emtricitabinas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviras: AUC: ↑ C_{max}: ↑ C_{min}: ↑</p>	Dozės koreguoti nerekomenduojama. Padidėjus tenofoviro ekspozicijai, gali sustiprėti su tenofoviro dizoproksiliu susijusios nepageidaujamos reakcijos, įskaitant inkstų sutrikimus. Reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją (žr. 4.4 skyrių).

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų kiekiui. AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Eviplera
Sofosbuviras / emtricitabinas Sofosbuviras (400 mg kartą per parą) / rilpivirinas (25 mg kartą per parą)	Sąveikos tyrimų neatlikta. Sofosbuviras: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 21 % GS-331007 ⁴ : AUC: ↔ C _{max} : ↔ Rilpivirinas: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Dozės koreguoti nereikia.
Sofosbuviras / tenofoviro dizoproksilis	Sąveikos tyrimų neatlikta.	
Ribavirinas / tenofoviro dizoproksilis	Ribavirinas: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : NT	Dozės koreguoti nereikia.
Antivirusiniai preparatai nuo Herpes viruso		
Famcikloviras / emtricitabinas	Famcikloviras: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : NT Emtricitabinas: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : NT	Dozės koreguoti nereikia.
Priešgrybeliniai preparatai		
Ketokonazolas / emtricitabinas Ketokonazolas (400 mg kartą per parą) / rilpivirinas ¹ Flukonazolas ² Itrakonazolas ² Pozakonazolas ² Vorikonazolas ²	Sąveikos tyrimų neatlikta. Ketokonazolas: AUC: ↓ 24 % C _{min} : ↓ 66 % C _{max} : ↔ Rilpivirinas: AUC: ↑ 49 % C _{min} : ↑ 76 % C _{max} : ↑ 30 %	Eviplera vartojant kartu su azolo priešgrybeliniais preparatais, gali padidėti rilpivirino koncentracija plazmoje (CYP3A fermentų slopinimas). Vartojant 25 mg rilpivirino dozę, dozės koreguoti nereikia.
Ketokonazolas / tenofoviro dizoproksilis	Sąveikos tyrimų neatlikta.	

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų kiekiui. AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Eviplera
Antimikobakteriniai preparatai		
<p>Rifabutinas / emtricitabinas</p> <p>Rifabutinas (300 mg kartą per parą) / rilpivirinas³</p> <p>Rifabutinas (300 mg kartą per parą) / rilpivirinas (25 mg kartą per parą)</p> <p>Rifabutinas (300 mg kartą per parą) / rilpivirinas (50 mg kartą per parą)</p>	<p>Sąveikos tyrimų neatlikta.</p> <p>Rifabutinas: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>25 O-dezacetilo rifabutinas: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Rilpivirinas: AUC: ↓ 42 % C_{min}: ↓ 48 % C_{max}: ↓ 31 %</p> <p>Rilpivirinas: AUC: ↑ 16 %* C_{min}: ↔* C_{max}: ↑ 43 %* *palyginus su 25 mg kartą per parą vartojamu vien tik rilpivirinu</p>	<p>Tikėtina, kad vartojant kartu labai sumažės rilpivirino koncentracija plazmoje (CYP3A fermentų indukcija). Kai Eviplera vartojamas kartu su rifabutinu, rekomenduojama kartą per parą papildomai vartoti 25 mg rilpivirino tabletes kartu su Eviplera tuo laikotarpiu, kai kartu vartojamas rifabutinas.</p>
<p>Rifabutinas / tenofoviro dizoproksilis</p>	<p>Sąveikos tyrimų neatlikta.</p>	
<p>Rifampicinas / emtricitabinas</p> <p>Rifampicinas (600 mg kartą per parą) / rilpivirinas¹</p>	<p>Sąveikos tyrimų neatlikta.</p> <p>Rifampicinas: AUC: ↔ C_{min}: NT C_{max}: ↔</p> <p>25 dezacetilo rifampicinas: AUC: ↓ 9 % C_{min}: NT C_{max}: ↔</p> <p>Rilpivirinas: AUC: ↓ 80 % C_{min}: ↓ 89 % C_{max}: ↓ 69 %</p>	<p>Eviplera kartu su rifampicinu vartoti negalima, nes tikėtina, kad labai sumažės rilpivirino koncentracija plazmoje (CYP3A fermentų indukcija). Dėl to gali būti prarastas gydomasis Eviplera poveikis (žr. 4.3 skyrių).</p>
<p>Rifampicinas (600 mg kartą per parą) / tenofoviro dizoproksilis (245 mg kartą per parą)</p>	<p>Rifampicinas: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Tenofovirus: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p>	
<p>Rifapentinas²</p>	<p>Sąveikos tyrimų neatlikta su jokia Eviplera sudedamąja dalimi.</p>	<p>Eviplera kartu su rifapentinu vartoti negalima, nes tikėtina, kad labai sumažės rilpivirino koncentracija plazmoje (CYP3A fermentų indukcija). Dėl to gali būti prarastas gydomasis Eviplera poveikis (žr. 4.3 skyrių).</p>

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų kiekiui. AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Eviplera
Makrolidų grupės antibiotikai		
Klaritromicinas Eritromicinas	Sąveikos tyrimų neatlikta su jokia Eviplera sudedamąja dalimi.	Eviplera vartojant kartu su šiais makrolidų grupės antibiotikais, gali padidėti rilpivirino koncentracija plazmoje (CYP3A fermentų slopinimas). Jeigu įmanoma, reikia apvarstyti galimybę gydyti kitais preparatais, pvz., azitromicinu.
VAISTINIAI PREPARATAI NUO TRAUKULIŲ		
Karbamazepinas Okskarbazepinas Fenobarbitalis Fenitoinas	Sąveikos tyrimų neatlikta su jokia Eviplera sudedamąja dalimi.	Eviplera kartu su šiais vaistiniais preparatais nuo traukulių vartoti negalima, nes gali labai sumažėti rilpivirino koncentracija plazmoje (CYP3A fermentų indukcija). Dėl to gali būti prarastas gydomas Eviplera poveikis (žr. 4.3 skyrių).
GLIUKOKORTIKOIDAI		
Deksametazonas (veikiantis sistemškai), išskyrus vienkartinės dozės vartojimą.	Sąveikos tyrimų neatlikta su jokia Eviplera sudedamąja dalimi.	Eviplera kartu su sistemškai veikiančiu deksametazonu (išskyrus vienkartinės dozės vartojimą) vartoti negalima, nes priklausomai nuo dozės gali labai sumažėti rilpivirino koncentracija plazmoje (CYP3A fermentų indukcija). Dėl to gali būti prarastas gydomas Eviplera poveikis (žr. 4.3 skyrių). Reikia apvarstyti galimybę gydyti kitais preparatais, ypač ilgalaikio gydymo atveju.
PROTONŲ SIURBLIO INHIBITORIAI		
Omeprazolas / emtricitabinas Omeprazolas (20 mg kartą per parą) / rilpivirinas ¹ Lansoprazolas ² Rabeprazolas ² Pantoprazolas ² Ezomeprazolas ²	Sąveikos tyrimų neatlikta. Omeprazolas: AUC: ↓ 14 % C _{min} : NT C _{max} : ↓ 14 % Rilpivirinas: AUC: ↓ 40 % C _{min} : ↓ 33 % C _{max} : ↓ 40 %	Eviplera kartu su protonų siurblio inhibitoriais vartoti negalima, nes tikėtina, kad labai sumažės rilpivirino koncentracija plazmoje (sumažėjusi absorbcija, padidėjęs skrandžio pH). Dėl to gali būti prarastas gydomas Eviplera poveikis (žr. 4.3 skyrių).
Omeprazolas / tenofoviro dizoproksilis	Sąveikos tyrimų neatlikta.	

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų kiekiui. AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Eviplera
H₂ RECEPTORIŲ ANTAGONISTAI		
Famotidinas / emtricitabinas Famotidinas (40 mg vienkartinė dozė, vartojama likus 12 valandų iki rilpivirino vartojimo) / rilpivirinas ¹ Cimetidinas ² Nizatidinas ² Ranitidinas ²	Sąveikos tyrimų neatlikta. Rilpivirinas: AUC: ↓ 9 % C _{min} : NT C _{max} : ↔	Eviplera ir H ₂ receptorių antagonistų derinį reikia vartoti ypač atsargiai, nes gali labai sumažėti rilpivirino koncentracija plazmoje (sumažėjusi absorbcija, padidėjęs skrandžio pH). Reikia vartoti tik tokius H ₂ receptorių antagonistus, kurių dozes galima vartoti kartą per parą. Reikia laikytis griežto dozavimo režimo ir vartoti H ₂ receptorių antagonistus likus ne mažiau kaip 12 valandų iki Eviplera vartojimo arba praėjus ne mažiau kaip 4 valandoms po Eviplera vartojimo.
Famotidinas (40 mg vienkartinė dozė, vartojama likus 2 valandoms iki rilpivirino vartojimo) / rilpivirinas ¹	Rilpivirinas: AUC: ↓ 76 % C _{min} : NT C _{max} : ↓ 85 %	
Famotidinas (40 mg vienkartinė dozė, vartojama praėjus 4 valandoms po rilpivirino vartojimo) / rilpivirinas ¹	Rilpivirinas: AUC: ↑ 13 % C _{min} : NT C _{max} : ↑ 21 %	
Famotidinas / tenofoviro dizoproksilis	Sąveikos tyrimų neatlikta.	
ANTACIDINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
Antacidiniai vaistiniai preparatai (pvz., aliuminio arba magnio hidroksidas, kalcio karbonatas)	Sąveikos tyrimų su jokia Eviplera sudedamąja dalimi neatlikta.	Eviplera ir antacidų derinį reikia vartoti atsargiai, nes gali labai sumažėti rilpivirino koncentracija plazmoje (sumažėjusi absorbcija, padidėjęs skrandžio pH). Antacidus reikia vartoti tik likus ne mažiau kaip 2 valandoms iki Eviplera vartojimo arba praėjus ne mažiau kaip 4 valandoms po Eviplera vartojimo.
NARKOTINIAI ANALGETIKAI		
Metadonas / emtricitabinas Metadonas (60–100 mg kartą per parą, individualiai parinkta dozė) / rilpivirinas	Sąveikos tyrimų neatlikta. R(-) metadonas: AUC: ↓ 16 % C _{min} : ↓ 22 % C _{max} : ↓ 14 % Rilpivirinas: AUC: ↔* C _{min} : ↔* C _{max} : ↔* *remiantis anksčiau stebėtų kontrolinių grupių duomenimis	Pradedant kartu vartoti metadoną su Eviplera, dozės koreguoti nereikia. Tačiau rekomenduojamas kliniškinis stebėjimas, nes kai kuriems pacientams gali reikėti koreguoti palaikomąjį gydymą metadonu.
Metadonas / tenofoviro dizoproksilis	Metadonas: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Tenofovirus: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų kiekiui. AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Eviplera
ANALGETIKAI		
Paracetamolis / emtricitabinas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	Dozės koreguoti nereikia.
Paracetamolis (500 mg vienkartinė dozė) / rilpivirinas ¹	Paracetamolis: AUC: ↔ C _{min} : NT C _{max} : ↔ Rilpivirinas: AUC: ↔ C _{min} : ↑ 26 % C _{max} : ↔	
Paracetamolis / tenofoviro dizoproksilis	Sąveikos tyrimų neatlikta.	
GERIAMIEJI KONTRACEPTIKAI		
Etinilestradiolis / noretindronas / emtricitabinas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	Dozės koreguoti nereikia.
Etinilestradiolis (0,035 mg kartą per parą) / rilpivirinas	Etinilestradiolis: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↑ 17 %	
Noretindronas (1 mg kartą per parą) / rilpivirinas	Noretindronas: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Rilpivirinas: AUC: ↔* C _{min} : ↔* C _{max} : ↔* *remiantis anksčiau stebėtų kontrolinių grupių duomenimis	
Etinilestradiolis / noretindronas / tenofoviro dizoproksilis	Etinilestradiolis: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofoviras: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Norgestimatas / etinilestradiolis / tenofoviro dizoproksilis	Norgestimatas: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : NT Etinilestradiolis: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Dozės koreguoti nereikia.
ANTIARITMINIAI PREPARATAI		
Digoksinas / emtricitabinas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	Dozės koreguoti nereikia.
Digoksinas / rilpivirinas	Digoksinas: AUC: ↔ C _{min} : NT C _{max} : ↔	
Digoksinas / tenofoviro dizoproksilis	Sąveikos tyrimų neatlikta.	

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų kiekiui. AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Eviplera
ANTIKOAGULIANTAI		
Dabigatrano eteksilatas	Sąveikos tyrimų su jokia Eviplera sudedamąja dalimi neatlikta.	Negalima atmesti dabigatrano koncentracijos plazmoje padidėjimo rizikos (P-gp žarnyne slopinimas). Eviplera ir dabigatrano eteksilato derinį reikia vartoti atsargiai.
IMUNOSUPRESANTAI		
Takrolimuzas / tenofoviro dizoproksilis / emtricitabinas	Takrolimuzas: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : NT Emtricitabinas: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : NT Tenofovirus: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : NT	Dozės koreguoti nereikia.
PREPARATAI NUO DIABETO		
Metforminas / emtricitabinas Metforminas (850 mg vienkartinė dozė) / rilpivirinas	Sąveikos tyrimų neatlikta. Metforminas: AUC: ↔ C _{min} : NT C _{max} : ↔	Dozės koreguoti nereikia.
Metforminas / tenofoviro dizoproksilis	Sąveikos tyrimų neatlikta.	
VAISTAŽOLIŲ PREPARATAI		
Jonažolių (<i>Hypericum perforatum</i>) preparatai	Sąveikos tyrimų su jokia Eviplera sudedamąja dalimi neatlikta.	Eviplera kartu su preparatais, kurių sudėtyje yra jonažolių, vartoti negalima, nes gali labai sumažėti rilpivirino koncentracija plazmoje. Dėl to gali būti prarastas gydomasis Eviplera poveikis (žr. 4.3 skyrių).
HMG CO-A REDUKTAZĖS INHIBITORIAI		
Atorvastatinas / emtricitabinas Atorvastatinas (40 mg kartą per parą) / rilpivirinas ¹	Sąveikos tyrimų neatlikta. Atorvastatinas: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 15 % C _{max} : ↑ 35 % Rilpivirinas: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↓ 9 %	Dozės koreguoti nereikia.
Atorvastatinas / tenofoviro dizoproksilis	Sąveikos tyrimų neatlikta.	

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų kiekiui. AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Eviplera
5 TIPO FOSFODIESTERAZĖS (PDE-5) INHIBITORIAI		
Sildenafilis / emtricitabinas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	Dozės koreguoti nereikia.
Sildenafilis (50 mg vienkartinė dozė) / rilpivirinas ¹	Sildenafilis: AUC: ↔ C _{min} : NT C _{max} : ↔ Rilpivirinas: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
Vardenafilis ² Tadalafilis ²	Sąveikos tyrimų neatlikta.	
Sildenafilis / tenofoviro dizoproksilis	Sąveikos tyrimų neatlikta.	

NT = netaikoma

- Šis sąveikos tyrimas buvo atliktas vartojant didesnę už rekomenduojamą rilpivirino hidrochlorido dozę, vertinant maksimalų poveikį kartu vartojamam vaistiniam preparatui. Dozavimo rekomendacija taikoma rekomenduojamai 25 mg kartą per parą rilpivirino dozei.
- Tai yra vienos klasės vaistiniai preparatai, kurių panašią sąveiką galima numatyti.
- Šis sąveikos tyrimas buvo atliktas vartojant didesnę už rekomenduojamą rilpivirino hidrochlorido dozę, vertinant maksimalų poveikį kartu vartojamam vaistiniam preparatui.
- Pagrindinis kraujotakos sistemoje esantis sofosbuviro metabolitas.
- Tyrimas atliktas papildomai skiriant 100 mg voksilapreviro, kad būtų pasiekta hepatito C virusu (HCV) infekuotiems pacientams numatoma voksilapreviro ekspozicija.
- Tyrimas atliktas skiriant emtricitabino / rilpivirino / tenofoviro alafenamido fiksuotos dozės derinio tabletes.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys / vyrų ir moterų kontracepcija

Vartojant Eviplera, kartu reikia naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą.

Nėštumas

Pakankamų ir gerai kontroliuojamų Eviplera arba jo sudedamųjų dalių vartojimo nėštumo metu tyrimų neatlikta. Vidutinis kiekis nėščių moterų tyrimų duomenų (apie 300–1 000 nėštumų baigčių) nerodo rilpivirino poveikio apsigimimams ar toksinio poveikio vaisiui (ar) naujagimiui (žr. 4.4, 5.1 ir 5.2 skyrius). Pastebėta, kad nėštumo metu rilpivirino ekspozicija yra mažesnė; todėl būtina atidžiai stebėti viruso kopijų kiekį. Daug duomenų apie nėščias moteris (duomenys daugiau nei apie 1 000 nėštumų baigčių) nerodo su emtricitabinu ir tenofoviro dizoproksiliu susijusio poveikio apsigimimams ar toksinio poveikio vaisiui (ar) naujagimiui.

Eviplera veikliųjų medžiagų tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio reprodukcijai neparodė (žr. 5.3 skyrių).

Jei būtina, galima apsvarstyti Eviplera vartojimą nėštumo metu.

Žindymas

Emtricitabinas ir tenofoviro dizoproksilis išsiskiria į gydomų moterų pieną. Nežinoma, ar rilpivirinas išsiskiria į motinos pieną. Rilpivirinas išsiskiria į žiurkių pieną.

Nėra pakankamai duomenų apie Eviplera poveikį naujagimiams / kūdikiams.

Dėl galimos rizikos, kad žindomiems kūdikiams gali kilti nepageidaujamų reakcijų, moterims reikia nurodyti nežindyti, jeigu jos vartoja Eviplera.

Siekiant išvengti ŽIV perdavimo kūdikiui, ŽIV infekuotoms moterims rekomenduojama nežindyti savo kūdikių.

Vaisingumas

Nėra duomenų apie Eviplera poveikį žmonių vaisingumui. Tyrimai su gyvūnais emtricitabino, rilpivirino hidrochlorido arba tenofoviro dizoproksilio kenksmingo poveikio vaisingumui neparodė.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Eviplera gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Tačiau pacientus reikia informuoti, kad gydant Eviplera sudėtyje esančiomis medžiagomis, pasireiškė nuovargis, galvos svaigimas ir mieguistumas (žr. 4.8 skyrių). Į tai reikia atsižvelgti vertinant paciento gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo profilio santrauka

Emtricitabino, rilpivirino ir tenofoviro dizoproksilio derinys buvo tirtas, kaip sudėtinis vaistinis preparatas, anksčiau negydytiems pacientams (III fazės C209 ir C215 tyrimai). Eviplera vienos tabletės gydymo režimas (angl. *single-tablet regimen*, STR) buvo tirtas pacientams, kuriems buvo virusologinis slopinimas ir kuriems buvo pakeistas gydymo režimas, į kurį įėjo ritonaviru sustiprintas PI (III fazės tyrimas GS-US-264-0106) ar efavirenas / emtricitabinas / tenofoviras dizoproksilis (IIb fazės tyrimas GS-US-264-0111). Manoma, kad anksčiau negydytiems pacientams dažniausiai pasitaikančios nepageidaujamos reakcijos, kurių ryšys su rilpivirino hidrochloridu ir emtricitabinu / tenofoviro dizoproksiliu galimas arba tikėtinas, buvo pykinimas (9 %), galvos svaigimas (8 %), nenormalūs sapnai (8 %), galvos skausmas (6 %), viduriavimas (5 %) ir nemiga (5 %) (jungtiniai III fazės klinikinių tyrimų C209 ir C215 duomenys, žr. 5.1 skyrių). Pacientams, kuriems buvo virusologinis slopinimas ir kurių gydymo režimas buvo pakeistas į Eviplera, dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos, kurių ryšys su Eviplera laikomas galimu ar tikėtinu, buvo nuovargis (3 %), viduriavimas (3 %), pykinimas (2 %) ir nemiga (2 %) (III fazės GS-US-264-0106 tyrimo 48 savaitės duomenys). Emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio saugumo pobūdis šiuose tyrimuose atitiko ankstesnę gydymo patirtį su šiais vaistais, kai kiekvienas buvo skiriamas derinyje su kitais antiretrovirusiniais vaistais.

Gauta pranešimų apie retus inkstų pakenkimo, inkstų nepakankamumo ir nedažnus proksimalinės inkstų tubulopatijos (įskaitant Fanconi sindromą) atvejus, kartais sąlygojančius kaulų pokyčius (retais atvejais sukeliančius lūžius), pacientams, vartojantiems tenofoviro dizoproksilio. Eviplera vartojantiems pacientams rekomenduojam stebėti inkstų funkciją (žr. 4.4 skyrių).

Nutraukus gydymą Eviplera pacientams, kurie yra infekuoti ŽIV kartu su HBV, gali pasireikšti sunkių hepatito paūmėjimo atvejų (žr. 4.4 skyrių).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelės forma

Nepageidaujamos reakcijos, kurių ryšį su gydymu Eviplera sudedamosiomis dalimis bent jau galima įtarti remiantis klinikinio tyrimo rezultatais ir duomenimis, gautais po vaisto patekimo į rinką, išvardytos toliau esančioje 2 lentelėje pagal organų sistemų klases ir dažnumą. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka. Dažniai yra apibūdinti kaip labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$) arba reti (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$).

2 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų į Eviplera santrauka, remiantis klinikinių tyrimų metu ir po Eviplera ir atskirų jo sudedamųjų dalių pateikimo į rinką gautais duomenimis

Dažnis	Nepageidaujama reakcija
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>	
Dažni:	neutropenija ¹ , sumažėjęs baltųjų kraujo kūnelių skaičius ² , sumažėjęs hemoglobino kiekis ² , sumažėjęs trombocitų skaičius ²
Nedažni:	anemija ^{1,4}
<i>Imuninės sistemos sutrikimai</i>	
Dažni:	alerginės reakcijos ¹
Nedažni:	imuninės reaktyvacijos sindromas
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>	
Labai dažni:	padidėjęs bendro cholesterolio kiekis (nevalgius) ² , padidėjęs MTL cholesterolio kiekis (nevalgius) ² , hipofosfatemija ^{3,5}
Dažni:	hipertrigliceridemija ^{1,2} , hiperglikemija ¹ , sumažėjęs apetitas ²
Nedažni:	hipokalemija ^{3,5}
Reti:	laktacidozė ³
<i>Psichikos sutrikimai</i>	
Labai dažni:	nemiga ^{1,2}
Dažni:	depresija ² , prislėgta nuotaika ² , miego sutrikimai ² , nenormalūs sapnai ^{1,2}
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	
Labai dažni:	galvos skausmas ^{1,2,3} , galvos svaigimas ^{1,2,3}
Dažni:	mieguistumas ²
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	
Labai dažni:	padidėjęs kasos amilazės aktyvumas ² , vėmimas ^{1,2,3} , viduriavimas ^{1,3} , pykinimas ^{1,2,3}
Dažni:	padidėjęs amilazės, taip pat ir kasos amilazės, aktyvumas ¹ , padidėjęs serumo lipazės aktyvumas ^{1,2} , pilvo skausmas ^{1,2,3} , pilvo diskomfortas ² , dujų susikaupimas ³ , dispepsija ¹ , pilvo pūtimas ³ , sausa burna ²
Nedažni:	pankreatitas ³
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</i>	
Labai dažni:	padidėjęs transaminazių kiekis (AST ir (arba) ALT) ^{1,2,3}
Dažni:	padidėjęs bilirubino kiekis ^{1,2}
Reti:	hepatitas ³ , kepenų steatozė ³
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>	
Labai dažni:	bėrimas ^{1,2,3}
Dažni:	pūslinis bėrimas ¹ , pūlinis bėrimas ¹ , dilgėlinė ¹ , odos spalvos pokyčiai (hiperpigmentacija) ^{1,4} , makulopapulinis bėrimas ¹ , niežulys ¹
Nedažni:	Angioneurozinė edema ^{1,3,6} , sunkios odos reakcijos su sisteminiais simptomais ⁷
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>	
Labai dažni:	padidėjęs kreatinkinazės aktyvumas ¹
Dažni:	sumažėjęs kaulų mineralinis tankis ³
Nedažni:	rabdomiolizė ^{3,5} , raumenų silpnumas ^{3,5}
Reti:	osteomaliacija (pasireiškianti kaulų skausmu ir retais atvejais sukelti lūžius) ^{3,5,8} , miopatija ^{3,5}
<i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</i>	
Nedažni:	proksimalinė inkstų tubulopatija, įskaitant Fanconi sindromą ³ , padidėjęs kreatinino kiekis ³ , proteinurija ³
Reti:	inkstų nepakankamumas (ūminis ir lėtinis) ³ , ūmi tubulinė nekrozė ³ , nefritas (įskaitant ūmų intersticinį nefritą) ^{3,8} , nefrogeninis necukrinis diabetas ³
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	
Labai dažni:	astenija ^{1,3}
Dažni:	skausmas ¹ , nuovargis ²

1 Ši nepageidaujama reakcija nustatyta vartojant emtricitabiną.

2 Ši nepageidaujama reakcija nustatyta vartojant rilpivirino hidrochloridą.

3 Ši nepageidaujama reakcija nustatyta vartojant tenofovirą dizoproksilį.

4 Dažnai pasitaikė anemija ir labai dažnai – odos spalvos pokyčiai (hiperpigmentacija), kai emtricitabinas buvo skiriamas vaikams (žr. 4.8 skyrių, *Vaikų populiacija*).

5 Ši nepageidaujama reakcija gali pasireikšti kaip proksimalinės inkstų tubulopatijos pasekmė. Jeigu nėra šios būklės, manoma, kad reakcija nėra susijusi su tenofovirą dizoproksilio vartojimu.

- 6 Tai buvo reta nepageidaujama reakcija, nustatyta vartojant tenofoviro dizoproksilį. Ši nepageidaujama reakcija taip pat nustatyta po emtricitabino pateikimo į rinką, bet nebuvo pastebėta emtricitabino atsitiktinių imčių kontroliuojamų suaugusiųjų klinikinių tyrimų metu arba vaikų ŽIV klinikinių tyrimų metu. Dažnio kategorija „nedažni“ buvo vertinama pagal statistinius skaičiavimus, remiantis bendru pacientų, vartojusių emtricitabiną šių klinikinių tyrimų metu, skaičiumi (n = 1 563).
- 7 Ši nepageidaujama reakcija po Eviplera (fiksuotos dozės derinio) pateikimo į rinką, bet nebuvo pastebėta Eviplera atsitiktinių imčių kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu. Dažnio kategorija „nedažni“ buvo vertinama pagal statistinius skaičiavimus, remiantis bendru pacientų, vartojusių Eviplera arba visas jo sudedamąsias dalis atsitiktinių imčių kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu, skaičiumi (n = 1 261). Žr. 4.8 skyrių, *Atrinktų nepageidaujimų reakcijų aprašymas*.
- 8 Ši nepageidaujama reakcija nustatyta po tenofoviro dizoproksilio pateikimo į rinką, bet nebuvo pastebėta tenofoviro dizoproksilio atsitiktinių imčių kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu arba išplėstinio vartojimo programos metu. Dažnio kategorija „nedažni“ buvo vertinama pagal statistinius skaičiavimus, remiantis bendru pacientų, vartojusių emtricitabiną atsitiktinių imčių kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu, skaičiumi (n = 1 563) ar tenofoviro dizoproksilį randomizuotų kontroliuojamų klinikinių tyrimų ir išplėstinio vartojimo programos metu, skaičiumi, (n = 7 319).

Laboratorinių tyrimų nenormalumai

Lipidai

96 savaitę jungtiniuose III fazės tyrimuose C209 ir C215 anksčiau negydytiems pacientams rilpivirino grupėje vidutinis bendrojo cholesterolio kiekio (nevalgius) pokytis, lyginant su pradiniu, buvo 5 mg/dl, didelio tankio lipoproteinų (DTL) cholesterolio (nevalgius) buvo 4 mg/dl, mažo tankio lipoproteinų (MTL) cholesterolio (nevalgius) buvo 1 mg/dl, trigliceridų (nevalgius) buvo –7 mg/dl.

48 savaitę III fazės tyrime GS-US-264-0106 pacientams, kuriems buvo virusologinis slopinimas ir kuriems gydymo režimas, į kurį įėjo ritonaviru sustiprintas PI, buvo pakeistas gydymu Eviplera, vidutinis bendrojo cholesterolio kiekio (nevalgius) pokytis, lyginant su pradiniu, buvo –24 mg/dl, DTL cholesterolio (nevalgius) buvo –2 mg/dl, MTL cholesterolio (nevalgius) buvo –16 mg/dl, trigliceridų (nevalgius) buvo –64 mg/dl.

Atrinktų nepageidaujimų reakcijų aprašymas

Inkstų pakenkimas

Kadangi Eviplera gali pakenkti inkstams, rekomenduojama stebėti pacientų inkstų funkciją (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius *Saugumo profilio santrauka*). Proksimalinė inkstų tubulopatija paprastai praeidavo arba susilpnėdavo, nutraukus tenofoviro dizoproksilio vartojimą. Tačiau kai kuriems pacientams, nepaisant tenofoviro dizoproksilio vartojimo nutraukimo, K_{Cr} sumažėjimas visiškai nepaėjo. Pacientams, kuriems yra inkstų pakenkimo rizika (pvz., pacientams, kuriems yra pradinių inkstų funkcijos sutrikimo rizikos faktorių, pažengusi ŽIV liga, arba pacientams, kurie kartu vartoja nefrotoksinius vaistus), yra padidėjusi rizika, kad inkstų funkcijos sutrikimo visiškai išgydyti nepavyks, nepaisant tenofoviro dizoproksilio vartojimo nutraukimo (žr. 4.4 skyrių).

Laktacidozė

Vartojant tenofoviro dizoproksilį vieną arba kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistiniaisiais preparatais, nustatyta laktacidozės atvejų. Polinkį turintiems pacientams, pavyzdžiui, sergantiems nekompensuota kepenų liga, arba kartu vartojantiems vaistinių preparatų, kurie žinomi kaip sukeliantys laktacidozę, gydymo tenofoviro dizoproksiliu laikotarpiu yra padidėjusi sunkios laktacidozės, kuri gali būti mirtina, rizika.

Metabolizmo rodmenys

Gydymo antiretrovirusiniais preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje (žr. 4.4 skyrių).

Imuninės reaktyvacijos sindromas

ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems yra didelis imuninės sistemos deficitas, pradėjus KARG, gali išsivystyti uždegiminė reakcija į besimptomes arba likusias infekcijas, sukeltas sąlyginai patogeninių mikroorganizmų. Taip pat buvo pranešta apie autoimuninius sutrikimus (pvz., Greivso ligą ir autoimuninį hepatitą), tačiau praneštas jų pradžios laikas yra labiau kintamas ir šie reiškiniai galimi per daug mėnesių nuo gydymo pradžios (žr. 4.4 skyrių).

Kaulų nekrozė

Buvo pranešta apie kaulų nekrozės atvejus, ypač pacientams, kuriems yra gerai žinomų rizikos veiksnių, toli pažengusi ŽIV liga arba ilgai taikomas KARG. Kaulų nekrozės atvejų dažnis nežinomas (žr. 4.4 skyrių).

Sunkios odos reakcijos

Remiantis po Eviplera pateikimo į rinką gautais duomenimis, nustatytos sunkios odos reakcijos su sisteminiais simptomais, įskaitant išbėrimą, lydimą karščiavimo, pūslių, konjunktyvito, angioedemos, padidėjusių kepenų funkcijos tyrimų rodiklių ir (arba) eozinofilijos (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

Duomenų apie saugumą vaikams iki 18 metų amžiaus nepakanka. Šiai populiacijai Eviplera skirti nerekomenduojama (žr. 4.2 skyrių).

Kai emtricitabinas (viena iš Eviplera sudedamųjų dalių) buvo skiriamas pacientams vaikams, greta suaugusiesiems nustatytų nepageidaujamų reakcijų šios nepageidaujamos reakcijos nustatytos dažniau: pacientams vaikams anemija buvo dažna (9,5 %) ir odos spalvos pokyčiai (padidėjusi pigmentacija) buvo labai dažni (31,8 %) (žr. 4.8 skyrių, Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelės forma).

Kitos tam tikros populiacijos

Senyvi pacientai

Eviplera poveikis vyresniems nei 65 metų amžiaus pacientams netirtas. Senyviems pacientams dažniau gali būti susilpnėjusi inkstų funkcija, todėl Eviplera juos reikia gydyti atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

Pacientai, kurių inkstai pakenkti

Kadangi tenofoviro dizoproksilis gali sukelti toksinį poveikį inkstams, Eviplera gydomiems pacientams, kurių inkstai pakenkti, rekomenduojama atidžiai stebėti inkstų funkciją (žr. 4.2, 4.4 ir 5.2 skyrius).

ŽIV ir kartu HBV arba HCV infekuoti pacientai

Nepageidaujamų emtricitabino, rilpivirino hidrochlorido ir tenofoviro dizoproksilio reakcijų pobūdis pacientams, infekuotiems ŽIV kartu su HBV arba ŽIV kartu su HCV, buvo panašus kaip ir pacientams, infekuotiems tik ŽIV. Tačiau pirmoje pacientų grupėje, kaip ir galima buvo tikėtis, dažniau, nei vien tik ŽIV infekuotų pacientų grupėje, padidėjo AST ir ALT aktyvumas.

Hepatito paūmėjimo atvejai po gydymo nutraukimo

ŽIV infekuotiems pacientams, kartu infekuotiems ir HBV, po gydymo nutraukimo atsirado klinikinių ir laboratorinių hepatito požymių (žr. 4.4 skyrių).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**.

4.9 Perdozavimas

Perdozavus gali padidėti su Eviplera ir atskiromis vaisto sudedamosiomis dalimis susijusių nepageidaujamų reakcijų rizika.

Perdozavimo atveju pacientą reikia stebėti dėl toksinio poveikio simptomų (žr. 4.8 skyrių) ir, jeigu reikia, taikyti įprastinį palaikomąjį gydymą, įskaitant klinikinės paciento būklės bei pagrindinių organizmo būklės rodiklių ir EKG (QT intervalo) stebėjimą.

Specifinio priešnuodžio perdozavus Eviplera nėra. Iki 30 % emtricitabino ir maždaug 10 % tenofoviro dozės gali būti pašalinta taikant hemodializę. Ar galima emtricitabiną ir tenofovirą pašalinti peritoninės dializės būdu, nežinoma. Kadangi rilpivirinas gerai jungiasi su baltymais, dializė reikšmingo veikliosios medžiagos pašalinimo sukelti neturėtų. Kitos priemonės turi būti taikomos, jei reikia kliniškai arba laikantis nacionalinio apsinuodijimų centro, kur toks yra, rekomendacijų.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – sistemiskai veikiantys priešvirusiniai vaistai; priešvirusiniai vaistai, skirti ŽIV infekcijoms gydyti, deriniai. ATC kodas: J05AR08.

Veikimo mechanizmas ir farmakodinaminis poveikis

Emtricitabinas yra nukleozido citidino analogas. Tenofoviro dizoproksilis *in vivo* yra konvertuojamas į tenofovirą, kuris yra nukleozido monofosfatas (nukleotidas), adenzino monofosfato analogas. Tiek emtricitabinas, tiek tenofoviras yra specifiskai aktyvūs prieš ŽIV-1, ŽIV-2) bei HBV.

Rilpivirinas yra ŽIV-1 diarilpirimidino NNRTI. Rilpivirino aktyvumą skatina nekonkurencingas ŽIV-1 atvirkštinės transkriptazės (AT) slopinimas.

Emtricitabinas ir tenofoviras ląstelių fermentų fosforilinami iki emtricitabino trifosfato ir tenofoviro difosfato. *In vitro* tyrimai rodo, kad būdami kartu ląstelėse tiek emtricitabinas, tiek tenofoviras gali būti visiškai fosforilinami. Emtricitabino trifosfatas ir tenofoviro difosfatas konkurenciniu būdu slopina ŽIV-1 AT, dėl ko nutrūksta DNR grandinė.

Tiek emtricitabino trifosfatas, tiek tenofoviro difosfatas silpnai slopina žinduolių DNR polimerazę ir neturi toksinio poveikio mitochondrijoms *in vitro* ir *in vivo*. Rilpivirinas neslopina žmogaus ląstelių DNR polimerazių α , β ir mitochondrijų DNR polimerazės γ .

Antivirusinis aktyvumas *in vitro*

Vartojant trijų preparatų – emtricitabino, rilpivirino ir tenofoviro – derinį, stebėtas sinergistinis antivirusinis poveikis ląstelių kultūroje.

Antivirusinis emtricitabino poveikis laboratoriniams ir klinikiškiams ŽIV-1 izolatams buvo įvertintas limfoblastoidinių ląstelių linijose, MAGI-CCR5 ląstelių linijoje ir periferinio kraujo vieno branduolio ląstelėse. 50 % emtricitabino efektyvios koncentracijos (EK_{50}) verčių buvo nuo 0,0013 iki 0,64 μ M.

Nustatytas emtricitabino antivirusinis poveikis ląstelių kultūrose ŽIV-1 A, B, C, D, E, F ir G potipiams (EK_{50} vertės nuo 0,007 iki 0,075 μ M) ir padermei būdingas aktyvumas veikiant ŽIV-2 (EK_{50} vertės nuo 0,007 iki 1,5 μ M).

Kombinuotame emtricitabino tyrime su NATI (abakaviru, didanozinu, lamivudinu, stavudinu, tenofoviru ir zidovudinu), NNATI (delavirdinu, efavirenza, nevirapinu bei rilpivirinu) ir PI (amprenaviru, nelfinaviru, ritonaviru bei sakvinaviru) buvo stebimas adityvus – sinergistinis veikimas.

Nustatytas rilpivirino aktyvumas veikiant laukinio tipo ŽIV-1 laboratorines padermes stipriai infekuotoje T ląstelių linijoje; HIV-1/IIIB EK_{50} vertės mediana buvo 0,73 nM (0,27 ng/ml). Nors nustatytas nedidelis rilpivirino aktyvumas *in vitro* veikiant ŽIV-2, EK_{50} vertės esant nuo 2 510 iki 10 830 nM (nuo 920 iki 3 970 ng/ml), ŽIV-2 užkrėtimas rilpivirino hidrochloridu nerekomenduojamas, nes nėra klinikiškių duomenų.

Taip pat nustatytas rilpivirino antivirusinis poveikis plačiam sąrašui ŽIV-1 M grupės (A, B, C, D, F, G, H potipių) pirminių izoliatų; EK_{50} vertės buvo nuo 0,07 iki 1,01 nM (nuo 0,03 iki 0,37 ng/ml) ir O grupės pirminių izoliatų; EK_{50} vertės buvo nuo 2,88 iki 8,45 nM (nuo 1,06 iki 3,10 ng/ml).

Tenofoviro antivirusinis poveikis laboratoriniams ir klinikiniais ŽIV-1 izoliatams buvo įvertintas limfoblastoidinių ląstelių linijose, pirminių monocitų / makrofagų ląstelėse ir periferinio kraujo limfocituose. Tenofoviro EK_{50} vertės buvo nuo 0,04 iki 8,5 μ M.

Nustatytas tenofoviro antivirusinis poveikis ląstelių kultūroje ŽIV-1 A, B, C, D, E, F, G ir O potipiams (EK_{50} vertės nuo 0,5 iki 2,2 μ M) ir padermei būdingas aktyvumas veikiant ŽIV-2 (EK_{50} vertės nuo 1,6 iki 5,5 μ M).

Kombinuotame tenofoviro tyrime su NATI (abakaviru, didanozinu, emtricitabinu, lamivudinu, stavudinu ir zidovudinu), NNATI (delavirdinu, efavirensa, nevirapinu bei rilpivirinu) ir PI (amprenaviru, indinaviru, nelfinaviru, ritonaviru bei sakvinaviru) buvo stebimas adityvus – sinergistinis veikimas.

Rezistentiškumas

Atsižvelgiant į visus turimus *in vitro* duomenis ir gautus duomenis apie anksčiau negydytus pacientus, Eviplera aktyvumui gali daryti įtaką šios su rezistentiškumu susijusios ŽIV-1 AT mutacijos, nustatytos pradinio įvertinimo metu: K65R, K70E, K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138Q, E138R, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, M184I, M184V, Y188L, H221Y, F227C, M230I, M230L ir L100I bei K103N derinys.

Negalima atmesti kito, nei pirmiau nurodytas, nepalankaus NNATI mutacijų poveikio (pvz., K103N arba L100I, kaip atskirų mutacijų), nes tokių tyrimų *in vivo*, kuriuose dalyvautų pakankamas pacientų skaičius, neatlikta.

Kaip ir vartojant kitus antiretrovirusinius vaistinius preparatus, vartojant Eviplera reikia vadovautis rezistentiškumo tyrimais ir (arba) anksčiau atliktų rezistentiškumo tyrimų duomenimis (žr. 4.4 skyrių).

Ląstelių kultūroje

Rezistentiškumas emtricitabinui arba tenofovirui *in vitro* kai kuriems ŽIV-1 infekuotiems pacientams emtricitabinui išsivysto dėl M184V arba M184I pokyčio AT, tenofovirui – dėl K65R pokyčio AT. Taip pat ŽIV-1 AT K70E pokytį selekcionavo tenofovirus, tai sąlygoja mažą sumažėjusį jautrumą abakavirui, emtricitabinui, tenofovirui ir lamivudinui. Jokių kitų būdų rezistentiškumo emtricitabinui ar tenofovirui išsivystymui nenustatyta. Emtricitabinui atsparūs virusai su M184V/I mutacija pasižymi kryžminiu rezistentiškumu lamivudinui, tačiau išlieka jautrūs didanozinui, stavudinui, tenofovirui, zalcitabinui ir zidovudinui. K65R mutaciją gali selekcionuoti abakaviras ar didanozinas, kas sąlygoja sumažėjusį jautrumą šioms medžiagoms bei lamivudinui, emtricitabinui ir tenofovirui. Tenofoviro dizoproksilio reikia vengti skirti pacientams, turintiems ŽIV-1 padermių su K65R mutacija. ŽIV-1 mutantai K65R, M184V ir K65R+M184V lieka visiškai jautrūs rilpivirinui.

Buvo parinktos rilpivirinui atsparios padermės ląstelių kultūroje: įvairios kilmės ir potipių laukinio tipo ŽIV-1 padermės ir NNATI atsparios ŽIV-1 padermės. Dažniausiai pastebėtos atsiradusios su rezistentiškumu susijusios mutacijos, be kitų, buvo L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C ir M230I.

Anksčiau negydyti ŽIV-1 infekuoti pacientai

Rezistentiškumo analizėse buvo naudojamas platesnis virusologinės nesėkmės apibrėžimas nei pirminėje veiksmingumo analizėje. Bendrojoje 96 savaitės rilpiviriną kartu su emtricitabinu / tenofoviro dizoproksiliu vartojusių pacientų rezistentiškumo analizėje didesnė virusologinės nesėkmės rizika rilpivirino grupės pacientams nustatyta per pirmąsias 48 šių tyrimų savaites (11,5 % rilpivirino grupėje ir 4,2 % efavirensos grupėje), o analizėje nuo 48 iki 96 savaitės nustatytas mažas virusologinės nesėkmės dažnis, panašus abiejų preparatų grupėse (15 pacientų arba 2,7 % rilpivirino grupėje ir 14 pacientų arba 2,6 % efavirensos grupėje). 5 iš 15 (rilpivirino grupėje) ir 5 iš 14

(efavirenzos grupėje) šių virusologinės nesėkmės atvejų nustatyta pacientams, kurių pradinis viruso kiekis buvo $\leq 100\ 000$ kopijų/ml.

Atliekant III fazės klinikinius tyrimus C209 ir C215, emtricitabino / tenofoviro dizoproksilį ir rilpivirino hidrochloridą vartojusių pacientų 96 savaitės jungtinės rezistentiškumo analizės duomenimis, buvo 78 pacientai, kuriems nustatyta virusologinė nesėkmė; genotipinio rezistentiškumo informacijos gauta apie 71 iš šių pacientų. Analizės duomenimis, šiems pacientams dažniausiai atsirado tokios su NNATI rezistentiškumu susijusios mutacijos: V90I, K101E, E138K/Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y ir F227C. Dažniausios mutacijos 48 savaitės ir 96 savaitės analizėse buvo tokios pat. Tyrimų metu mutacijų V90I ir V189I buvimas pradinio įvertinimo metu įtakos atsakui neturėjo. E138K pokytis dažniausiai atsirado gydymo rilpivirinu metu, dažnai kartu su M184I pokyčiu. 52% rilpivirino grupės pacientų, kuriems nustatyta virusologinė nesėkmė, vienu metu nustatytos NNATI ir NATI mutacijos. Gydymo laikotarpiu 3 arba daugiau pacientų atsirado tokios su NATI rezistentiškumu susijusios mutacijos: K65R, K70E, M184V/I ir K219E.

Per 96 savaites nustatyti atsirandantys su rezistentiškumu susiję pokyčiai ir (arba) fenotipinis rezistentiškumas rilpivirinui rečiau nustatyti rilpivirino grupės pacientams, kurių pradinis viruso kiekis buvo $\leq 100\ 000$ kopijų/ml (7 iš 288), nei pacientams, kurių pradinis viruso kiekis buvo $> 100\ 000$ kopijų/ml (30 iš 262). Tarp tų pacientų, kuriems išsivystė rezistentiškumas rilpivirinui, 4 iš 7 pacientų, kurių pradinis viruso kiekis buvo $\leq 100\ 000$ kopijų/ml, ir 28 iš 30 pacientų, kurių pradinis viruso kiekis buvo $> 100\ 000$ kopijų/ml, nustatytas kryžminis rezistentiškumas kitiems NNATI.

ŽIV-1 infekuoti pacientai, kuriems buvo virusologinis slopinimas GS-US-264-0106 tyrimas

Iš 469 Eviplera gydytų pacientų [317 pacientų, kuriems gydymo režimas buvo pakeistas į gydymą Eviplera tyrimo pradžioje (Eviplera grupė), ir 152 pacientai, kuriems gydymo režimas buvo pakeistas 24 savaitę (režimo pakeitimo grupė)], iš viso 7 pacientai buvo ištirti dėl atsparumo išsivystymo ir gauti visų šių pacientų genotipiniai ir fenotipiniai duomenys. Per 24 savaites dviems pacientams, kuriems tyrimo pradžioje gydymo režimas buvo pakeistas į gydymą Eviplera (2 iš 317 pacientų, 0,6 %), ir vienam pacientui, kuriam toliau buvo taikomas gydymo ritonaviru sustiprintu PI režimas [angl. *Stayed on Baseline Regimen* (SBR) grupė] (1 iš 159 pacientų, 0,6 %), išsivystė genotipinis ir (arba) fenotipinis atsparumas tiriamiesiems vaistiniams preparatams. Po 24 savaičių dar 2 pacientams, infekuotiems ŽIV-1, Eviplera grupėje 48 savaitę išsivystė atsparumas (iš viso 4 iš 469 pacientų, 0,9 %). Likusiems 3 Eviplera gydytiems pacientams atsparumas neatsirado.

Dažniausios atsiradusio atsparumo AT mutacijos Eviplera gydytiems pacientams buvo M184V/I ir E138K. Visiems pacientams išliko jautrumas tenofovirui. Iš 24 pacientų, gydytų Eviplera, kurie tyrimo pradžioje jau turėjo su NNATI susijusią K103N mutaciją, 17 iš 18 pacientų Eviplera grupėje ir 5 iš 6 pacientų SBR grupėje išliko virusologinis slopinimas pakeitus gydymo režimą gydymu Eviplera atitinkamai per 48 ir 24 gydymo savaites. Vienam pacientui, kuris tyrimo pradžioje jau turėjo K103N mutaciją, nustatyta virusologinė nesėkmė, papildomas atsparumas jam atsirado iki 48 savaitės.

GS-US-264-0111 tyrimas

Per 48 savaites tarp pacientų, kuriems gydymo efavirenzu / emtricitabinu / tenofoviru dizoproksiliu režimas buvo pakeistas gydymu Eviplera, 2 pacientams, kuriems nustatyta virusologinė nesėkmė, atsparumas neatsirado (0 iš 49 pacientų).

Kryžminis rezistentiškumas

Reikšmingo kryžminio rezistentiškumo tarp rilpivirinui atsparių ŽIV-1 variantų ir emtricitabino ar tenofoviro arba tarp emtricitabinui ar tenofovirui atsparių variantų ir rilpivirino nenustatyta.

Ląstelių kultūroje

Emtricitabinas

Emtricitabinui atsparūs virusai su M184V/I mutacija pasižymi kryžminiu rezistentiškumu lamivudinui, tačiau išlieka jautrūs didanozinui, stavudinui, tenofovirui ir zidovudinui.

Virusai su pokyčiais, sąlygojančiais mažesnę jautrumą stavudinui ir su zidovudino-timidino analogais susijusiomis mutacijomis (TAM) (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, K219Q/E) arba didanozinu (L74V), išlieka jautrūs emtricitabinui. ŽIV-1 su K103N pokyčiu arba pokyčiais, susijusiais su rezistentiškumu rilpivirinui ir kitiems NNARTI, buvo jautrus emtricitabinui.

Rilpivirino hidrochloridas

67 ŽIV-1 rekombinantinių laboratorinių padermių sąrašė su viena su rezistentiškumu susijusia mutacija AT padėtyse, susijusiose su NNATI rezistentiškumu, įskaitant dažniausiai nustatytas padermes K103N ir Y181C, nustatytas rilpivirino antivirusinis aktyvumas veikiant 64 (96 %) iš šių padermių. Su jautrumo netekimu susijusios vienintelės su rezistentiškumu susijusia mutacijos buvo K101P ir Y181V/I. Vien K103N pokytis nesumažino jautrumo rilpivirinui, tačiau K103N ir L100I derinys 7 kartus sumažino jautrumą rilpivirinui. Kito tyrimo metu Y188L pokytis 9 kartus sumažino klinikinių izoliatų jautrumą rilpivirinui ir 6 kartus – į tam tikrą vietą nukreiptų mutantų jautrumą rilpivirinui.

Tenofoviro dizoproksilis

K65R ir taip pat K70E pokytis sąlygoja sumažėjusį jautrumą abakavirui, didanozinui, lamivudinui, emtricitabinui ir tenofovirui, tačiau išlieka jautrumas zidovudinui.

Pacientų, kurių ŽIV-1 turėjo tris ar daugiau su TAM, įskaitant arba M41L, arba L210W AT pokytį, atsakas į gydymą tenofoviro dizoproksiliu buvo mažesnis.

Virusologinis atsakas į tenofoviro dizoproksilį pacientams, kurių ŽIV-1 turėjo su rezistentiškumu abakavirui / emtricitabinui / lamivudinui susijusį M184V pokytį, nesumažėjo.

ŽIV-1 su K103N, Y181C arba su rilpivirinu susijusiais pokyčiais, atspariais NNATI, buvo jautrūs tenofovirui.

Anksčiau negydyti pacientai

Pacientų, III fazės tyrimų (C209 ir C215 tyrimų jungtiniais duomenimis) metu gydomų rilpivirino hidrochloridu kartu su emtricitabinu / tenofoviro dizoproksiliu, kuriems nustatyta virusologinė nesėkmė, rezistentiškumo baigtys, įskaitant kryžminį rezistentiškumą kitiems NNATI, pateikti 3 lentelėje toliau.

3 lentelė. Pacientų, gydomų rilpivirino hidrochloridu kartu su emtricitabinu / tenofoviro dizoproksiliu, C209 ir C215 tyrimų (jungtiniais duomenimis) fenotipinio rezistentiškumo ir kryžminio rezistentiškumo baigtys 96 savaitę (remiantis rezistentiškumo analizėmis)

	Pacientai su fenotipiniais duomenimis (n = 66)	Pacientai, kurių PVK ¹ buvo ≤ 100 000 kopijų/ml (n = 22)	Pacientai, kurių PVK ¹ buvo > 100 000 kopijų/ml (n = 44)
Rezistentiškumas rilpivirinui ²	31/66	4/22	27/44
Kryžminis rezistentiškumas ³			
etravirinui	28/31	3/4	25/27
efavirenzai	27/31	3/4	24/27
nevirapinui	13/31	1/4	12/27
Rezistentiškumas emtricitabinui / lamivudinui (M184I/V)	40/66	9/22	31/44
Rezistentiškumas tenofovirui (K65R)	2/66	0/22	2/44

1 PVK = pradinis viruso kiekis.

2 Fenotipinis rezistentiškumas rilpivirinui (> 3,7 karto pokytis, palyginti su kontroliniu preparatu).

3 Fenotipinis rezistentiškumas (Antivirogram).

ŽIV-1 infekuoti pacientai, kuriems buvo virusologinis slopinimas

GS-US-264-0106 tyrime 4 iš 469 pacientų, kuriems gydymo ritonaviru sustiprintu proteazių inhibitoriumi (PI) režimas buvo pakeistas gydymu Eviplera, per 48 savaites sumažėjo ŽIV-1 jautrumas bent vienai Eviplera sudedamajai daliai 4 atvejais pastebėtas atsparumas *de novo* emtricitabinui / lamivudinui ir 2 atvejais taip pat rilpivirinui su atsiradusiu kryžminiu atsparumu efavirenzui (2 iš 2), nevirapinui (2 iš 2) ir etravirinui (1 iš 2).

Poveikis elektrokardiogramai

Rilpivirino hidrochlorido poveikis vartojant rekomenduojamą 25 mg dozę kartą per parą, QTcF intervalui buvo vertinamas atsitiktinių imčių, placebo ir veikliąja medžiaga (moksifloksacinu 400 mg) kontroliuojamame kryžminiame klinikiniame tyrime, kuriame dalyvavo 60 sveikų suaugusiųjų, atliekant 13 matavimų per 24 valandas pusiausvyrinės vaisto koncentracijos sąlygomis. Rilpivirino hidrochloridas, vartojant rekomenduojamą 25 mg dozę kartą per parą, nebuvo susijęs su kliniškai reikšmingu poveikiu QTc.

Kai buvo tiriamos didesnės už gydomasias rilpivirino hidrochlorido dozės (75 mg kartą per parą ir 300 mg kartą per parą) sveikiems suaugusiems, maksimalų vidutinį laiką atitinkantys (95 % viršutinė pasikliautinio intervalo riba) QTcF intervalo skirtumai nuo placebo po koregavimo pradinio įvertinimo metu buvo atitinkamai 10,7 (15,3) ir 23,3 (28,4) ms. Vartojant rilpivirino hidrochlorido 75 mg kartą per parą ir 300 mg kartą per parą esant pastoviai koncentracijai, vidutinė C_{max} buvo atitinkamai maždaug 2,6 karto ir 6,7 karto didesnė už vidutinę C_{max} esant pusiausvyrinei koncentracijai, nustatytą vartojant rekomenduojamą 25 mg kartą per parą rilpivirino hidrochlorido dozę.

Klinikinė patirtis

Anksčiau negydyti ŽIV-1 infekuoti pacientai

Eviplera veiksmingumas paremtas 96 savaitės duomenų analize atliekant du atsitiktinių imčių, dvigubai aklius, kontroliuojamus tyrimus C209 ir C215. Tyrime dalyvavo antiretrovirusiniais preparatais anksčiau negydyti ŽIV-1 infekuoti pacientai (n = 1 368), kurių ŽIV-1 RNR buvo $\geq 5 000$ kopijų/ml ir kuriems buvo patikrintas jautrumas N(t)ATI ir specifinių NNATI su rezistentiškumu susijusių mutacijų nebuvimas. Tyrimų modelis buvo identiškas, išskyrus foninį režimą (FR). Pacientai atsitiktinių imčių būdu santykiu 1:1 buvo atrinkti vartoti rilpivirino hidrochloridą 25 mg (n = 686) kartą per parą arba efavirenzą 600 mg (n = 682) kartą per parą, greta FR. Tyrime C209 (n = 690), FR buvo emtricitabinas / tenofoviro dizoproksilis. Tyrime C215 (n = 678), FR sudarė 2 tyrėjo parinkti N(t)ATI: emtricitabinas / tenofoviro dizoproksilis (60 %, n = 406) arba lamivudinas/zidovudinas (30 %, n = 204) arba abakaviras ir lamivudinas (10 %, n = 68).

Jungtinėje pacientų, kuriems buvo taikomas emtricitabino / tenofoviro dizoproksilio foninis režimas, C209 ir C215 tyrimų analizėje demografinės ir pradinio įvertinimo charakteristikos buvo proporcingai paskirstytos tarp rilpivirino ir efavirenzos grupių. 4 lentelėje parodytos pasirinktos demografinės ir pradinio įvertinimo ligos charakteristikos. Pacientams, atsitiktinių imčių būdu atrinktiems vartoti rilpiviriną ir efavirenzą, plazmos ŽIV-1 RNR mediana buvo atitinkamai 5,0 ir 5,0 \log_{10} kopijų/ml, CD4+ kiekio mediana buvo 247×10^6 ląstelės/l ir 261×10^6 ląstelės/l.

4 lentelė. Antiretrovirusiniais preparatais anksčiau negydytų ŽIV-1 infekuotų suaugusių pacientų demografinės ir pradinio įvertinimo charakteristikos C209 ir C215 tyrimų (jungtiniai duomenys apie pacientus, gydomus rilpivirino hidrochloridu arba efavirenza kartu su emtricitabinu / tenofoviro dizoproksiliu) 96 savaitę

	Rilpivirinas + emtricitabinas / tenofoviro dizoproksilis n = 550	Efavirenza + emtricitabinas / tenofoviro dizoproksilis n = 546
Demografinės charakteristikos		
Amžiaus mediana (intervalas), metai	36,0 (18–78)	36,0 (19–69)
Lytis		
Vyr.	78 %	79 %

	Rilpivirinas + emtricitabinas / tenofoviro dizoproksilis n = 550	Efavirenza + emtricitabinas / tenofoviro dizoproksilis n = 546
Mot.	22 %	21 %
Etninė grupė		
Baltasis	64 %	61 %
Juodaodis/afrikiečių kilmės amerikietis	25 %	23 %
Azijietis	10 %	13 %
Kita	1 %	1 %
Neleidžiama klausti pagal vietinius įstatymus	1 %	1 %
Pradinio įvertinimo ligos charakteristikos		
Pradinio ŽIV-1 RNR kiekio plazmoje mediana (intervalas) log ₁₀ kopijų/ml	5,0 (2–7)	5,0 (3–7)
Pradinio CD4+ ląstelių kiekio mediana (intervalas), × 10 ⁶ ląstelių/l	247 (1–888)	261 (1–857)
Pacientų, infekuotų HBV / HCV, procentinė dalis	7,7 %	8,1 %

Virusologinio atsako (< 50 ŽIV-1 RNR kopijų/ml) 48 savaitę bei 96 savaitę ir virusologinės nesėkmės pagal pradinį viruso kiekį (pagal jungtinius III fazės klinikinių tyrimų C209 ir C215 duomenis pacientams, kuriems buvo taikomas emtricitabino / tenofoviro dizoproksilio foninis režimas) pogrūpių analizė pateikiama 5 lentelėje. 96 savaitę atsako dažnis rilpivirino ir efavirenzos grupėse buvo panašus (patvirtintas neaptinkamas viruso kiekis < 50 ŽIV-1 RNR kopijų/ml). 96 savaitę virusologinės nesėkmės dažnis buvo didesnis rilpivirino nei efavirenzos grupėje, tačiau daugiausiai virusologinių nesėkmių nustatyta per pirmąsias 48 gydymo savaites. 96 savaitę gydymo nutraukimas dėl nepageidaujamų reiškinių buvo dažnesnis efavirenzos nei rilpivirino grupėje.

5 lentelė. C209 ir C215 tyrimų atsitiktinių imčių gydymo virusologinės baigtys (jungtiniai duomenys apie pacientus, gydomus rilpivirino hidrochloridu arba efavirenza kartu su emtricitabinu / tenofoviro dizoproksiliu) 48 savaitę (pirminės) ir 96 savaitę

	Rilpivirinas + emtricitabinas / tenofoviro dizoproksilis n = 550	Efavirenza + emtricitabinas / tenofoviro dizoproksilis n = 546	Rilpivirinas + emtricitabinas / tenofoviro dizoproksilis n = 550	Efavirenza + emtricitabinas / tenofoviro dizoproksilis n = 546
	48 savaitė		96 savaitė	
Bendrasis atsakas (ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml (VAPL^a))^b	83,5 % (459/550) (80,4; 86,6)	82,4 % (450/546) (79,2; 85,6)	76,9 % (423/550)	77,3 % (422/546)
Pagal pradinį viruso kiekį (kopijų/ml)				
≤ 100 000	89,6 % (258/288) (86,1; 93,1)	84,8 % (217/256) (80,4; 89,2)	83,7 % (241/288)	80,8 % (206/255)
> 100 000	76,7 % (201/262) (71,6; 81,8)	80,3 % (233/290) (75,8; 84,9)	69,5 % (182/262)	74,2 % (216/291)
Pagal pradinį CD4+ ląstelių kiekį (x 10⁶ ląstelių/l)				
< 50	51,7 % (15/29) (33,5; 69,9)	79,3 % (23/29) (64,6; 94,1)	48,3 % (28,9; 67,6)	72,4 % (55,1; 89,7)
≥ 50–200	80,9 % (123/152) (74,7; 87,2)	80,7 % (109/135) (74,1; 87,4)	71,1 % (63,8; 78,3)	72,6 % (65,0; 80,2)
≥ 200–350	86,3 % (215/249) (82,1; 90,6)	82,3 % (205/249) (77,6; 87,1)	80,7 % (75,8; 85,7)	78,7 % (73,6; 83,8)
≥ 350	89,1 % (106/119) (83,5; 94,7)	85,0 % (113/133) (78,9; 91,0)	84,0 % (77,4; 90,7)	80,5 % (73,6; 87,3)

	Rilpivirinas + emtricitabinas / tenofoviro dizoproksilis n = 550	Efavirenza + emtricitabinas / tenofoviro dizoproksilis n = 546	Rilpivirinas + emtricitabinas / tenofoviro dizoproksilis n = 550	Efavirenza + emtricitabinas / tenofoviro dizoproksilis n = 546
	48 savaitė		96 savaitė	
Nėra atsako				
Virusologinė nesėkmė (visi pacientai)	9,5 % (52/550)	4,2 % (23/546)	11,5 % (63/550) ^c	5,1 % (28/546) ^d
Pagal pradinį viruso kiekį (kopijų/ml)				
≤ 100 000	4,2 % (12/288)	2,3 % (6/256)	5,9 % (17/288)	2,4 % (6/255)
> 100 000	15,3 % (40/262)	5,9 % (17/290)	17,6 % (46/262)	7,6 % (22/291)
Mirtis	0	0,2 % (1/546)	0	0,7 % (4/546)
Gydymas nutrauktas dėl nepageidaujamo reiškinio (NR)	2,2 % (12/550)	7,1 % (39/546)	3,6 % (20/550)	8,1 % (44/546)
Gydymas nutrauktas ne dėl NR ^e	4,9 % (27/550)	6,0 % (33/546)	8 % (44/550)	8,8 % (48/546)

n = visas pacientų skaičius vienoje gydymo grupėje.

a ITT VAPL = virusologinio atsako praradimo laikas ketinamoje gydyti grupėje.

b Atsako dažnio skirtumas yra 1 % (95 % pasikliautinis intervalas – nuo 3 % iki 6 %), naudojant normalią aproksimaciją.

c Nuo 48 savaitės pirminės analizės iki 96 savaitės nustatyta 17 naujų virusologinių nesėkmių (6 pacientai, kurių pradinis viruso kiekis buvo ≤ 100 000 kopijų/ml, ir 11 pacientų, kurių pradinis viruso kiekis buvo > 100 000 kopijų/ml). Taip pat pasikeitė 48 savaitės pirminės analizės klasifikacija, daugiausiai atvejų buvo perkelta iš virusologinės nesėkmės į gydymo nutraukimo ne dėl nepageidaujamų reiškinų kategoriją.

d Nuo 48 savaitės pirminės analizės iki 96 savaitės nustatyta 10 naujų virusologinių nesėkmių (3 pacientai, kurių pradinis viruso kiekis buvo ≤ 100 000 kopijų/ml, ir 7 pacientai, kurių pradinis viruso kiekis buvo > 100 000 kopijų/ml). Taip pat pasikeitė 48 savaitės pirminės analizės klasifikacija, daugiausiai atvejų buvo perkelta iš virusologinės nesėkmės į gydymo nutraukimo ne dėl nepageidaujamų reiškinų kategoriją.

e pvz., neavykdomas kontrolinis stebėjimas, neatitiktis, sutikimas dėl gydymo nutraukimo.

Nustatyta, kad emtricitabinas / tenofoviro dizoproksilis derinyje su rilpivirino hidrochloridu ne blogiau pasiekia ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml nei emtricitabinas / tenofoviro dizoproksilis derinyje su efavirenza.

96 savaitę vidutinis CD4+ ląstelių kiekio pokytis, lyginant su pradiniu, rilpivirino ir efavirenzos grupėse pacientams, kuriems buvo taikomas emtricitabino / tenofoviro dizoproksilio foninis režimas, buvo atitinkamai +226 x 10⁶ ląstelės/l + 222 x 10⁶ ląstelės/l.

96 savaitę, palyginti su 48 savaitę, naujų kryžminio rezistentiškumo modelių nebuvo. Pacientų, kuriems protokole apibrėžta virusologinė nesėkmė ir fenotipinis rezistentiškumas, rezistentiškumo baigtys 96 savaitę pateiktos 6 lentelėje:

6 lentelė. C209 ir C215 tyrimų (jungtiniai duomenys apie pacientus, gydomus rilpivirino hidrochloridu arba efavirenza kartu su emtricitabinu / tenofoviro dizoproksiliu) fenotipinio rezistentiškumo baigtys 96 savaitę (remiantis rezistentiškumo analizėmis)

	Rilpivirinas + emtricitabinas / tenofoviro dizoproksilis n = 550	Efavirenza + emtricitabinas / tenofoviro dizoproksilis n = 546
Rezistentiškumas emtricitabinui/lamivudinui	7,3 % (40/550)	0,9 % (5/546)
Rezistentiškumas rilpivirinui	5,6 % (31/550)	0
Rezistentiškumas efavirenzai	5,1 % (28/550)	2,2 % (12/546)

Pacientams, kuriems gydymas Eviplera buvo nesėkmingas ir kuriems atsirado rezistentiškumas Eviplera, paprastai buvo nustatytas kryžminis rezistentiškumas kitiems patvirtintiems NNATI (etravirinui, efavirenzai, nevirapinui).

*ŽIV-1 infekuoti pacientai, kuriems buvo virusologinė nesėkmė
GS-US-264-0106 tyrimas*

Gydymo ritonaviru sustiprintu PI derinyje su dviem NATI režimo pakeitimo gydymu Eviplera STR veiksmingumas ir saugumas buvo vertinti atsitiktinių imčių atvirame tyrime su ŽIV-1 infekuotais suaugusiaisiais, kuriems buvo virusologinis slopinimas. Pacientams turėjo būti taikomas pirmasis arba antrasis antiretrovirusinio gydymo režimas, neturėjo būti ankstesnės virusologinės nesėkmės, neturėjo būti dabar ar anksčiau atsiradusio atsparumo bet kuriai iš trijų Eviplera sudedamųjų dalių ir mažiausiai 6 mėnesius prieš atranką turėjo būti stabilus virusologinis slopinimas (ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml). Pacientams atsitiktinių imčių būdu santykiu 2:1 gydymo režimas buvo pakeistas į gydymą Eviplera tyrimo pradžioje (Eviplera grupė, n = 317) arba jie liko pradinio antiretrovirusinio gydymo režimo grupėje 24 savaites (SBR grupė, n = 159) prieš pakeičiant gydymo režimą į gydymą Eviplera dar 24 savaites (režimo pakeitimo grupė, n = 152). Vidutinis pacientų amžius buvo 42 metai (19–73 metų intervalas), 88 % buvo vyrai, 77 % – baltosios rasės, 17 % – juodosios rasės ir 17 % – lotynų amerikiečiai. Vidutinis CD4 ląstelių skaičius tyrimo pradžioje buvo 584×10^6 ląstelių/l (42–1 484 intervalas). Atsitiktinė atranka buvo suskirstyta pagal tenofoviro dizoproksilio ir (arba) lopinaviro / ritonaviro vartojimą pradinio gydymo režimo grupėje.

Gydymo rezultatai per 24 savaites pateikti 7 lentelėje.

7 lentelė. Atsitiktinių imčių gydymo GS-US-264-0106 tyrime rezultatai 24 savaitę^a

	Eviplera grupė n = 317	Likę pradinio gydymo režimo (SBR) grupėje n = 159
Virusologinė sėkmė po 24 gydymo savaičių^b ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml	94 % (297/317)	90 % (143/159)
Virusologinė nesėkmė^c	1 % (3/317)	5 % (8/159)
Nėra virusologinių duomenų 24 savaičių laikotarpiu		
Nutrauktas tiriamojo vaistinio preparato vartojimas dėl NR ar mirties ^d	2 % (6/317)	0 %
Nutrauktas tiriamojo vaistinio preparato vartojimas dėl kitų priežasčių ir paskutiniai gauti duomenys ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml ^e	3 % (11/317)	3 % (5/159)
Trūksta duomenų per šį laikotarpį, tačiau vartojamas tiriamasis vaistinis preparatas	0 %	2 % (3/159)
CD4 medianos padidėjimas nuo tyrimo pradžios (x 10 ⁶ ląstelių/l)	+10	+22

a 24 savaičių laikotarpis yra nuo 127 dienos ir 210 dienos (imtinai)

b Momentinė analizė

c Apima pacientus, pas kuriuos buvo ŽIV-1 RNR ≥ 50 kopijų/ml 24 savaičių laikotarpiu, pacientus, kurie anksti nutraukė gydymą dėl nepakankamo ar sumažėjusio veiksmingumo, pacientus, kurie nutraukė gydymą dėl kitokių priežasčių nei nepageidaujamas reiškinys (NR) ar mirtis ir nutraukimo metu pas juos virusų buvo ≥ 50 kopijų/ml.

d Apima pacientus, kurie nutraukė gydymą dėl NR ar mirties bet kuriuo metu nuo 1 dienos per 24 savaičių laikotarpį ir per nurodytą laikotarpį negauta virusologinių duomenų gydymo metu.

e Apima pacientus, kurie nutraukė gydymą dėl kitų priežasčių, nei NR, mirtis arba nepakankamas ar sumažėjęs veiksmingumas, pvz., sutikimas dėl gydymo nutraukimo, nebevykdomas kontrolinis stebėjimas ir kt.

Palyginti su pacientais, kurie tęsė gydymą ritonaviru sustiprintu PI derinyje su dviem NATI, gydymo režimo pakeitimas gydymu Eviplera ne blogiau išlaikė ŽIV-RNR < 50 kopijų/ml [gydymo skirtumas (95 %PI): + 3,8 % (nuo -1,6 % iki 9,1 %)].

Tarp pacientų SBR grupėje, kuriems 24 savaites toliau buvo taikomas gydymas pagal tyrimo pradžioje taikytą režimą ir kuriems šis režimas po to buvo pakeistas gydymu Eviplera, 92 % (140 iš 152) buvo ŽIV-RNR < 50 kopijų/ml po 24 savaičių gydymo Eviplera, tai atitiko 24 savaičių rezultatus tų pacientų, kuriems gydymo režimas buvo pakeistas gydymu Eviplera tyrimo pradžioje.

48 savaitę 89 % (283 iš 317) pacientų, kuriems atsitiktinių imčių būdu gydymo režimas buvo pakeistas gydymu Eviplera tyrimo pradžioje (Eviplera grupė), buvo ŽIV-RNR < 50 kopijų/ml. 3 % (8 iš 317) nustatyta virusologinė nesėkmė (ŽIV-RNR ≥ 50 kopijų/ml) ir 8 % (26 iš 317) negauta duomenų

48 savaičių laikotarpiu. 7 iš 26 pacientų, kurių duomenų 48 savaičių laikotarpiu negauta, nutraukė gydymą dėl nepageidaujamo reiškinio (NR) arba mirties, 16 pacientų nutraukė dėl kitų priežasčių ir 3 pacientų duomenų trūko, bet jie tęsė gydymą tiriamuoju vaistiniu preparatu. CD4 ląstelių pokyčio mediana 48 savaitę buvo $+17 \times 10^6$ ląstelių/l tiriant gydymo eigoje.

7 iš 317 pacientų (2 %) Eviplera grupėje ir 6 iš 152 pacientų (4 %) uždelsto režimo pakeitimo grupėje visam laikui nutraukė tiriamojo vaistinio preparato vartojimą dėl gydymo metu atsiradusio nepageidaujamo reiškinio. SBR grupėje nė vienas pacientas nenutraukė dalyvavimo tyrime dėl gydymo metu atsiradusio nepageidaujamo reiškinio.

GS-US-264-0111 tyrimas

Pradinės gydymo efavirenzo / emtricitabino / tenofoviro dizoproksilio STR režimo pakeitimo pradiniu gydymo Eviplera STR režimu veiksmingumas ir saugumas bei farmakokinetika buvo vertinti atvirame tyrime su ŽIV-1 infekuotais suaugusiaisiais, kuriems buvo virusologinis slopinimas. Pacientai turėjo būti anksčiau gydyti tik efavirenzu / emtricitabinu, tenofoviru dizoproksiliu pagal savo pirmąjį antiretrovirusinio gydymo režimą mažiausiai tris mėnesius ir turėjo norėti pakeisti gydymo režimą dėl efavirenzo netoleravimo. Pacientai turėjo būti stabiliai virusologiškai nuslopinti mažiausiai 8 savaites prieš pradėdant tyrimą, dabar ar anksčiau neturėjo būti atsparūs nė vienai iš trijų Eviplera sudedamųjų dalių ir atrankos metu jiems turėjo būti ŽIV-RNR < 50 kopijų/ml. Pacientams gydymo efavirenzu / emtricitabinu, tenofoviru dizoproksiliu režimas buvo pakeistas gydymu Eviplera neišlaikus laiko, kol vartotos veikliosios medžiagos išnyks iš organizmo. Iš 49 pacientų, kurie gavo bent vieną Eviplera dozę, 100 % pacientų liko virusologiškai nuslopinti (ŽIV-RNR < 50 kopijų/ml) 12 ir 24 savaitę. 48 savaitę 94 % (46 iš 49) pacientų liko virusologiškai nuslopinti, o 4 % (2 iš 49) nustatyta virusologinė nesėkmė (ŽIV-RNR ≥ 50 kopijų/ml). Vieno paciento (2 %) duomenų nebuvo gauta per 48 savaičių laikotarpį; tiriamojo vaistinio preparato vartojimas buvo nutrauktas dėl protokolo pažeidimo (t. y., dėl kitų priežasčių nei nepageidaujamas reiškinys ar mirtis) ir paskutinis ŽIV-RNR buvo < 50 kopijų/ml.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Eviplera vartojimo gydant ŽIV-1 tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Nėštumas

Rilpivirinas (kurį 16 iš 19 pacienčių vartojo Eviplera pavidalu, o 3 iš 19 pacienčių – kito antraeilio gydymo režimo pavidalu) buvo vertinamas atliekant tyrimą TMC114HIV3015 su nėščiomis moterimis per 2-ąjį ir 3-įjį nėštumo trimestrus bei laikotarpiu po gimdymo. Farmakokinetiniai duomenys rodo, kad bendra rilpivirino, vartojamo kaip gydymo antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais dalis, ekspozicija (AUC) nėštumo metu buvo apytiksliai 30 % mažesnė nei po gimdymo (po 6–12 savaičių). Apskritai virusologinis atsakas išsilaukė per visą tyrimą: tyrimo pabaigoje 10 iš 12 tyrimą baigusiu pacienčių pasireiškė viruso slopinimas; kitoms 2 pacientėms viruso kopijų kiekio padidėjimas nustatytas tik po gimdymo, bent 1 pacientei – dėl įtariamo nepakankamo reikalavimų laikymosi. ŽIV nebuvo perduotas nė vienam iš 10 kūdikių, gimusių tyrimą baigusioms motinoms, kurių ŽIV statusas buvo žinomas. Rilpivirinas buvo gerai toleruojamas nėštumo metu ir po gimdymo. Naujų saugumo duomenų, palyginti su žinomomis rilpivirino saugumo savybėmis jį skiriant ŽIV-1 infekuotiems suaugusiesiems, negauta (žr. 4.2, 4.4 ir 5.2 skyrius).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Vienos Eviplera plėvele dengtos tabletės biologinis ekvivalentiškumas vienai emtricitabino 200 mg kietai kapsulei, vienai rilpivirino (hidrochlorido pavidalu) 25 mg plėvele dengtai tabletei ir vienai tenofoviro dizoproksilio 245 mg plėvele dengtai tabletei buvo nustatytas po vienkartinės dozės vartojimo valgiusiems sveikiems asmenims. Išgėrus Eviplera su maistu, emtricitabinas greitai ir gerai

absorbuojamas; maksimali koncentracija plazmoje pasiekama per 2,5 valandas po dozės vartojimo. Maksimali tenofoviro koncentracija plazmoje susidaro per 2 valandas, maksimali rilpivirino koncentracija plazmoje paprastai pasiekama per 4–5 valandas. ŽIV infekuotiems pacientams išgėrus tenofoviro dizoproksilio, šis preparatas greitai absorbuojamas ir paverčiamas tenofoviro. Absoliutus biologinis emtricitabino prieinamumas iš 200 mg kietų kapsulių buvo 93 %. Išgerto tenofoviro biologinis prieinamumas iš tenofoviro dizoproksilio tablečių nevalgiusiems pacientams buvo maždaug 25 %. Absoliutus rilpivirino biologinis prieinamumas nežinomas. Sveikiems suaugusiems asmenims vartojant Eviplera su lengvu (390 kcal) arba standartiniu maistu (540 kcal), padidėjo rilpivirino ir tenofoviro ekspozicija, palyginti su vartojimu nevalgius. Rilpivirino C_{max} ir AUC padidėjo atitinkamai 34 % ir 9 % (lengvas maistas) bei 26 % ir 16 % (standartinis maistas). Tenofoviro C_{max} ir AUC padidėjo atitinkamai 12 % ir 28 % (lengvas maistas) bei 32 % ir 38 % (standartinis maistas). Emtricitabino ekspozicijai maistas įtakos neturėjo. Eviplera reikia vartoti su maistu, kad būtų užtikrinta optimali absorbcija (žr. 4.2 skyrių).

Pasiskirstymas

Suleidus į veną, atskirų sudedamųjų dalių emtricitabino ir tenofoviro pasiskirstymo tūris buvo maždaug 1 400 ml/kg ir 800 ml/kg atitinkamai. Išgėrus atskiras emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio sudedamąsias dalis, emtricitabinas ir tenofovirus plačiai pasiskirsto organizme. *In vitro* emtricitabino sujungimas su žmogaus plazmos baltymais buvo < 4 % ir nuo koncentracijos intervale 0,02–200 µg/ml nepriklausė. Rilpivirino susijungimas su žmogaus plazmos baltymais, daugiausia su albuminu, *in vitro* yra maždaug 99,7 %. Tenofoviro susijungimas su plazmos ar serumo baltymais *in vitro* buvo atitinkamai mažiau nei 0,7 % ir 7,2 % esant tenofoviro koncentracijai 0,01–25 µg/ml.

Biotransformacija

Emtricitabinas metabolizuojamas ribotai. Emtricitabino biotransformacija apima tiolio grupės oksidaciją iki 3'-sulfoksido diastereomerų (maždaug 9 % dozės) ir konjugaciją su gliukurono rūgštimi, susidarant 2'-O-gliukuronidui (maždaug 4 % dozės). *In vitro* eksperimentai rodo, kad visų pirma vyksta CYP3A sistemos sąlygojamas rilpivirino hidrochlorido oksidacinis metabolizmas. *In vitro* tyrimais nustatyta, kad nei tenofoviro dizoproksilio, nei tenofoviro CYP450 fermentai neveikia. Be to, nei emtricitabinas, nei tenofovirus *in vitro* neslopina vaistų metabolizmo, kuriame dalyvauja bent vienas svarbiausių žmogaus CYP450 izoformų, dalyvaujančių vaistų biotransformacijoje. Taip pat emtricitabinas neslopina fermento uridino-5'-difosfogliukuroniltransferazės, atsakingo už gliukuronizaciją.

Eliminacija

Emtricitabinas daugiausiai šalinamas pro inkstus su šlapimu (maždaug 86 % vartotos dozės) ir su išmatomis (maždaug 14 % dozės). Trylika procentų emtricitabino dozės randama šlapime trijų metabolitų pavidalu. Sisteminis vidutinis emtricitabino klirensas yra 307 ml/min. Išgerto emtricitabino pusinės eliminacijos periodas yra apie 10 valandų.

Galutinis rilpivirino pusinės eliminacijos periodas trunka maždaug 45 valandos. Išgėrus vieną [¹⁴C] rilpivirino dozę, išmatose ir šlapime vidutiniškai galima aptikti atitinkamai 85 % ir 6,1 % radioaktyvumo. Išmatose nepakitusio rilpivirino dalis sudarė vidutiniškai 25 % vartotos dozės. Šlapime buvo aptikti tik nepakitusio rilpivirino pėdsakai (< 1% dozės).

Tenofovirus yra daugiausiai šalinamas pro inkstus, vykstant tiek filtracijai, tiek aktyviam pernešimui inkstų kanalėliuose (žmogaus organinis anijonų pernešiklis 1 [hOAT1]). Suleidus jo į veną, maždaug 70–80 % nepakitusio tenofoviro išsiskiria su šlapimu. Tiriamas tenofoviro klirensas yra vidutiniškai maždaug 307 ml/min. Apskaičiuota, kad inkstų klirensas yra maždaug 210 ml/min., kas viršija glomerulų filtracijos greitį. Tai rodo, kad svarbų vaidmenį šalinant tenofovirus atlieka aktyvi sekrecija kanalėliuose. Išgerto tenofoviro pusinės eliminacijos periodas trunka maždaug 12–18 valandų.

Tam tikrų populiacijų farmakokinetika

Senyvi pacientai

ŽIV infekuotų pacientų populiacijos farmakokinetikos analizė parodė, kad rilpivirino farmakokinetika įvairiuose amžiaus intervaluose (nuo 18 iki 78 metų) nesiskiria; tarp jų buvo tik du 65 metų amžiaus arba vyresni pacientai.

Lytis

Emtricitabino ir tenofoviro farmakokinetika vyriškos ir moteriškos lyties asmenims panaši. Kliniškai reikšmingų rilpivirino farmakokinetikos skirtumų tarp vyrų ir moterų nenustatyta.

Etniškumas

Jokių kliniškai svarbių emtricitabino farmakokinetikos skirtumų dėl etniškumo nenustatyta.

Vaikų populiacija

Apskritai, emtricitabino farmakokinetika kūdikiams, vaikams ir paaugliams (nuo 4 mėnesių iki 18 metų amžiaus) yra panaši, kaip ir suaugusiesiems. Rilpivirino ir tenofoviro dizoproksilio farmakokinetikos tyrimai su vaikais ir paaugliais tebevykdomi. Dozavimo vaikams rekomendacijų pateikti negalima, nes nepakanka duomenų (žr. 4.2 skyrių).

Inkstų pakenkimas

Remiantis ribotais klinikinių tyrimų duomenimis, pacientams, kuriems yra lengvas inkstų pakenkimas (KrKl 50–80 ml/min.), Eviplera vartojama vieną kartą per parą. Tačiau pacientams, kuriems nustatytas lengvas inkstų pakenkimas, ilgalaikis Eviplera sudedamųjų dalių emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio saugumas neištirtas. Todėl pacientams, kuriems yra lengvas inkstų pakenkimas, Eviplera galima vartoti tik tuo atveju, jei galima gydymo nauda viršija galimą riziką (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Eviplera nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus inkstų pakenkimas (KrKl < 50 ml/min.). Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų pakenkimas, reikalingas emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio dozės intervalo koregavimas, kurio negalima pasiekti vartojant sudėtinę tabletes (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Farmakokinetiniai duomenys buvo daugiausia nustatyti skiriant vienkartinės emtricitabino 200 mg arba tenofoviro dizoproksilio 245 mg dozes ŽIV neinfekuotiems pacientams, kuriems yra įvairaus laipsnio inkstų pakenkimas. Inkstų pakenkimo laipsnis buvo nustatytas remiantis pradiniu KrKl (normali inkstų funkcija KrKl > 80 ml/min.; lengvo laipsnio inkstų pakenkimas – KrKl = 50–79 ml/min.; vidutinio laipsnio inkstų pakenkimas – KrKl = 30–49 ml/min.; didelio laipsnio inkstų pakenkimas – KrKl = 10–29 ml/min.).

Vidutinė emtricitabino vaisto ekspozicija (% CV) padidėjo nuo 12 (25 %) $\mu\text{g}\cdot\text{val}/\text{ml}$ pacientams, kurių inkstų funkcija normali, iki 20 (6 %) $\mu\text{g}\cdot\text{val}/\text{ml}$ – kuriems yra lengvas inkstų pakenkimas, iki 25 (23 %) $\mu\text{g}\cdot\text{val}/\text{ml}$ – kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų pakenkimas ir iki 34 (6 %) $\mu\text{g}\cdot\text{val}/\text{ml}$ – pacientams, kuriems yra sunkus inkstų pakenkimas.

Vidutinė tenofoviro vaisto ekspozicija (% CV) padidėjo nuo 2 185 (12 %) $\text{ng}\cdot\text{val}/\text{ml}$ pacientams, kurių inkstų funkcija normali, iki 3 064 (30 %) $\text{ng}\cdot\text{val}/\text{ml}$ – kuriems yra lengvas inkstų pakenkimas, iki 6 009 (42 %) $\text{ng}\cdot\text{val}/\text{ml}$ – kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų pakenkimas ir iki 15 985 (45 %) $\text{ng}\cdot\text{val}/\text{ml}$ – pacientams, kuriems yra sunkus inkstų pakenkimas.

Pacientams, kuriems yra galutinė inkstų nepakankamumo stadija (GIN) ir reikalinga hemodializė, tarp dializių tenofoviro vaisto ekspozicija po 72 valandų labai padidėja iki 53 (19 %) $\mu\text{g}\cdot\text{val}/\text{ml}$ emtricitabinui ir per 48 valandas iki 42 857 (29 %) $\text{ng}\cdot\text{val}/\text{ml}$ tenofovirui.

Siekiant įvertinti tenofoviro dizoproksilio ir emtricitabino saugumą, antivirusinį poveikį bei farmakokinetiką, buvo atliktas nedidelis kliniškinis tyrimas ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems yra inkstų pakenkimas. Pacientų pogrupyje, kuriame pradinis KrKl buvo 50–60 ml/min. ir kuriems vaisto

buvo vartojama vieną kartą per parą, tenofoviro ekspozicija sustiprėjo 2–4 kartus ir pablogėjo inkstų funkcija.

Rilpivirino farmakokinetika pacientams, kuriems yra inkstų nepakankamumas, tirta nebuvo. Rilpivirino pašalinimas pro inkstus yra nežymus. Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų nepakankamumas arba GIN, koncentracija plazmoje gali padidėti dėl vaisto absorbcijos, pasiskirstymo ir (arba) metabolizmo pokyčių bei inkstų disfunkcijos. Kadangi rilpivirinas gerai jungiasi su plazmos baltymais, nėra tikėtina, kad reikšmingas jo kiekis bus pašalintas hemodializės arba peritoninės dializės metu (žr. 4.9 skyrių).

Kepenų pakenkimas

Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų pakenkimas, Eviplera dozės koreguoti nesiūloma, tačiau patartina vartoti atsargiai. Eviplera vartojimas pacientams, kuriems yra sunkus kepenų pakenkimas (C klasės CPT) netirtas. Todėl pacientams, kuriems yra sunkus kepenų pakenkimas, Eviplera vartoti nerekomenduojama (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Emtricitabino farmakokinetika pacientams, kuriems yra įvairaus laipsnio kepenų nepakankamumas, netirta.

Rilpivirino hidrochloridas daugiausia metabolizuojamas ir pašalinamas pro kepenis. Tyrime, kuriame buvo lyginami 8 pacientai, kuriems yra lengvas kepenų pakenkimas (A klasės CPT), su 8 atitinkamais kontroliniais asmenimis ir 8 pacientai, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų pakenkimas (B klasės CPT), su 8 atitinkamais kontroliniais asmenimis, rilpivirino kartotinių dozių ekspozicija buvo 47 % didesnė pacientams, kuriems yra lengvas kepenų pakenkimas, ir 5 % didesnė pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų pakenkimas. Rilpivirino vartojimas pacientams, kuriems yra sunkus kepenų pakenkimas (C klasės CPT), netirtas (žr. 4.2 skyrių). Tačiau negalima atmesti galimybės, kad esant vidutinio sunkumo pakenkimui labai padidėja farmakologiškai aktyvaus neprisijungusio rilpivirino ekspozicija.

Vienkartinė 245 mg tenofoviro dizoproksilio dozė buvo skirta ŽIV neinfekuotiems tiriamiesiems, kuriems yra įvairaus laipsnio kepenų pakenkimas, nustatytas pagal CPT klasifikaciją. Pacientams, kurių kepenys pakenktos, tenofoviro farmakokinetika nebuvo reikšmingai pakitusi, taigi dozės tokiems pacientams koreguoti nereikia. Sveikiems asmenims vidutinė (% CV) tenofoviro C_{max} buvo 223 (34,8 %) ng/ml, $AUC_{0-\infty}$ – 2.050 (50,8 %) ng•val/ml, pacientams, kuriems buvo vidutinio sunkumo kepenų pakenkimas, C_{max} buvo 289 (46,0 %) ng/ml, $AUC_{0-\infty}$ – 2.310 (43,5 %) ng•val/ml, o pacientams kuriems buvo sunkus kepenų pakenkimas, C_{max} buvo 305 (24,8 %) ng/ml, $AUC_{0-\infty}$ – 2.740 (44,0 %) ng•h/ml.

Pacientai, taip pat infekuoti hepatito B ir (arba) hepatito C virusu

Apskritai, emtricitabino farmakokinetika HBV infekuotiems pacientams buvo panaši ir sveikiems, ir ŽIV infekuotiems.

Populiacijos farmakokinetikos analizė parodė, kad kartu esanti hepatito B ir (arba) hepatito C viruso infekcija neturėjo kliniškai reikšmingo poveikio rilpivirino ekspozicijai.

Efavirenzū pagrįsto gydymo režimo pakeitimas

Tyrimo GS-US-264-0111 (žr. 5.1 skyrių) veiksmingumo duomenys rodo, kad trumpas mažesnės ekspozicijos rilpivirinu laikotarpis neturėjo įtakos Eviplera antivirusiniam poveikiui. Dėl efavirenzū kiekio plazmoje mažėjimo indukcinis poveikis mažėjo ir rilpivirino koncentracija pradėjo normalizuotis. Efavirenzū kiekio plazmoje mažėjimo ir rilpivirino koncentracijos didėjimo metu po gydymo režimo pakeitimo nė vieno paciento organizme efavirenzū ar rilpivirino kiekis nebuvo mažesnis už atitinkamą IC_{90} kiekį tuo pat metu. Pakeitus gydymo režimą, į kurią įėjo efavirenzū, dozės koreguoti nereikia.

Nėštumas ir laikotarpis po gimdymo

Pavartojus 25 mg rilpivirino kartą per parą, skiriamo kaip gydymo antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais dalis, bendra rilpivirino ekspozicija nėštumo metu buvo mažesnė (panaši 2-ajai ir 3-ajai

trimestrą) nei po gimdymo. Laisvosios rilpivirino frakcijos (t. y. aktyvios) ekspozicijos sumažėjimas nėštumo metu, palyginti su laikotarpiu po gimdymo, buvo mažiau išreikštas nei bendros rilpivirino ekspozicijos.

Moterys, kurioms 2-ąjį nėštumo trimestrą buvo skiriama 25 mg rilpivirino kartą per parą, vidutinės intraindividualios bendro rilpivirino C_{max} , AUC_{24h} ir C_{min} vertės buvo atitinkamai 21 %, 29 % ir 35 % mažesnės, palyginti su laikotarpiu po gimdymo; 3-įjį nėštumo trimestrą C_{max} , AUC_{24h} ir C_{min} vertės buvo atitinkamai 20 %, 31 % ir 42 % mažesnės, palyginti su laikotarpiu po gimdymo.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų emtricitabino farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo ir toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Įprastų rilpivirino hidrochlorido farmakologinio saugumo, vaisto pasiskirstymo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo ir toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. Grauzikams nustatytas su kepenų fermentų indukcija susijęs toksinis poveikis kepenims. Šunims pastebėtas į cholestazę panašus poveikis.

Su pelėmis ir žiurkėmis atlikti rilpivirino kancerogeniškumo tyrimai parodė šioms rūšims būdingą galimą tumorigeninį poveikį, tačiau manoma, kad jis nėra reikšmingas žmonėms.

Tyrimai su gyvūnais parodė nedidelį rilpivirino prasiskverbimą pro placentą. Nežinoma, ar rilpivirinas prasiskverbia pro moterų placentą nėštumo metu. Rilpivirino teratogeninio poveikio žiurkėms ir triušiams nenustatyta.

Įprastų tenofoviro dizoproksilio farmakologinio saugumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo ir toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. Su žiurkėmis, šunimis ir beždžionėmis atliktų kartotinių dozių toksiškumo tyrimų metu, esant didesnei arba tokiai pačiai kaip klinikinė ekspozicija koncentracijai, nustatyti inkstų ir kaulų pokyčiai bei fosfatų kiekio serume sumažėjimas, kurie gali turėti klinikinės reikšmės. Toksinis poveikis kaulams pasireiškia osteomaliacija (beždžionėms) ir sumažėjusiu KMT (žiurkėms ir šunims).

Vieno mėnesio trukmės arba trumpesni emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio derinio genotoksiškumo ir kartotinių dozių toksiškumo tyrimai, lyginant su atskirų sudedamųjų dalių tyrimais, toksinio poveikio padidėjimo neparodė.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės branduolys

Kroskarmeliozės natrio druska
Laktozė monohidratas
Magnio stearatas
Mikrokristalinė celiuliozė
Polisorbatas 20
Povidonas
Pregelifikuotas kukurūzų krakmolos

Plėvelė

Hipromeliozė
Indigokarminas
Laktozė monohidratas
Polietilenglikolis
Raudonasis geležies oksidas
Saulėlydžio geltonasis FCF (E110)
Titano dioksidas
Triacetinas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Buteliuką laikyti sandarų.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukas su vaikų neatidaromu polipropileno uždoriu, po 30 plėvele dengtų tablečių ir su silikagelio sausikliu.

Yra tiekiamos tokių dydžių pakuotės: išorinėse dėžutėse yra 1 buteliukas, kuriame yra 30 plėvele dengtų tablečių, išorinėse dėžutėse yra 90 (3 buteliukai po 30) plėvele dengtų tablečių. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Airija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2011 m. lapkričio mėn. 28 d.
Paskutinio perregistravimo data 2016 m. liepos mėn. 22 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKO IR DĖŽUTĖS ŽENKLINIMAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Eviplera 200 mg/25 mg/245 mg plėvele dengtos tabletės
emtricitabinas/rilpivirinas/tenofoviro dizoproksilis

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 200 mg emtricitabino, 25 mg rilpivirino (hidrochlorido pavidalu) ir 245 mg tenofoviro dizoproksilio (fumarato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Vaisto sudėtyje yra laktozės monohidrato ir saulėlydžio geltonojo FCF (E110), žr. pakuotės lapelį.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 plėvele dengtų tablečių
90 (3 buteliukai po 30) plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Buteliuką laikyti sandarų.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/11/737/001 30 plėvele dengtų tablečių
EU/1/11/737/002 90 (3 buteliukai po 30) plėvele dengtų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Eviplera [tik ant išorinės pakuotės]

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi. [Tik ant išorinės pakuotės]

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC {numeris}
SN {numeris}
NN {numeris}
[Tik ant išorinės pakuotės]

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Eviplera 200 mg/25 mg/245 mg plėvele dengtos tabletės emtricitabinas / rilpivirinas / tenofoviro dizoproksilis

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Eviplera ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Eviplera
3. Kaip vartoti Eviplera
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Eviplera
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Eviplera ir kam jis vartojamas

Eviplera sudėtyje yra trys veikliosios medžiagos, naudojamos žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) infekcijai gydyti:

- emtricitabinas, nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorius (NATI);
- rilpivirinas, ne nukleotidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorius (NNATI);
- tenofoviro dizoproksilis, nukleotidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorius (NtATI).

Kiekviena iš šių veikliųjų medžiagų, dar vadinamų antiretrovirusiniais vaistais, veikia trikdydama fermento (baltymo, vadinamo „atvirkštine transkriptaze“), kuris yra būtinas viruso reprodukuvimuisi, veiklą.

Eviplera mažina ŽIV kiekį Jūsų organizme. Tai sustiprins Jūsų imuninę sistemą ir sumažins su ŽIV infekcija susijusios ligos atsiradimo riziką.

Eviplera yra vartojamas žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) infekcijai suaugusiesiems nuo 18 metų amžiaus.

2. Kas žinotina prieš vartojant Eviplera

Eviplera vartoti negalima

- **Jeigu yra alergija** emtricitabinui, rilpivirinui, tenofoviro dizoproksiliui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos šio lapelio 6 skyriuje).

→ Jeigu taip yra, nedelsiant pasakykite gydytojui.

- **Jeigu šiuo metu vartojate bent vieną iš šių vaistų:**
 - **karbamazepiną, okskarbazepiną, fenobarbitalį ir fenitoiną** (vaistus, skirtus epilepsijai gydyti ir priepuoliams išvengti);

- **rifampiciną ir rifapentiną** (skirtus tam tikroms bakterinėms infekcijoms, pvz., tuberkuliozei, gydyti);
- **omeprazolą, lansoprazolą, rabeprazolą, pantoprazolą ir ezomeprazolą** (protonų siurblio inhibitorius, t. y., vaistus, skirtus skrandžio opoms, rėmeniui, rūgšties reflukso ligai išvengti ir gydyti);
- **deksametazoną** (kortikosteroidą, skirtą uždegimui gydyti ir imuninei sistemai slopinti), kai vartojamas per burną arba suleidžiamas (išskyrus gydymą vienkartinė doze);
- **preparatus, kurių sudėtyje yra jonažolių** (*Hypericum perforatum*) (vaistažolių preparatą, vartojamą nuo depresijos ir nerimo).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kol vartojate Eviplera, gydytojas turi toliau Jus prižiūrėti.

- Šis vaistas nepagydo ŽIV infekcijos. Vartojant Eviplera Jums vis tiek gali išsivystyti infekcijos ar kitos ligos, susijusios su ŽIV infekcija.
- **Jeigu sergote inkstų liga** arba tyrimai rodo inkstų ligas, **pasakykite apie tai gydytojui**. Eviplera gali pakenkti inkstams. Prieš pradėdamas gydymą ir gydymo metu gydytojas gali paskirti kraujo tyrimus inkstų funkcijai iširti. Eviplera vartoti nerekomenduojama, jei sergate vidutinio sunkumo arba sunkia inkstų liga.

Eviplera paprastai nėra skiriamas kartu su kitais vaistais, galinčiais pažeisti inkstus (žr. *Kiti vaistai ir Eviplera*). Jeigu tai būtina, gydytojas stebės Jūsų inkstų funkciją kartą per savaitę.

- Pasakykite gydytojui, jeigu sergate osteoporozė, esate patyrę kaulų lūžių arba sergate kaulų ligomis.
- **Jeigu sergote kepenų ligomis, įskaitant hepatitą, kreipkitės į gydytoją.** ŽIV sergantiems pacientams, sergantiems kepenų ligomis (tarp jų ir lėtiniu hepatitu B ir C), gydomiems antiretrovirusiniais vaistais, yra didesnė sunkių ir galbūt gyvybei pavojingų kepenų ligų rizika. Jeigu sergate hepatitu B, gydytojas atidžiai apsvarstys Jums geriausią gydymo režimą. Dvi iš veikliųjų Eviplera medžiagų (tenofoviro dizoproksilis ir emtricitabinas) kažkiek veikia hepatito B virusą. Jeigu sergote kepenų liga arba lėtine hepatito B infekcija, gydytojas gali atlikti kraujo tyrimus, kad stebėtų Jūsų kepenų funkciją.

Jeigu sergate hepatitu B, nustojus vartoti Eviplera, kepenų sutrikimai gali pasunkėti. Svarbu, kad nenustotumėte vartoti Eviplera, nepasitarę su gydytoju: žr. 3 skyrių, *Nustojus vartoti Eviplera*.

- **Nedelsdami pasakykite gydytojui ir nutraukite Eviplera vartojimą, jeigu Jums atsirado odos išbėrimas su šiais simptomais: karščiavimu, pūslėmis, akių paraudimu ir veido, burnos arba kūno patinimu.** Šie simptomai gali tapti sunkūs arba galbūt pavojingi gyvybei.
- **Jeigu Jūs esate vyresnis nei 65 metų, pasakykite apie tai gydytojui.** Eviplera vartojimas vyresniems nei 65 metų pacientams iširtas nepakankamai. Jeigu Jūs esate vyresnis nei 65 metų ir Jums paskirta Eviplera, gydytojas atidžiai stebės Jūsų būklę.

Kol vartojate Eviplera

Pradėję vartoti Eviplera, stebėkite, ar neatsiranda:

- kokių nors uždegimo ar infekcijos požymių;
- kaulų sutrikimų (pasireiškia nuolatiniu ar stipresniu kaulų skausmu ir kartais sukelia lūžius) taip pat gali atsirasti dėl inkstų kanalėlių ląstelių pažeidimų (žr. 4 skyrių *Galimas šalutinis poveikis*). Pasakykite gydytojui, jei Jums skauda kaulus arba patyrėte kaulų lūžius.

Tenofoviras dizoproksilis (Eviplera sudėtinė dalis) taip pat gali sukelti kaulų masės mažėjimą. Vertinant apskritai, tenofoviro dizoproksilio poveikis suaugusiųjų ilgalaikiai kaulų sveikatai ir lūžių rizikai atėityje nėra aiškus.

→ Jeigu pastebėjote bent vieną iš šių simptomų, nedelsdami pasakykite gydytojui.

Vaikams ir paaugliams

Negalima skirti šio vaisto vaikams ir paaugliams iki 18 metų amžiaus.

Kiti vaistai ir Eviplera

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto ir vaistažolių vaistus, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Pasakykite gydytojui, jeigu vartojate bent vieną iš toliau išvardytų vaistų.

- **Bet kurių vaistų, kurių sudėtyje yra:**
 - emtricitabino;
 - rilpivirino;
 - tenofoviro dizoproksilio;
 - tenofoviro alafenamido;
 - bet kurių kitų priešvirusinių vaistų, kurių sudėtyje yra lamivudino ar adefoviro dipivoksilio.

Eviplera gali sąveikauti su kitais vaistais. Todėl gali pakisti Eviplera ar kitų vaistų kiekis kraujyje. Dėl to Jūsų vartojami vaistai gali nebeveikti tinkamai arba gali pasunkėti šalutinis poveikis. Kai kuriais atvejais gydytojui gali reikėti pakoreguoti Jūsų vartojamą dozę arba atlikti kraujo tyrimus.

- **Vaistų, kurie gali pažeisti inkstus, pavyzdžiui:**
 - aminoglikozidai (streptomocinas, neomicinas ir gentamicinas), vankomicinas (bakterinėms infekcijoms gydyti);
 - foskarnetas, gancikloviras, cidofoviras (virusinėms infekcijoms gydyti);
 - amfotericinas B, pentamidinas (grybelinėms infekcijoms gydyti);
 - interleukinas-2 dar vadinamas aldesleukinu (vėžiui gydyti);
 - nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU, kaulų ar raumenų skausmui malšinti).
- **Vaistų, kurių sudėtyje yra didanozino (ŽIV infekcijai gydyti):** vartojant Eviplera kartu su kitais antivirusiniais vaistais, turinčiais didanozino, gali padidėti didanozino koncentracija kraujyje ir sumažėti CD4+ ląstelių skaičius. Retai buvo paminėti kasos uždegimo ir laktacidozės (padidėjęs pieno rūgšties kiekis kraujyje) atvejai, kurie kartais sukėlė mirtį, kartu vartojant vaistus, sudėtyje turinčius tenofoviro dizoproksilio ir didanozino. Jūsų gydytojas rūpestingai apsvarstys, ar jis Jus gydys kitais vaistais, skirtais ŽIV infekcijai gydyti (žr. *Kiti vaistai, skirti ŽIV infekcijai gydyti*).
- **Kitų vaistų, skirtų ŽIV infekcijai gydyti:** ne nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai (NNATI). Eviplera sudėtyje yra NNATI (rilpivirino), todėl Eviplera negalima vartoti kartu su kitais šio tipo vaistais. Jei reikia, gydytojas su Jumis aptars kito vaisto vartojimą.
- **Rifabutino** – vaisto, skirto tam tikroms bakterinėms infekcijoms gydyti. Šis vaistas gali sumažinti rilpivirino (Eviplera sudedamosios dalies) kiekį kraujyje. Gydytojui gali reikėti skirti Jums papildomą rilpivirino dozę ŽIV infekcijai gydyti (žr. 3 skyrių, *Kaip vartoti Eviplera*).

- **Antibiotikų, skirtų bakterinėms infekcijoms**, įskaitant tuberkuliozę, **gydyti**, kurių sudėtyje yra:
 - klaritromicino;
 - eritromicino.
 Šie vaistai gali padidinti rilpivirino (Eviplera sudedamosios dalies) kiekį kraujyje. Gydytojui gali reikėti pakeisti antibiotiko dozę arba skirti Jums kitą antibiotiką.
 - **Vaistų, skirtų skrandžio opoms, rėmeniui arba rūgšties refliksui gydyti**, pavyzdžiui:
 - antacidai (aliuminio / magnio hidroksidas arba kalcio karbonatas);
 - H₂ antagonistai (famotidinas, cimetidinas, nizatidinas arba ranitidinas).
 Šie vaistai gali sumažinti rilpivirino (Eviplera sudedamosios dalies) kiekį kraujyje. Jeigu vartojate vieną iš šių vaistų, gydytojas Jums skirs kitą vaistą skrandžio opoms, rėmeniui arba rūgšties refliksui gydyti arba rekomenduos, kaip ir kada vartoti tą vaistą.
 - **Jeigu vartojate antacidinį preparatą** (pvz., vaistą, kurio sudėtyje yra magnio arba kalio), vartokite jį likus ne mažiau kaip 2 valandoms iki Eviplera vartojimo arba praėjus ne mažiau kaip 4 valandoms po Eviplera vartojimo (žr. 3 skyrių, *Kaip vartoti Eviplera*).
 - **Jeigu vartojate H₂ antagonistą** (taip pat vartojamą skrandžio rūgštingumui arba rūgšties reflukso ligai gydyti), vartokite jį likus ne mažiau kaip 12 valandų iki Eviplera vartojimo arba praėjus ne mažiau kaip 4 valandoms po Eviplera vartojimo. Jeigu vartojate Eviplera, H₂ antagonistus galima vartoti tik kartą per parą. H₂ antagonistų negalima vartoti du kartus per parą. Pasikalbėkite su gydytoju apie kitą dozavimo režimą (žr. 3 skyrių, *Kaip vartoti Eviplera*).
 - **Metadono** vaisto, skirto priklausomybei nuo opiatų gydyti, nes gydytojui gali reikėti keisti Jūsų vartojamą metadono dozę.
 - **Dabigatrano eteksilato** – vaisto, skirto širdies būklėms gydyti, nes gydytojui gali reikėti stebėti šio vaisto koncentraciją Jūsų kraujyje.
- **Jeigu vartojate bet kurį iš šių vaistų, pasakykite gydytojui.** Nenutraukite gydymo prieš tai nepasitarę su gydytoju.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

- Eviplera vartojimo laikotarpiu **naudokite veiksmingą kontracepcijos metodą.**
- **Jei esate nėščia arba planuojate pastoti, nedelsdama pasakykite gydytojui.** Nėščiosios turi aptarti Eviplera vartojimą su gydytoju. Gydytojas su Jumis aptars galimą Eviplera vartojimo naudą ir riziką Jums ir Jūsų vaikui.
- **Jei Eviplera vartojote** nėštumo metu, gydytojas gali prašyti reguliariai atlikti kraujo ir kitokius diagnostinius tyrimus, kad galėtų stebėti Jūsų vaiko vystymąsi. Vaikams, kurių motinos nėštumo metu vartojo NATI, apsaugos nuo ŽIV nauda yra didesnė už galimą šalutinio poveikio pavojų.

Nežindykite gydymo Eviplera metu. Tai būtina dėl to, kad veikliosios šio vaisto medžiagos patenka į moters pieną.

Žindyti nerekomenduojama ŽIV infekuotoms moterims, nes per motinos pieną kūdikis gali užsikrėsti ŽIV.

Jeigu žindote arba svarstote galimybę žindyti, turite **kuo greičiau pasitarti su gydytoju.**

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Po vaisto vartojimo negalima vairuoti ir valdyti mechanizmų, jeigu jaučiatės pavargę, mieguisti arba svaigsta galva.

Eviplera sudėtyje yra laktozės, saulėlydžio geltonojo FCF (E110) ir natrio

- Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.
- **Jeigu Jums yra alergija saulėlydžio geltonajam FCF / E110, pasakykite gydytojui.** Eviplera sudėtyje yra saulėlydžio geltonojo FCF (dar vadinamo „E110“), kuris gali sukelti alerginių reakcijų.
- Šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Eviplera

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Įprasta dozė: viena tabletė, vartojama per burną kiekvieną dieną. Tabletę reikia vartoti su maistu. Tai svarbu tam, kad organizmas pasisavintų reikiamą veikliosios medžiagos kiekį. Vien maistingas gėrimas maisto pakeisti negali.

Prarykite visą tabletę, užgerdami vandeniu.

Negalima tabletės kramtyti, traiškyti ar dalyti, nes gali pakisti vaisto pasisavinimas Jūsų organizme.

Jeigu gydytojas nuspręs nustoti skirti vieną iš Eviplera sudedamųjų dalių arba pakeisti Eviplera dozę, vietoje šio sudėtinio preparato Jums gali būti paskirtas emtricitabinas, rilpivirinas ir / arba tenofoviro dizoproksilis atskirai arba kartus su kitais vaistais ŽIV infekcijai gydyti.

Jeigu vartojate antacidinį vaistinį preparatą, pvz., vaistą, kurio sudėtyje yra magnio arba kalio, vartokite jį likus ne mažiau kaip 2 valandoms iki Eviplera vartojimo arba praėjus ne mažiau kaip 4 valandoms po Eviplera vartojimo.

Jeigu vartojate H₂ antagonistą, pvz., famotidiną, cimetidiną, nizatidiną arba ranitidiną, vartokite jį likus ne mažiau kaip 12 valandų iki Eviplera vartojimo arba praėjus ne mažiau kaip 4 valandoms po Eviplera vartojimo. Jeigu vartojate Eviplera, H₂ antagonistus galima vartoti tik kartą per parą. H₂ antagonistų negalima vartoti du kartus per parą. Pasikalbėkite su gydytoju apie kitą dozavimo režimą.

Jeigu vartojate rifabutiną. Gydytojui gali reikėti skirti Jums papildomą rilpivirino dozę. Vartokite rilpivirino tabletę tuo pat metu, kai vartosite Eviplera. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Pavartojus per didelę Eviplera dozę

Jeigu atsitiktinai išgėrėte didesnę už rekomenduojamą Eviplera dozę, Jums gali padidėti šio vaisto šalutinio poveikio pasireiškimo rizika (žr. 4 skyrių *Galimas šalutinis poveikis*).

Nedelsdami pasitarkite su gydytoju ar kreipkitės į artimiausią ligoninės priėmimo skyrių. Su savimi turėkite buteliuką su tabletėmis, kad galėtumėte lengvai paaiškinti, kokius vaistus Jūs vartojote.

Pamiršus pavartoti Eviplera

Svarbu nepamiršti nė vienos Eviplera dozės.

Jeigu pamiršote pavartoti Eviplera dozę:

- **jeigu tai pastebėjote praėjus ne daugiau kaip 12 valandų** nuo įprasto Eviplera vartojimo laiko, išgerkite tabletę kiek galima greičiau. Visada gerkite tabletę su maistu. Sekančią vaisto dozę vartokite įprastu metu.
- **jeigu tai pastebėjote praėjus 12 arba daugiau valandų** nuo įprasto Eviplera vartojimo laiko, praleistos dozės nevartokite. Palaukite ir suvartokite kitą dozę įprastu laiku, su maistu.

Jeigu per 4 valandas po to, kai išgėrėte Eviplera, vėmėte, turite suvartoti su maistu dar vieną Eviplera tabletę. **Jeigu vėmėte praėjus daugiau kaip 4 valandoms nuo Eviplera vartojimo**, dar vienos Eviplera dozės vartoti nereikia iki kitos dozės pagal įprastą vartojimo grafiką.

Nenustokite vartoti Eviplera

Nenustokite vartoti Eviplera prieš tai nepasitarę su gydytoju. Nustojus vartoti Eviplera, gali labai pasikeisti Jūsų organizmo atsakas į būsimą gydymą. Jei dėl kokios priežasties gydymas Eviplera nutraukiamas, pasitarkite su gydytoju prieš vėl pradėdami vartoti Eviplera tabletes. Jeigu Jums yra sutrikimų arba reikia koreguoti Jūsų vartojamą dozę, gydytojas gali apsvarstyti galimybę skirti Jums Eviplera sudedamąsias dalis atskirai.

Kai lieka nebedaug Eviplera, išigykite daugiau iš gydytojo arba vaistininko. Tai labai svarbu, nes net trumpą laiką nustojus vartoti šį vaistą, viruso kiekis gali pradėti didėti. Virusas gali tapti atsparesnis gydymui.

Jeigu Jums yra ŽIV infekcija ir hepatitas B, labai svarbu nenutraukti gydymo Eviplera nepasitarus su gydytoju. Kai kuriems pacientams, nutraukus gydymą emtricitabinu arba tenofoviro dizoproksiliu (dviem iš trijų Eviplera veikliųjų medžiagų), kraujo tyrimai arba simptomai rodė hepatito pablogėjimą. Jeigu Eviplera vartojimas nutraukiamas, gydytojas gali rekomenduoti Jums vėl tęsti hepatito B gydymą. Jums gali reikti atlikti kraujo tyrimus, norėdamas patikrinti, ar Jūsų kepenų funkcija gera, 4 mėnesius po gydymo nutraukimo. Nerekomenduojama nutraukti gydymo pacientams, kuriems yra toli pažengusi kepenų liga ar cirozė, nes dėl to gali paūmėti hepatitas, o tai gali kelti pavojų gyvybei.

→ **Nedelsdami pasakykite gydytojui** apie nutraukus gydymą pasireiškiančius naujus arba neįprastus simptomus, ypač simptomus, kuriuos siejate su hepatito B infekcija.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Galimas šalutinis poveikis: nedelsdami pasakykite gydytojui

- **Laktatacidozė (padidėjęs pieno rūgšties kiekis kraujyje)** yra retas, tačiau galintis kelti pavojų gyvybei šalutinis kai kurių vaistų nuo ŽIV poveikis. Laktatacidozė dažniau pasireiškia moterims, ypač turinčioms viršsvorio, ir kepenų liga sergantiems žmonėms. Toliau išvardyti šalutinio poveikio požymiai gali būti laktatacidozės simptomai:
 - gilus, dažnas kvėpavimas;
 - nuovargis arba mieguistumas;
 - pykinimas, vėmimas;
 - pilvo skausmas.

→ **Jeigu manote, kad Jums gali būti laktatacidozė, nedelsiant kreipkitės į gydytoją.**

Bet kokie uždegimo arba infekcijos požymiai. Kai kuriems pacientams, sergantiems pažengusia ŽIV infekcija (AIDS) ir anksčiau sirgusiems oportunistinėmis infekcijomis (infekcijomis, pasireiškiančios žmonėms, kurių nusilpusi imuninė sistema), pradėjus ŽIV gydymą netrukus gali atsirasti ankstesnių infekcijų uždegimo požymių ir simptomų. Manoma, kad šie simptomai atsiranda

gerėjant organizmo imuniniam atsakui, kuris leidžia organizmui kovoti su infekcijomis, kurios galbūt buvo organizme be pastebimų simptomų.

Pradėjus vartoti vaistų ŽIV sukeltai infekcinei ligai gydyti, be oportunistinių infekcijų, Jums gali atsirasti ir autoimuninių sutrikimų (tai būklės, kurios pasireiškia imuninei sistemai atakuojant sveikus kūno audinius). Autoimuniniai sutrikimai gali pasireikšti per daug mėnesių nuo gydymo pradžios. Jeigu pastebite bet kokius infekcijos simptomus ar kitokius simptomus, pvz., raumenų silpnumą, silpnumą, prasidedantį nuo plaštakų ar pėdų ir plintantį į liemenį, palpitaciją, drebulį arba padidėjusį aktyvumą, nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją dėl būtino gydymo.

→ Jeigu pastebėjote bent vieną uždegimo ar infekcijos simptomą, nedelsdami praneškite gydytojui.

Labai dažnas šalutinis poveikis

(gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- viduriavimas, vėmimas, pykinimas;
- miego pablogėjimas (*nemiga*);
- galvos svaigimas, galvos skausmas;
- išbėrimas;
- silpnumo jausmas.

Tyrimai taip pat gali rodyti:

- sumažėjusį fosfatų kiekį kraujyje;
- padidėjusį kreatiniazės kiekį kraujyje, dėl kurio gali pasireikšti raumenų skausmas ir silpnumas;
- padidėjusį cholesterolio kiekį ir (arba) kasos amilazės kiekį kraujyje;
- padidėjusį kepenų fermentų kiekį kraujyje.

→ Jeigu pasireiškia sunkus šalutinis poveikis, pasakykite gydytojui.

Dažnas šalutinis poveikis

(gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- sumažėjęs apetitas;
- depresija ir prislėgta nuotaika;
- nuovargis, mieguistumas;
- apsnūdimas;
- skausmas, pilvo skausmas arba diskomfortas, pilvo pūtimas, sausa burna;
- nenormalūs sapnai, miego sutrikimai;
- virškinimo sutrikimai, pasireiškiantys diskomfortu po valgio, pilvo pūtimu;
- bėrimas (įskaitant raudonas dėmeles ar spuogelius, kartais su pūslelėmis ir odos pabrinkimu), kas gali rodyti alerginę reakciją, niežulys, odos spalvos pokyčiai, įskaitant odos patamsėjimą lopais;
- kitos alerginės reakcijos: švokščiantis alsavimas, patinimas ar apsvaigimas;
- kaulų masės sumažėjimas.

Tyrimai taip pat gali rodyti:

- sumažėjusį leukocitų kiekį kraujyje (sumažėjus leukocitų kiekiui kraujyje Jūs galite tapti imlesnis infekcijai);
- sumažėjusį trombocitų (kraujo ląstelių, dalyvaujančių kraujo krešėjime) kiekį;
- sumažėjusį hemoglobino kiekį kraujyje (sumažėjusį raudonųjų kraujo ląstelių kiekį kraujyje);
- padidėjusį riebiųjų rūgščių (*trigliceridų*) kiekį, bilirubino ar cukraus kiekį kraujyje;
- kasos sutrikimus.

→ Jeigu pasireiškia sunkus šalutinis poveikis, pasakykite gydytojui.

Nedažnas šalutinis poveikis

(gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių)

- anemija (sumažėjęs raudonųjų kraujo kūnelių kiekis);
- pilvo skausmas, sukeltas kasos uždegimo;
- raumenų irimas, raumenų skausmas arba silpnumas;
- veido, lūpų, liežuvio arba ryklės tinimas;
- uždegimo arba infekcijos požymiai arba simptomai;
- sunkios odos reakcijos, įskaitant išbėrimą, lydimą karščiavimo, patinimo ir kepenų funkcijos sutrikimų;
- inkstų kanalėlių ląstelių pažeidimai.

Tyrimai taip pat gali rodyti:

- kalio kiekio kraujyje sumažėjimą;
- padidėjusį kreatinino kiekį kraujyje;
- šlapimo pokyčius.

→ Jeigu pasireiškia sunkus šalutinis poveikis, pasakykite gydytojui.

Retas šalutinis poveikis

(gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1 000 žmonių)

- laktacidozė (žr. Galimas šalutinis poveikis: nedelsdami pasakykite gydytojui);
- nugaros skausmas, sukeltas inkstų ligos, įskaitant inkstų funkcijos nepakankamumą. Gydytojas tikriausiai atliks kraujo tyrimus, norėdamas patikrinti, ar Jūsų inkstų funkcija gera.
- kepenų suriebėjimas;
- odos ar akių pageltimas, niežulys arba pilvo skausmas, sukeltas kepenų uždegimo;
- inkstų uždegimas, padidėjęs šlapimo kiekis ir troškulys;
- kaulų suminkštėjimas (lydimas kaulų skausmų ir kartais sukeltis lūžius).

Dėl inkstų kanalėlių ląstelių pažeidimų gali pasireikšti raumenų irimas, kaulų suminkštėjimas (lydimas kaulų skausmų ir kartais sukeltis lūžius), raumenų skausmas, raumenų silpnumas, kalio ir fosfatų kiekio kraujyje sumažėjimas.

→ Jeigu pasireiškia sunkus šalutinis poveikis, pasakykite gydytojui.

Kitas poveikis, kuris gali pasireikšti ŽIV gydymo metu

Toliau nurodyto šalutinio poveikio dažnis nežinomas (dažnis negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

- **Poveikis kaulams.** Taikant kombinuotą antiretrovirusinį gydymą, pvz., Eviplera, kai kuriems pacientams gali atsirasti kaulų liga, vadinama *kaulų nekroze* (kaulų audinio žuvimas, atsiradęs sutrikus kraujo patekimui į kaulą). Tarp daugelio šios ligos rizikos veiksnių gali būti ilgalaikis tokio tipo vaisto vartojimas, kortikosteroidų vartojimas, alkoholio vartojimas, labai nusilpusi imuninė sistema ir antsvoris. Kaulų nekrozės požymiai yra šie:
 - sąnarių sustingimas;
 - sąnarių (ypač klubų, kelių ir pečių) gėla ir skausmas;
 - pasunkėję judesiai.

→ Jeigu pastebite kuriuos nors iš šių simptomų, pasakykite apie tai savo gydytojui.

ŽIV gydymo metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tai iš dalies yra susiję su pagerėjusia sveikata ir gyvenimo būdu, o lipidų koncentracijos kraujyje padidėjimas kartais būna susijęs su pačiais vaistais nuo ŽIV. Gydytojas patikrins, ar yra šių pakitimų.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.** Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Eviplera

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant buteliuko ir dėžutės po {Tinka iki} nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Buteliuką laikyti sandarų.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Eviplera sudėtis

- **Veikliosios medžiagos yra** *emtricitabinas, rilpivirinas ir tenofoviro dizoprosilis*. Kiekvienoje Eviplera plėvele dengtoje tabletėje yra 200 mg emtricitabino, 25 mg rilpivirino (hidrochlorido pavidalu) ir 245 mg tenofoviro dizoprosilio (fumarato pavidalu).

- **Pagalbinės medžiagos yra:**

Tabletės branduolys:

mikrokristalinė celiuliozė, laktozės monohidratas, povidonas, pregelifikuotas kukurūzų krakmolos, polisorbato 20, kroskarmeliozės natrio druska ir magnio stearatas.

Plėvelė:

hipromeliozė, indigokarminas, laktozės monohidratas, polietilenglikolis, raudonasis geležies oksidas, saulėlydžio geltonasis FCF (E110), titano dioksidas ir triacetinas.

Eviplera išvaizda ir kiekis pakuotėje

Eviplera yra rausvai violetinė, kapsulės formos plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje yra įspaustas užrašas „GSI“, o kita pusė yra lygi. Eviplera tiekiamas buteliukuose po 30 tablečių ir pakuotėse, kurias sudaro 3 buteliukai po 30 tablečių. Kiekviename buteliuke yra silikagelio sausiklio, kurį reikia laikyti buteliuke, kad būtų apsaugotos tabletės. Silikagelio sausiklis yra atskirame paketylyje arba dėžutėje; negalima jo praryti.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Airija

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

IV PRIEDAS
MOKSLINĖS IŠVADOS IR REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO (-Ų) SĄLYGŲ KEITIMO
PAGRINDAS

Mokslinės išvados

Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas (*PRAC*), atsižvelgdamas į *PRAC* parengtą emtricitabino / rilpivirino / tenofoviro dizoproksilio periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarė toliau išdėstytas mokslines išvadas.

Atsižvelgdamas į turimus klinikinių tyrimų, literatūros šaltinių, spontaninių pranešimų duomenis apie kaulų mineralinio tankio sumažėjimą ir atsižvelgdamas į tikėtiną veikimo mechanizmą, *PRAC* laikosi nuomonės, kad priežastinis ryšys tarp emtricitabino / rilpivirino / tenofoviro dizoproksilio vartojimo ir kaulų mineralinio tankio sumažėjimo yra bent pagrįstai galimas. *PRAC* taip pat mano, kad dabartinis įspėjimas ir (arba) atsargumo priemonė dėl poveikio kaulams turėtų būti dar labiau sugriežtinti. *PRAC* padarė išvadą, kad turi būti atitinkamai pakeisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra emtricitabino / rilpivirino / tenofoviro dizoproksilio, informaciniai dokumentai.

Peržiūrėjęs *PRAC* rekomendaciją, Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (*CHMP*) pritaria *PRAC* bendrosioms išvadoms ir argumentams, kuriais pagrįsta ši rekomendacija.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Remdamasis mokslinėmis išvadomis dėl emtricitabino / rilpivirino / tenofoviro dizoproksilio, *CHMP* laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra emtricitabino / rilpivirino / tenofoviro dizoproksilio, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CHMP rekomenduoja pakeisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas.