

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Eviplera 200 mg/25 mg/245 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką powlekana zawiera 200 mg emtrycytabiny, 25 mg ryłpiwiryny (w postaci chlorowodoru) oraz 245 mg dizoproksylu tenofowiru (w postaci fumaranu).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda tabletką powlekana zawiera 277 mg laktozy jednowodnej i 4 mikrogramy laku glinowego żółcieni pomarańczowej (E110).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletką powlekana.

Fioletoworóżowa tabletką powlekana w kształcie kapsułki, o wymiarach 19 mm × 8,5 mm, z wytłoczonym na jednej stronie oznakowaniem „GSI”, gładka z drugiej strony.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Eviplera jest wskazany do leczenia dorosłych, zakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności typu 1 (HIV-1) bez znanej mutacji związanej z opornością na klasę nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (ang. *non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor*, NNRTI), tenofowir lub emtrycytabinę oraz z mianem RNA HIV-1 $\leq 100\ 000$ kopii/ml (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1).

Wytyczną do stosowania produktu Eviplera powinny być wyniki testów oporności genotypowej i (lub) dane dotyczące oporności w historii choroby (patrz punkty 4.4 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Terapia produktem Eviplera powinna zostać rozpoczęta przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu zakażenia HIV.

Dawkowanie

Dorośli

Zalecana dawka produktu Eviplera to jedna tabletką zażywana doustnie jeden raz na dobę. Produkt Eviplera **należy przyjmować z pożywieniem** (patrz punkt 5.2).

W przypadku, gdy wskazane jest zaprzestanie leczenia jedną z substancji czynnych produktu Eviplera lub gdy niezbędna jest modyfikacja dawkowania, można skorzystać z dostępnych w obrocie produktów zawierających samą emtrycytabinę, sam chlorowodorek ryłpiwiryny lub sam dizoproksyl tenofowiru. Należy zapoznać się z Charakterystykami Produktów Leczniczych tych leków.

Jeżeli pacjent pominął dawkę produktu Eviplera i minęło mniej niż 12 godzin od zwykłej pory przyjmowania dawki, powinien jak najszybciej przyjąć produkt Eviplera z pożywieniem i powrócić do

zwykłego schematu dawkowania. Jeżeli pacjent pominął dawkę produktu Eviplera i minęło więcej niż 12 godzin, nie powinien przyjmować pominiętej dawki i po prostu powrócić do zwykłego schematu dawkowania.

Jeśli w ciągu 4 godzin od przyjęcia produktu Eviplera u pacjenta wystąpiły wymioty, powinien przyjąć kolejną tabletkę produktu Eviplera z pożywieniem. Jeśli wymioty wystąpią po upływie więcej niż 4 godzin od przyjęcia produktu Eviplera, nie jest konieczne przyjmowanie drugiej dawki produktu Eviplera aż do następnej regularnie wyznaczonej dawki.

Dostosowanie dawki

Jeśli produkt Eviplera jest podawany równocześnie z ryfabutyną, zalecane jest przyjmowanie dodatkowej 25 mg tabletki ryłpiwiryny na dobę jednocześnie z produktem Eviplera, przez okres równoczesnego podawania ryfabutyiny (patrz punkt 4.5).

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Produkt Eviplera nie badano u pacjentów w wieku powyżej 65 lat. Należy zachować ostrożność podając produkt Eviplera pacjentom w podeszłym wieku (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Niewydolność nerek

Leczenie produktem Eviplera prowadziło do wczesnego, małego zwiększenia średniego stężenia kreatyniny w surowicy, które nie zmieniało się w czasie i nie jest uznawane za znaczące klinicznie (patrz punkt 4.8).

Ograniczone dane z badań klinicznych przemawiają za dawkowaniem produktu Eviplera raz na dobę u pacjentów z lekką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny (CrCl) 50–80 ml/min). Jednak nie oceniano długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania substancji czynnych produktu Eviplera — emtrycytabiny i dizoproksylu tenofowiru — u pacjentów z lekką niewydolnością nerek. Z tego powodu u pacjentów z lekką niewydolnością nerek produkt Eviplera należy stosować tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści z leczenia przeważają nad możliwymi zagrożeniami (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Produkt Eviplera nie jest zalecany u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek (CrCl <50 ml/min). U pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek konieczne jest dostosowanie odstępów między dawkami emtrycytabiny i dizoproksylu tenofowiru, co nie jest możliwe w przypadku tabletki złożonej (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Niewydolność wątroby

Dane dotyczące stosowania produktu Eviplera u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością wątroby [stopień A lub B według klasyfikacji Child-Pugh-Turcotte'a (CPT)] są ograniczone. Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Eviplera u pacjentów z lekką lub umiarkowaną niewydolnością wątroby. Produkt Eviplera należy stosować ostrożnie u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby. Produktu Eviplera nie badano u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (stopień C według klasyfikacji CPT). Z tego powodu produkt Eviplera nie jest zalecany u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2).

W przypadku przerwania podawania produktu Eviplera pacjentom zakażonym równocześnie HIV i wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) konieczne jest ścisłe monitorowanie pacjentów w celu wykrycia objawów zaostrzenia zapalenia wątroby (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Eviplera u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Aktualne dane przedstawiono w punkcie 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Ciąża

W czasie ciąży obserwowano mniejsze narażenia na ryłpiwirynę (jeden ze składników produktu Eviplera), dlatego konieczne jest ściśle monitorowanie miana wirusa. Ewentualnie, można także rozważyć zmianę na inny schemat terapii przeciwretrowirusowej (patrz punkty 4.4, 4.6, 5.1 i 5.2).

Sposób podawania

Produkt Eviplera należy przyjmować raz na dobę, doustnie, z pożywieniem (patrz punkt 5.2). Zalecane jest polykanie produktu Eviplera w całości, popijając wodą. Tabletki powlekanej nie należy żuć, rozgniatać ani dzielić, ponieważ może to mieć wpływ na wchłanianie produktu Eviplera.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Produktu Eviplera nie należy podawać równocześnie z następującymi produktami leczniczymi, ponieważ może wystąpić znaczne zmniejszenie stężenia ryłpiwiryny w osoczu (z powodu indukcji enzymów cytochromu P450 [CYP]3A lub zwiększenia pH w żołądku), co może prowadzić do utraty działania terapeutycznego produktu Eviplera:

- leki przeciwdrgawkowe: karbamazepina, okskarbazepina, fenobarbital, fenytoina
- leki przeciwprątkowe: ryfampicyna, ryfapentyna
- inhibitory pompy protonowej, takie jak: omeprazol, esomeprazol, lanzoprazol, pantoprazol, rabeprazol
- glikokortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym: deksametazon, z wyjątkiem leczenia dawką pojedynczą
- ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*)

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Niepowodzenie terapii przeciwretrowirusowej i rozwój oporności

Produktu Eviplera nie oceniano u pacjentów po niepowodzeniu jakiejkolwiek innej terapii przeciwretrowirusowej. Nie ma wystarczających danych uzasadniających stosowanie u pacjentów z uprzednim niepowodzeniem leczenia lekami klasy NNRTI. Wytoczną do stosowania produktu Eviplera powinny być wyniki testów oporności i (lub) dane dotyczące oporności w historii choroby (patrz punkt 5.1).

W zbiorczej analizie skuteczności z dwóch badań klinicznych fazy III (C209 [ECHO] i C215 [THRIVE]) trwających 96 tygodni, u pacjentów leczonych emtrycytabiną/dizoproksylem tenofowiru + ryłpiwiryną z początkowym mianem RNA HIV-1 >100 000 kopii/ml odnotowano większe ryzyko niepowodzenia terapii przeciwretrowirusowej (17,6% w przypadku ryłpiwiryny wobec 7,6% w przypadku efawirentzu) w porównaniu z pacjentami z początkowym mianem RNA HIV-1 ≤100 000 kopii/ml (5,9% w przypadku ryłpiwiryny wobec 2,4% w przypadku efawirentzu). Wskaźnik niepowodzenia terapii przeciwretrowirusowej u pacjentów leczonych emtrycytabiną/dizoproksylem tenofowiru + ryłpiwiryną w 48. tygodniu i 96. tygodniu wynosił odpowiednio 9,5% i 11,5%, a w grupie leczonej emtrycytabiną/dizoproksylem tenofowiru + efawirentzem 4,2% i 5,1%. Różnica częstości występowania nowych niepowodzeń terapii przeciwretrowirusowej wynikająca z analizy od 48. tygodnia do 96. tygodnia między grupą leczoną ryłpiwiryną a efawirentzem nie była statystycznie znacząca. U pacjentów z początkowym mianem RNA HIV-1 >100 000 kopii/ml, u których wystąpiło niepowodzenie terapii przeciwretrowirusowej, odnotowano większy odsetek związanej z leczeniem oporności na klasę NNRTI. Oporność związana z lamiwudyną/emtrycytabiną wystąpiła u większej liczby pacjentów z niepowodzeniem terapii przeciwretrowirusowej ryłpiwiryną niż z niepowodzeniem terapii przeciwretrowirusowej efawirentzem (patrz punkt 5.1).

Wpływ na układ sercowo-naczyniowy

Stosowanie ryłpiwiryny w dawkach większych niż dawki terapeutyczne (75 mg i 300 mg raz na dobę) było związane z wydłużeniem odstępu QTc w elektrokardiogramie (EKG) (patrz punkty 4.5 i 5.1). Stosowanie ryłpiwiryny w zalecanej dawce 25 mg raz na dobę nie jest związane ze znaczącym klinicznie wpływem na QTc. Produkt Eviplera należy stosować ostrożnie w przypadku równoczesnego podawania z produktami leczniczymi o stwierdzonym ryzyku wywoływania częstoskurczu typu torsade de pointes.

Równoczesne podawanie innych leków

Produktu Eviplera nie należy przyjmować równocześnie z innymi lekami zawierającymi emtrycytabinę, dizoproksyl tenofowiru, alafenamid tenofowiru lub inne analogi cytydyny, takie jak lamiwudyna (patrz punkt 4.5). Produktu Eviplera nie należy przyjmować równocześnie z chlorowodorkiem ryłpiwiryny, chyba że jest to konieczne do dostosowania dawki ryfabutyliny (patrz punkty 4.2 i 4.5). Produktu Eviplera nie należy przyjmować równocześnie z adefowirem dipiwoksyli (patrz punkt 4.5).

Równoczesne podawanie produktu Eviplera oraz dydanozyny nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

Niewydolność nerek

Produkt Eviplera nie jest zalecany u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek ($\text{CrCl} < 50 \text{ ml/min}$). U pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek konieczne jest dostosowanie odstępów między dawkami emtrycytabiny i dizoproksylu tenofowiru, co nie jest możliwe w przypadku tabletki złożonej (patrz punkty 4.2 i 5.2). Należy unikać stosowania produktu Eviplera równocześnie z produktami leczniczymi o działaniu nefrotoksycznym lub niedługo po ich zastosowaniu (patrz punkt 4.5). Jeśli nie można uniknąć równoczesnego stosowania produktu Eviplera i leków o działaniu nefrotoksycznym, należy co tydzień monitorować czynność nerek (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Po rozpoczęciu stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) w dużych dawkach lub wielokrotnego ich stosowania zgłaszano przypadki ostrej niewydolności nerek u pacjentów leczonych dizoproksylem tenofowiru i z czynnikami ryzyka zaburzeń czynności nerek. Jeśli produkt Eviplera podaje się równocześnie z NLPZ, należy odpowiednio kontrolować czynność nerek.

Podczas stosowania dizoproksylu tenofowiru w praktyce klinicznej obserwowano niewydolność nerek, zaburzenie czynności nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny, hipofosfatemię i zaburzenia czynności kanalika bliższego (w tym zespół Fanconiego) (patrz punkt 4.8).

U wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia produktem Eviplera zaleca się obliczenie CrCl , jak również monitorowanie czynności nerek (CrCl i stężenie fosforanów w surowicy) po dwóch do czterech tygodni leczenia, po trzech miesiącach leczenia, a następnie co trzy do sześciu miesięcy u pacjentów bez czynników ryzyka zaburzeń czynności nerek. U pacjentów z ryzykiem niewydolności nerek, konieczne jest częstsze monitorowanie czynności nerek.

Jeżeli u któregośkolwiek pacjenta otrzymującego produkt Eviplera stężenie fosforanów w surowicy wynosi $< 1,5 \text{ mg/dl}$ ($0,48 \text{ mmol/l}$) lub gdy CrCl zmniejszył się do $< 50 \text{ ml/min}$, należy w ciągu jednego tygodnia powtórnie ocenić czynność nerek, w tym oznaczyć stężenie glukozy i potasu we krwi oraz stężenie glukozy w moczu (patrz punkt 4.8 zaburzenia czynności kanalika bliższego). Ponieważ produkt Eviplera jest produktem złożonym i nie jest możliwa zmiana odstępów między dawkami poszczególnych substancji czynnych, leczenie produktem Eviplera należy przerwać u pacjentów z potwierdzonym CrCl zmniejszonym do $< 50 \text{ ml/min}$ lub stężeniem fosforanów w surowicy zmniejszonym do $< 1,0 \text{ mg/dl}$ ($0,32 \text{ mmol/l}$). Przerwanie leczenia produktem Eviplera należy również rozważyć w przypadku postępującego pogarszania się czynności nerek, jeśli nie zidentyfikowano żadnej innej przyczyny. W przypadku, gdy wskazane jest zaprzestanie leczenia jedną z substancji czynnych produktu Eviplera lub gdy niezbędna jest modyfikacja dawkowania, można skorzystać

z dostępnych w obrocie produktów zawierających samą emtrycyabinę, sam chlorowodorek ryłpiwiryny lub sam dizoproksyl tenofowiru.

Wpływ na kości

W przeprowadzonym podbadaniu w badaniach klinicznych fazy III (C209 i C215), za pomocą metody absorpcjometrii podwójnej energii promieniowania rentgenowskiego (ang. *dual energy X-ray absorptiometry*, DXA) oceniano w 48. i 96. tygodniu wpływ ryłpiwiryny na BMD (gęstość mineralna kości) i BMC (zawartość mineralna kości) u pacjentów w grupie kontrolnej, ogólnej oraz pacjentów otrzymujących leczenie podstawowe. Podbadania DXA wykazały, że małe, ale statystycznie znaczące zmniejszenia w porównaniu z wartościami początkowymi BMD i BMC w całym ciele były podobne dla ryłpiwiryny i grupy kontrolnej w 48. i 96. tygodniu. Nie było różnicy zmian w stosunku do wartości początkowej BMD i BMC w całym ciele dla ryłpiwiryny w porównaniu z grupą kontrolną w populacji ogólnej, ani u leczonych pacjentów z leczeniem podstawowym w tym dizoproksylem tenofowiru.

Zmiany w obrębie kości, takie jak osteomalacja, które mogą objawiać się jako utrzymujący się lub pogarszający się ból kości oraz które niekiedy mogą przyczyniać się do złamań, mogą być związane z zaburzeniami czynności kanalika bliższego nerki wywołanymi przez dizoproksyl tenofowiru (patrz punkt 4.8).

W badaniach klinicznych dizoproksylu tenofowiru z randomizacją i grupą kontrolną, trwających do 144 tygodni i obejmujących pacjentów z zakażeniem HIV lub HBV, zaobserwowano zmniejszenie BMD. Takie zmniejszenie BMD zasadniczo ulegało poprawie po zakończeniu leczenia.

W innych badaniach (prospektywnych i przekrojowych) największe zmniejszenia BMD obserwowano u pacjentów leczonych dizoproksylem tenofowiru stanowiącym element schematu zawierającego wzmocniony inhibitor proteazy (PI). Ogólnie, w kontekście zmian w obrębie kości związanych ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru oraz ograniczonych danych długoterminowych dotyczących wpływu dizoproksylu tenofowiru na zdrowie kości oraz ryzyko wystąpienia złamania, alternatywne schematy leczenia należy rozważyć u pacjentów z osteoporozą lub ze złamaniami kości w wywiadzie.

W przypadku podejrzenia lub stwierdzenia zmian w obrębie kości należy przeprowadzić odpowiednią konsultację.

Pacjenci równocześnie zakażeni HIV i wirusem zapalenia wątroby typu B lub C

Pacjenci z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C, leczeni przeciwretrowirusowo, są narażeni na zwiększone ryzyko ciężkich i potencjalnie śmiertelnych objawów niepożądanych ze strony wątroby.

W celu zapewnienia optymalnego schematu leczenia zakażenia HIV u pacjentów równocześnie zakażonych HBV, lekarze powinni uwzględniać aktualne wytyczne dotyczące terapii zakażenia HIV.

W przypadku równoczesnego stosowania leków przeciwwirusowych w terapii wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C, należy zapoznać się z odpowiednimi Charakterystykami Produktów Leczniczych.

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Eviplera w leczeniu przewlekłego zakażenia HBV nie zostało ustalone. W badaniach farmakodynamicznych, emtrycytabina i tenofowir, zarówno pojedynczo, jak i w skojarzeniu wykazywały działanie przeciw HBV (patrz punkt 5.1).

Przerwanie leczenia produktem Eviplera u pacjentów zakażonych równocześnie HIV i HBV może być związane z ciężkim zaostrzeniem zapalenia wątroby. Pacjentów zakażonych równocześnie HIV i HBV, którzy przegrali stosowanie produktu Eviplera, należy ściśle kontrolować zarówno pod względem stanu klinicznego, jak i wyników badań laboratoryjnych, przez co najmniej kilka miesięcy po zaprzestaniu leczenia. W razie konieczności może być uzasadnione wznowienie leczenia

wirusowego zapalenia wątroby typu B. U pacjentów z zaawansowaną chorobą wątroby lub marskością wątroby nie zaleca się przerywania leczenia, ponieważ zaostrzenie zapalenia wątroby po leczeniu może prowadzić do dekompensacji czynności wątroby.

Schorzenia wątroby

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Eviplera u pacjentów ze znaczącymi zaburzeniami czynności wątroby nie zostało ustalone. Nie badano farmakokinetyki emtrycytabiny u pacjentów z niewydolnością wątroby. Emtrycytabina nie jest w znaczącym stopniu metabolizowana przez enzymy wątrobowe, tak że wpływ niewydolności wątroby powinien być ograniczony. Dostosowanie dawki chlorowodoru ryłpiwiryny u pacjentów z lekką lub umiarkowaną niewydolnością wątroby (stopień A lub B według klasyfikacji CPT) nie jest wymagane. Chlorowodoru ryłpiwiryny nie badano u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (stopień C według klasyfikacji CPT). Farmakokinetykę tenofowiru badano u pacjentów z niewydolnością wątroby i u tych pacjentów nie jest konieczne dostosowanie dawki leku.

Jest mało prawdopodobne, aby u pacjentów z lekką lub umiarkowaną niewydolnością wątroby było konieczne dostosowanie dawki produktu Eviplera (patrz punkty 4.2 i 5.2). Produkt Eviplera należy stosować ostrożnie u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby (stopień B według klasyfikacji CPT) i stosowanie nie jest zalecane u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (stopień C według klasyfikacji CPT).

U pacjentów z wcześniej występującym zaburzeniem czynności wątroby, w tym z przewlekłym czynnym zapaleniem wątroby, podczas skojarzonej terapii przeciwretrowirusowej (ang. *combination antiretroviral therapy*, CART) częściej występują nieprawidłowości czynności wątroby, dlatego też należy ich obserwować zgodnie ze standardowym postępowaniem. U tych pacjentów w przypadku wystąpienia objawów nasilenia się schorzenia wątroby, należy rozważyć przerwanie lub zaprzestanie leczenia.

Ciężkie reakcje skórne

Po wprowadzeniu produktu Eviplera do obrotu zgłaszano przypadki ciężkich reakcji skórnych z objawami ogólnoustrojowymi, w tym między innymi wysypki z towarzyszącą gorączką, pęcherze, zapalenie spojówek, obrzęk naczynioruchowy, zwiększone wartości testów czynnościowych wątroby i (lub) eozynofilię. Objawy te ustąpiły po przerwaniu stosowania produktu Eviplera. Jeśli zauważy się wystąpienie ciężkich reakcji skórnych i (lub) dotyczących błon śluzowych, należy przerwać stosowanie produktu Eviplera i rozpocząć odpowiednie leczenie.

Masa ciała i parametry metaboliczne

Podczas leczenia przeciwretrowirusowego może wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Takie zmiany mogą być częściowo związane z opanowaniem choroby i stylem życia. W odniesieniu do lipidów, w niektórych przypadkach istnieją dowody, że zmiany te wynikają z leczenia, podczas gdy w odniesieniu do zwiększenia masy ciała nie ma przekonujących dowodów na powiązanie z konkretnym leczeniem. W monitorowaniu stężenia lipidów i glukozy we krwi należy kierować się ustalonymi wytycznymi dotyczącymi leczenia zakażenia HIV. Zaburzenia gospodarki tłuszczowej należy leczyć w klinicznie właściwy sposób.

Zaburzenia czynności mitochondriów po narażeniu w okresie życia płodowego

Analogi nukleozydów i nukleotydów mogą w różnym stopniu wpływać na czynność mitochondriów, co jest w największym stopniu widoczne w przypadku stawudyny, dydanozyny i zydowudyny. Zgłaszano występowanie zaburzeń czynności mitochondriów u niemowląt bez wykrywalnego HIV, narażonych w okresie życia płodowego i (lub) po urodzeniu na działanie analogów nukleozydów; dotyczyły one głównie schematów leczenia zawierających zydowudynę. Główne działania niepożądane, jakie zgłaszano, to zaburzenia czynności układu krwiotwórczego (niedokrwistość, neutropenia) i zaburzenia metabolizmu (nadmiar mleczanów, zwiększone stężenie lipazy). Zaburzenia

te często były przemijające. Rzadko zgłaszano ujawniające się z opóźnieniem zaburzenia neurologiczne (zwiększenie napięcia mięśniowego, drgawki, zaburzenia zachowania). Obecnie nie wiadomo, czy tego typu zaburzenia neurologiczne są przemijające czy trwałe. Należy wziąć pod uwagę powyższe wyniki w przypadku każdego dziecka narażonego w okresie życia płodowego na działanie analogów nukleozydów i nukleotydów, u którego występują ciężkie objawy kliniczne o nieznannej etiologii, a zwłaszcza objawy neurologiczne. Powyższe wyniki nie stanowią podstawy do odrzucenia obecnych zaleceń poszczególnych państw dotyczących stosowania u ciężarnych kobiet terapii przeciwtretowirusowej w celu zapobiegania wertykalnemu przeniesieniu HIV z matki na dziecko.

Zespół reaktywacji immunologicznej

U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem immunologicznym w czasie rozpoczynania CART może wystąpić reakcja zapalna na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne, powodująca wystąpienie ciężkich objawów klinicznych lub nasilenie objawów. Zwykle reakcje tego typu obserwowane są w ciągu kilku pierwszych tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia CART. Typowymi przykładami są: zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*. Wszystkie objawy stanu zapalnego są wskazaniem do przeprowadzenia oceny i zastosowania w razie konieczności odpowiedniego leczenia.

Zaobserwowano także przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby) w przebiegu reaktywacji immunologicznej, jednak czas do ich wystąpienia jest zmienny i zdarzenia te mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

Martwica kości

Mimo, iż uważa się, że etiologia tego schorzenia jest wieloczynnikowa (związana ze stosowaniem glikokortykosteroidów, spożywaniem alkoholu, ciężką immunosupresją, podwyższonym wskaźnikiem masy ciała), odnotowano przypadki martwicy kości, zwłaszcza u pacjentów z zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV i (lub) poddanych długotrwałemu stosowaniu CART. Należy poradzić pacjentom, by zwrócili się do lekarza, jeśli odczuwają bóle w stawach, sztywność stawów lub trudności w poruszaniu się.

Osoby w podeszłym wieku

Nie przeprowadzono badań nad produktem Eviplera z udziałem pacjentów w wieku powyżej 65 lat. U pacjentów w podeszłym wieku istnieje większe prawdopodobieństwo osłabionej czynności nerek, dlatego też należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Eviplera u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Ciąża

W czasie ciąży obserwowano mniejsze narażenia na ryłpiwiryneę podawaną raz na dobę w dawce 25 mg. W badaniach fazy III (C209 i C215) mniejsze narażenie na ryłpiwiryneę, podobne do stwierdzanego podczas ciąży, wiązało się ze zwiększonym ryzykiem niepowodzenia terapii przeciwtretowirusowej, dlatego konieczne jest ściśle monitorowanie miana wirusa (patrz punkty 4.6, 5.1 i 5.2). Ewentualnie, można także rozważyć zmianę na inny schemat terapii przeciwtretowirusowej.

Substancje pomocnicze

Produkt Eviplera zawiera laktozę jednowodną. Tego produktu leczniczego nie należy stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Produkt Eviplera zawiera barwnik o nazwie lak glinowy żółcień pomarańczową (E110), który może powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ponieważ produkt Eviplera zawiera emtrycyabinę, chlorowodorek ryłpiwiryny i dizoproksyl tenofowiru, każda z interakcji zidentyfikowanych dla tych substancji czynnych może dotyczyć produktu Eviplera. Badania dotyczące interakcji z tymi substancjami czynnymi przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Ryłpiwiryna jest metabolizowana głównie przez CYP3A. Produkty lecznicze indukujące lub hamujące CYP3A mogą w związku z tym wpływać na klirens ryłpiwiryny (patrz punkt 5.2).

Przeciwwskazane równoczesne stosowanie

Zaobserwowano, że równoczesne podawanie produktu Eviplera i produktów leczniczych indukujących CYP3A zmniejsza stężenie ryłpiwiryny w osoczu, co może potencjalnie prowadzić do utraty działania terapeutycznego produktu Eviplera (patrz punkt 4.3).

Zaobserwowano, że równoczesne podawanie produktu Eviplera i inhibitorów pompy protonowej zmniejsza stężenie ryłpiwiryny w osoczu (z powodu zwiększenia pH w żołądku), co może potencjalnie prowadzić do utraty działania terapeutycznego produktu Eviplera (patrz punkt 4.3).

Niezalecane równoczesne stosowanie

Produktu Eviplera nie należy podawać równocześnie z innymi produktami leczniczymi zawierającymi emtrycyabinę, dizoproksyl tenofowiru lub alafenamid tenofowiru. Produktu Eviplera nie należy przyjmować równocześnie z chlorowodorkiem ryłpiwiryny, chyba że jest to konieczne do dostosowania dawki ryfabutyny (patrz punkt 4.2).

Ze względu na podobieństwo do emtrycyabiny, produktu Eviplera nie należy podawać równocześnie z innymi analogami cytydyny, takimi jak lamiwudyna (patrz punkt 4.4). Produktu Eviplera nie należy podawać równocześnie z adefowirem dipiwoksyli.

Dydanozyna

Równoczesne podawanie produktu Eviplera oraz dydanozyny nie jest zalecane (patrz punkt 4.4 i Tabela 1).

Produkty lecznicze wydalone przez nerki

Ponieważ emtrycyabina i tenofowir są wydalone głównie przez nerki, równoczesne podawanie produktu Eviplera z produktami leczniczymi osłabiającymi czynność nerek lub konkurującymi o czynne wydzielanie kanalikowe (np. cydofowir) może prowadzić do zwiększenia stężenia emtrycyabiny, tenofowiru i (lub) równocześnie podawanych produktów leczniczych w surowicy krwi.

Należy unikać stosowania produktu Eviplera równocześnie z produktami leczniczymi o działaniu nefrotoksycznym lub niedługo po ich zastosowaniu. Niektóre z nich, ale nie wszystkie to: aminoglikozydy, amfoterycyna B, foskarnet, gancyklowir, pentamidyna, wankomycyna, cydofowir lub interleukina-2 (nazywana również aldesleukiną).

Inne NNRTI

Nie jest zalecane równoczesne podawanie produktu Eviplera z innymi NNRTI.

Równoczesne stosowanie z zalecanym zachowaniem ostrożności

Inhibitory enzymów cytochromu P450

Zaobserwowano, że równoczesne podawanie produktu Eviplera z produktami leczniczymi hamującymi aktywność enzymów CYP3A zwiększa stężenie ryłpiwiryny w osoczu.

Produkty lecznicze wydłużające QT

Produkt Eviplera należy stosować ostrożnie w przypadku równoczesnego podawania z produktem leczniczym ze stwierdzonym ryzykiem wywołania częstoskurczu typu torsade de pointes. Dostępne są ograniczone informacje dotyczące możliwości interakcji farmakodynamicznych między ryłpiwiryną a produktami leczniczymi wydłużającymi odstęp QT w elektrokardiogramie. W badaniu z udziałem zdrowych osób wykazano, że stosowanie ryłpiwiryny w dawkach większych niż dawki terapeutyczne (75 mg raz na dobę i 300 mg raz na dobę) wydłuża odstęp QTc w EKG (patrz punkt 5.1).

Substraty glikoproteiny P

Ryłpiwiryna hamuje glikoproteinę P (P-gp) *in vitro* (stężenie hamujące IC₅₀ wynosi 9,2 μM). W badaniu klinicznym ryłpiwiryna nie wywierała istotnego wpływu na farmakokinetykę digoksyny. Jednak nie można całkowicie wykluczyć, że ryłpiwiryna może zwiększać narażenie na inne produkty lecznicze transportowane przez P-gp, które są bardziej wrażliwe na hamowanie jelitowej P-gp (np. eteksylan dabigatranu).

Ryłpiwiryna jest inhibitorem *in vitro* transportera MATE-2K z IC₅₀ <2,7 nM. Znaczenie kliniczne tej obserwacji jest obecnie nieznane.

Inne interakcje

Poniżej, w Tabeli 1 wymieniono interakcje zachodzące między produktem Eviplera albo jego substancją czynną lub poszczególnymi substancjami czynnymi i równocześnie podawanymi produktami leczniczymi (zwiększenie stężenia oznaczono jako „↑”, zmniejszenie stężenia jako „↓”, i brak zmiany stężenia jako „↔”).

Tabela 1: interakcje między produktem Eviplera albo jego substancją czynną lub poszczególnymi substancjami czynnymi i innymi produktami leczniczymi

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia produktów leczniczych. Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min}	Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania z produktem Eviplera
LEKI PRZECIWKAZAŹNE		
Leki przeciwretrowirusowe		
Nukleozydowe lub nukleotydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NRTI/N[t]RTI)		
Dydanozyna/Emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	Nie zaleca się równoczesnego podawania produktu Eviplera i dydanozyny (patrz punkt 4.4).
Dydanozyna (400 mg raz na dobę)/Rylpiwiryna ¹	<p>Dydanozyna: AUC: ↑ 12% C_{min}: nd. C_{max}: ↔</p> <p>Rylpiwiryna: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p>	Zwiększona ekspozycja ogólnoustrojowa może zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z dydanozyną. Rzadko zgłaszano przypadki zapalenia trzustki oraz kwasicy mleczanowej, czasem kończące się zgonem. Równoczesne podawanie dizoproksylu tenofowiru oraz dydanozyny w dawce 400 mg na dobę wiązało się z znaczącym zmniejszeniem liczby limfocytów CD4+, prawdopodobnie na skutek interakcji wewnątrzkomórkowej zwiększającej ilość fosforylowanej dydanozyny (tj. postaci aktywnej). Podawanie dydanozyny w zmniejszonej dawce (250 mg) razem z dizoproksylem tenofowiru wiązało się z wysokim odsetkiem przypadków niepowodzenia terapii przeciwretrowirusowej podczas badań nad kilkoma skojarzeniami do leczenia zakażenia HIV-1.
Dydanozyna/Dizoproksyl tenofowiru	Równoczesne podawanie dizoproksylu tenofowiru oraz dydanozyny powoduje zwiększenie ogólnoustrojowej ekspozycji na dydanozynę o 40–60%.	Równoczesne podawanie dizoproksylu tenofowiru oraz dydanozyny w dawce 400 mg na dobę wiązało się z znaczącym zmniejszeniem liczby limfocytów CD4+, prawdopodobnie na skutek interakcji wewnątrzkomórkowej zwiększającej ilość fosforylowanej dydanozyny (tj. postaci aktywnej). Podawanie dydanozyny w zmniejszonej dawce (250 mg) razem z dizoproksylem tenofowiru wiązało się z wysokim odsetkiem przypadków niepowodzenia terapii przeciwretrowirusowej podczas badań nad kilkoma skojarzeniami do leczenia zakażenia HIV-1.

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia produktów leczniczych. Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min}	Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania z produktem Eviplera
Inhibitory proteazy (PI) — wzmocnione (równoczesnym podawaniem rytonawiru w małej dawce)		
Atazanawir/Rytonawir/Emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	Równoczesne stosowanie produktu Eviplera z PI wzmocnionymi rytonawirem powoduje zwiększenie stężenia ryłpiwiryny w osoczu (hamowanie enzymów CYP3A). Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
Atazanawir/Rytonawir/Rylpiwiryna	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Atazanawir (300 mg raz na dobę)/Rytonawir (100 mg raz na dobę)/Dizoproksyl tenofowiru (245 mg raz na dobę)	Atazanawir: AUC: ↓ 25% C _{max} : ↓ 28% C _{min} : ↓ 26% Tenofowir: AUC: ↑ 37% C _{max} : ↑ 34% C _{min} : ↑ 29%	
Darunawir/Rytonawir/Emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Darunawir (800 mg raz na dobę)/Rytonawir (100 mg raz na dobę)/Rylpiwiryna ¹	Darunawir: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 11% C _{max} : ↔ Rylpiwiryna: AUC: ↑ 130% C _{min} : ↑ 178% C _{max} : ↑ 79%	
Darunawir (300 mg raz na dobę)/Rytonawir (100 mg raz na dobę)/Dizoproksyl tenofowiru (245 mg raz na dobę)	Darunawir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ Tenofowir: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	
Lopinawir/Rytonawir/Emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Lopinawir (400 mg dwa razy na dobę)/Rytonawir (100 mg dwa razy na dobę)/Rylpiwiryna ¹ (kapsułka miękka)	Lopinawir: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 11% C _{max} : ↔ Rylpiwiryna: AUC: ↑ 52% C _{min} : ↑ 74% C _{max} : ↑ 29%	
Lopinawir (400 mg dwa razy na dobę)/Rytonawir (100 mg dwa razy na dobę)/Dizoproksyl tenofowiru (245 mg raz na dobę)	Lopinawir/Rytonawir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofowir: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51%	

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia produktów leczniczych. Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min}	Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania z produktem Eviplera
Antagoniści CCR5		
Marawirok/Emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	Nie są spodziewane interakcje między lekami o znaczeniu klinicznym.
Marawirok/Rylpiwiryna	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Marawirok (300 mg dwa razy na dobę)/Dizoproksyl tenofowiru (245 mg raz na dobę)	AUC: ↔ C _{max} : ↔ Nie zmierzono stężenia tenofowiru, nie jest spodziewany wpływ.	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
Inhibitory transferu łańcucha integrazy		
Raltegrawir/Emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	Nie są spodziewane interakcje między lekami o znaczeniu klinicznym. Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
Raltegrawir/Rylpiwiryna	Raltegrawir: AUC: ↑ 9% C _{min} : ↑ 27% C _{max} : ↑ 10% Rylpiwiryna: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
Raltegrawir (400 mg dwa razy na dobę)/Dizoproksyl tenofowiru	Raltegrawir: AUC: ↑ 49% C _{12h} : ↑ 3% C _{max} : ↑ 64% (mechanizm interakcji nieznany) Tenofowir: AUC: ↓ 10% C _{12h} : ↓ 13% C _{max} : ↓ 23%	

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia produktów leczniczych. Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min}	Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania z produktem Eviplera
Inne leki przeciwwirusowe		
Ledipaswir/Sofosbuwir (90 mg/400 mg raz na dobę)/ Emtrycytabina/Rylpiwiryna/Dizoproksyl tenofowiru (200 mg/25 mg/245 mg raz na dobę)	<p>Ledipaswir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007⁴: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rylpiwiryna: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91%</p>	Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoproksylem tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).
Sofosbuwir/Welpataswir (400 mg/100 mg raz na dobę)/ Emtrycytabina/Rylpiwiryna/Dizoproksyl tenofowiru (200 mg/25 mg/245 mg raz na dobę)	<p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007⁴: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Welpataswir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rylpiwiryna: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↑ 44% C_{min}: ↑ 84%</p>	Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoproksylem tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia produktów leczniczych. Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min}	Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania z produktem Eviplera
Sofosbuwir/Welpataswir/ Woksylaprewir (400 mg/100 mg/ 100 mg + 100 mg raz na dobę) ⁵ / Rylpiwiryna/Emtrycytabina (25 mg/200 mg raz na dobę) ⁶	<p>Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z produktem Eviplera.</p> <p><i>Oczekiwane:</i></p> <p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C_{maks}: ↔</p> <p>GS-331007⁴: AUC: ↔ C_{maks}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Welpataswir: AUC: ↔ C_{maks}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Woksylaprewir AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rylpiwiryna: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ C_{max}: ↑ C_{min}: ↑</p>	Dostosowanie dawki nie jest zalecane. Zwiększona ekspozycja na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane z dizoproksylem tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy dokładnie monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).
Sofosbuwir/Emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
Sofosbuwir (400 mg raz na dobę)/ Rylpiwiryna (25 mg raz na dobę)	<p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 21%</p> <p>GS 331007⁴: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Rylpiwiryna: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p>	
Sofosbuwir/Dizoproksyl tenofowiru	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Rybawiryna/Dizoproksyl tenofowiru	<p>Rybawiryna: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: nd.</p>	

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia produktów leczniczych. Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min}	Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania z produktem Eviplera
Leki stosowane w leczeniu zakażenia wirusem opryszczki		
Famcyklowir/Emtrycytabina	Famcyklowir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : nd. Emtrycytabina: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : nd.	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
Leki przeciwgrzybicze		
Ketokonazol/Emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	Równoczesne stosowanie produktu Eviplera z produktami przeciwgrzybiczymi z grupy azoli może powodować zwiększenie stężenia ryłpiwiryny w osoczu (hamowanie enzymów CYP3A). Przy dawce 25 mg ryłpiwiryny nie jest wymagane dostosowanie dawki.
Ketokonazol (400 mg raz na dobę)/Ryłpiwiryna ¹	Ketokonazol: AUC: ↓ 24% C _{min} : ↓ 66% C _{max} : ↔	
Flukonazol ² Itrakonazol ² Pozakonazol ² Worykonazol ²	Ryłpiwiryna: AUC: ↑ 49% C _{min} : ↑ 76% C _{max} : ↑ 30%	
Ketokonazol/Dizoproksyl tenofowiru	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Leki przeciwprątkowe		
Ryfabutyna/Emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	Równoczesne podawanie prawdopodobnie powoduje znaczne zmniejszenie stężenia ryłpiwiryny w osoczu (indukcja enzymów CYP3A). Jeśli produkt Eviplera jest podawany równocześnie z ryfabutyną, zalecane jest przyjmowanie dodatkowej 25 mg tabletki ryłpiwiryny na dobę jednocześnie z produktem Eviplera, przez okres równoczesnego podawania ryfabutyny.
Ryfabutyna (300 mg raz na dobę)/Ryłpiwiryna ³	Ryfabutyna: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ 25-O-deacetylo-ryfabutyna: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
Ryfabutyna (300 mg raz na dobę)/Ryłpiwiryna (25 mg raz na dobę)	Ryłpiwiryna: AUC: ↓ 42% C _{min} : ↓ 48% C _{max} : ↓ 31%	
Ryfabutyna (300 mg raz na dobę)/Ryłpiwiryna (50 mg raz na dobę)	Ryłpiwiryna: AUC: ↑ 16%* C _{min} : ↔* C _{max} : ↑ 43%* *w porównaniu z 25 mg ryłpiwiryny raz na dobę w monoterapii	
Ryfabutyna/Dizoproksyl tenofowiru	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia produktów leczniczych. Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min}	Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania z produktem Eviplera
Ryfampicyna/Emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	Produktu Eviplera nie wolno stosować w skojarzeniu z ryfampicyną, ponieważ równoczesne podawanie prawdopodobnie powoduje znaczne zmniejszenie stężenia ryłpiwiryny w osoczu (indukcja enzymów CYP3A). Może to prowadzić do utraty działania terapeutycznego produktu Eviplera (patrz punkt 4.3).
Ryfampicyna (600 mg raz na dobę)/Rylpiwiryna ¹	Ryfampicyna: AUC: ↔ C _{min} : nd. C _{max} : ↔ 25-deacetylo-ryfampicyna: AUC: ↓ 9% C _{min} : nd. C _{max} : ↔ Rylpiwiryna: AUC: ↓ 80% C _{min} : ↓ 89% C _{max} : ↓ 69%	
Ryfampicyna (600 mg raz na dobę)/Dizoproksyl tenofowiru (245 mg raz na dobę)	Ryfampicyna: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofowir: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Ryfapentyna ²	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z żadną z substancji czynnych produktu Eviplera.	Produktu Eviplera nie wolno stosować w skojarzeniu z ryfapentyną, ponieważ równoczesne podawanie prawdopodobnie powoduje znaczne zmniejszenie stężenia ryłpiwiryny w osoczu (indukcja enzymów CYP3A). Może to prowadzić do utraty działania terapeutycznego produktu Eviplera (patrz punkt 4.3).
Antybiotyki makrolidowe		
Klarytromycyna Erytromycyna	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z żadną z substancji czynnych produktu Eviplera.	Skojarzenie produktu Eviplera z tymi antybiotykami makrolidowymi może powodować zwiększenie stężenia ryłpiwiryny w osoczu (hamowanie enzymów CYP3A). W miarę możliwości należy rozważyć alternatywy, takie jak azytromycyna.

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia produktów leczniczych. Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min}	Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania z produktem Eviplera
LEKI PRZECIWDRGAWKOWE		
Karbamazepina Okskarbazepina Fenobarbital Fenytoina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z żadną z substancji czynnych produktu Eviplera.	Produktu Eviplera nie wolno stosować w skojarzeniu z tymi produktami przeciwdrgawkowymi, ponieważ równoczesne podawanie może spowodować znaczne zmniejszenie stężenia ryłpiwiryny w osoczu (indukcja enzymów CYP3A). Może to prowadzić do utraty działania terapeutycznego produktu Eviplera (patrz punkt 4.3).
GLIKOKORTYKOSTEROIDY		
Deksametazon (ogólnoustrojowo, z wyjątkiem zastosowania w postaci dawki pojedynczej)	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z żadną z substancji czynnych produktu Eviplera.	Produktu Eviplera nie należy stosować w skojarzeniu z deksametazonem o działaniu ogólnoustrojowym (z wyjątkiem dawki pojedynczej), ponieważ równoczesne podawanie może spowodować zależne od dawki znaczne zmniejszenie stężenia ryłpiwiryny w osoczu (indukcja enzymów CYP3A). Może to prowadzić do utraty działania terapeutycznego produktu Eviplera (patrz punkt 4.3). Należy rozważyć alternatywny sposób leczenia, zwłaszcza do stosowania długoterminowego.
INHIBITORY POMPY PROTONOWEJ		
Omeprazol/Emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	Produktu Eviplera nie wolno stosować w skojarzeniu z inhibitorami pompy protonowej, ponieważ równoczesne podawanie prawdopodobnie powoduje znaczne zmniejszenie stężenia ryłpiwiryny w osoczu (zmniejszenie wchłaniania, zwiększenie pH w żołądku). Może to prowadzić do utraty działania terapeutycznego produktu Eviplera (patrz punkt 4.3).
Omeprazol (20 mg raz na dobę)/Rylpiwiryna ¹	Omeprazol: AUC: ↓ 14% C _{min} : nd. C _{max} : ↓ 14%	
Lanzoprazol ² Rabeprazol ² Pantoprazol ² Esomeprazol ²	Rylpiwiryna: AUC: ↓ 40% C _{min} : ↓ 33% C _{max} : ↓ 40%	
Omeprazol/Dizoprosyl tenofowiru	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia produktów leczniczych. Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min}	Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania z produktem Eviplera
ANTAGONIŚCI RECEPTORA H₂		
Famotydyna/Emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	Skojarzenie produktu Eviplera i antagonistów receptora H ₂ należy stosować z zachowaniem szczególnej ostrożności, ponieważ równoczesne podawanie może spowodować znaczne zmniejszenie stężenia ryłpiwiryny w osoczu (zmniejszone wchłanianie, zwiększenie pH w żołądku). Należy stosować wyłącznie takich antagonistów receptora H ₂ , które można podawać w dawce raz na dobę. Należy stosować ścisły schemat dawkowania z przyjmowaniem antagonistów receptora H ₂ co najmniej 12 godzin przed przyjęciem lub co najmniej 4 godziny po przyjęciu produktu Eviplera.
Famotydyna (40 mg dawka pojedyncza przyjmowana 12 godzin przed ryłpiwiryną)/Ryłpiwiryna ¹ Cymetydyna ² Nizatydyna ² Ranitydyna ²	Ryłpiwiryna: AUC: ↓ 9% C _{min} : nd. C _{max} : ↔	
Famotydyna (40 mg dawka pojedyncza przyjmowana 2 godziny przed ryłpiwiryną)/Ryłpiwiryna ¹	Ryłpiwiryna: AUC: ↓ 76% C _{min} : nd. C _{max} : ↓ 85%	
Famotydyna (40 mg dawka pojedyncza przyjmowana 4 godziny po ryłpiwirynie)/Ryłpiwiryna ¹	Ryłpiwiryna: AUC: ↑ 13% C _{min} : nd. C _{max} : ↑ 21%	
Famotydyna/Dizoproksyl tenofowiru	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
LEKI ZOBOJETNIAJĄCE SOK ŻOŁĄDKOWY		
Leki zobojętniające sok żołądkowy (np. wodorotlenek glinu lub magnezu, węglan wapnia)	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z żadną z substancji czynnych produktu Eviplera.	Skojarzenie produktu Eviplera i leków zobojętniających sok żołądkowy należy stosować ostrożnie, ponieważ równoczesne podawanie może spowodować znaczne zmniejszenie stężenia ryłpiwiryny w osoczu (zmniejszenie wchłaniania, zwiększenie pH w żołądku). Leki zobojętniające sok żołądkowy należy podawać tylko co najmniej 2 godziny przed produktem Eviplera lub co najmniej 4 godziny po produkcie Eviplera.

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia produktów leczniczych. Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min}	Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania z produktem Eviplera
OPIOIDOWE LEKI PRZECIWBÓLOWE		
Metadon/Emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	Nie jest wymagane dostosowanie dawki w przypadku rozpoczęcia równoczesnego podawania metadonu i produktu Eviplera. Jednak zalecane jest monitorowanie kliniczne, ponieważ leczenie podtrzymujące metadonem może wymagać modyfikacji u niektórych pacjentów.
Metadon (60–100 mg raz na dobę, dawka dobrana indywidualnie)/Rylpiwiryna	R(-) metadon: AUC: ↓ 16% C _{min} : ↓ 22% C _{max} : ↓ 14% Rylpiwiryna: AUC: ↔* C _{min} : ↔* C _{max} : ↔* *w oparciu o historyczne grupy kontrolne	
Metadon/Dizoproksyl tenofowiru	Metadon: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Tenofowir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
LEKI PRZECIWBÓLOWE		
Paracetamol/Emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
Paracetamol (500 mg dawka pojedyncza)/Rylpiwiryna ¹	Paracetamol: AUC: ↔ C _{min} : nd. C _{max} : ↔ Rylpiwiryna: AUC: ↔ C _{min} : ↑ 26% C _{max} : ↔	
Paracetamol/Dizoproksyl tenofowiru	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia produktów leczniczych. Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min}	Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania z produktem Eviplera
DOUSTNE ŚRODKI ANTYKONCEPCYJNE		
Etynyloestradiol/Noretyndron/ Emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
Etynyloestradiol (0,035 mg raz na dobę)/Rylpiwiryna	Etynyloestradiol: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↑ 17%	
Noretyndron (1 mg raz na dobę)/Rylpiwiryna	Noretyndron: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Rylpiwiryna: AUC: ↔* C _{min} : ↔* C _{max} : ↔* *w oparciu o historyczne grupy kontrolne	
Etynyloestradiol/Noretyndron/ Dizoprosyl tenofowiru	Etynyloestradiol: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofowir: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Norgestymat/Etynyloestradiol/Dizoprosyl tenofowiru	Norgestymat: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : nd. Etynyloestradiol: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
LEKI PRZECIWARYTMICZNE		
Digoksyna/Emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
Digoksyna/Rylpiwiryna	Digoksyna: AUC: ↔ C _{min} : nd. C _{max} : ↔	
Digoksyna/Dizoprosyl tenofowiru	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
PRODUKTY PRZECIWZAKRZEPOWE		
Eteksylan dabigatranu	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z żadną z substancji czynnych produktu Eviplera.	Nie można wykluczyć ryzyka zwiększenia stężenia dabigatranu w osoczu (hamowanie jelitowej P-gp). Skojarzenie produktu Eviplera i eteksylanu dabigatranu należy stosować ostrożnie.

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia produktów leczniczych. Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min}	Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania z produktem Eviplera
LEKI IMMUNOSUPRESYJNE		
Takrolimus/Dizoproksyl tenofowiru/Emtrycytabina	Takrolimus: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : nd. Emtrycytabina: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : nd. Tenofowir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : nd.	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
LEKI PRZECIWCUKRZYCOWE		
Metformina/Emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
Metformina (850 mg dawka pojedyncza)/Rylpiwiryna	Metformina: AUC: ↔ C _{min} : nd. C _{max} : ↔	
Metformina/Dizoproksyl tenofowiru	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
PRODUKTY ZIOŁOWE		
Ziele dziurawca (<i>Hypericum perforatum</i>)	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z żadną z substancji czynnych produktu Eviplera.	Produktu Eviplera nie wolno stosować w skojarzeniu z produktami zawierającymi ziele dziurawca, ponieważ równoczesne podawanie może spowodować znaczne zmniejszenie stężenia rylpiwiryny w osoczu. Może to prowadzić do utraty działania terapeutycznego produktu Eviplera (patrz punkt 4.3).
INHIBITORY REDUKTAZY HMG CO-A		
Atorwastatyna/Emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
Atorwastatyna (40 mg raz na dobę)/Rylpiwiryna ¹	Atorwastatyna: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 15% C _{max} : ↑ 35% Rylpiwiryna: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↓ 9%	
Atorwastatyna/Dizoproksyl tenofowiru:	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia produktów leczniczych. Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min}	Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania z produktem Eviplera
INHIBITORY FOSFODIESTERAZY TYPU 5 (PDE-5)		
Sydenafil/Emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
Sydenafil (50 mg dawka pojedyncza)/Rylpiwiryna ¹	Sydenafil: AUC: ↔ C _{min} : nd. C _{max} : ↔ Rylpiwiryna: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
Wardenafil ² Tadalafil ²	C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
Sydenafil/Dizoproksyl tenofowiru	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	

nd. = nie dotyczy

- 1 To badanie dotyczące interakcji było przeprowadzone z zastosowaniem dawki większej niż dawka zalecana dla chlorowodoru rylpiwiryny w celu oceny maksymalnego działania na równocześnie podawany produkt leczniczy. Zalecenie dotyczące dawkowania ma zastosowanie dla zalecanej dawki rylpiwiryny 25 mg raz na dobę.
- 2 Są to produkty lecznicze tej samej klasy, w przypadku których można było przewidzieć podobne interakcje.
- 3 To badanie dotyczące interakcji było przeprowadzone z dawką większą niż dawka zalecana dla chlorowodoru rylpiwiryny w celu oceny maksymalnego działania na równocześnie podawany produkt leczniczy.
- 4 Główny metabolit sofosbuwiru w krwiobiegu.
- 5 Badanie przeprowadzone z zastosowaniem dodatkowej dawki 100 mg woksylaprewiru w celu osiągnięcia ekspozycji na woksylaprewir oczekiwanej u pacjentów z zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV).
- 6 Badanie przeprowadzone z zastosowaniem skojarzenia emtrycytabina/rylpiwiryna/alafenamid tenofowiru w stałej dawce w postaci tabletki.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym / antykoncepcja mężczyzn i kobiet

Podczas stosowania produktu Eviplera konieczne jest stosowanie skutecznej metody antykoncepcji.

Ciąża

Brak odpowiednich i dobrze kontrolowanych badań dotyczących stosowania produktu Eviplera lub jego składników u kobiet w okresie ciąży. Umiarkowana ilość danych (od 300 do 1000 kobiet w ciąży) wskazuje, że rylpiwiryna nie wywołuje wad rozwojowych ani nie działa szkodliwie na płód i (lub) noworodka (patrz punkty 4.4, 5.1 i 5.2). W czasie ciąży obserwowano mniejsze narażenia na rylpiwirynę, dlatego konieczne jest ściśle monitorowanie miana wirusa. Duża liczba danych (ponad 1 000 kobiet w ciąży) z zastosowań produktu w okresie ciąży wskazuje, że emtrycytabina i dizoproksyl tenofowiru nie wywołuje wad rozwojowych i nie działa szkodliwie na płód i (lub) noworodka.

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3) substancji czynnych produktu Eviplera.

Można rozważyć zastosowanie produktu Eviplera w okresie ciąży, jeśli jest to konieczne.

Karmienie piersią

Emtrycytabina i dizoproksyl tenofowiru przenikają do mleka ludzkiego. Nie wiadomo, czy rylpiwiryna przenika do mleka ludzkiego. Rylpiwiryna przenika do mleka samic szczurów.

Brak wystarczających informacji dotyczących wpływu produktu Eviplera na organizm noworodków/dzieci.

Ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych u niemowląt karmionych piersią, kobiety należy poinstruować, aby nie karmiły piersią jeśli przyjmują produktu Eviplera.

W celu uniknięcia przeniesienia wirusa HIV na niemowlę zaleca się, by kobiety zakażone wirusem HIV nie karmiły niemowląt piersią.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu produktu Eviplera na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu emtrycytabiny, chlorowodorku ryłpiwiryny ani dizoproksylu tenofowiru na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Eviplera nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak należy poinformować pacjentów, że podczas leczenia substancjami czynnymi produktu Eviplera zgłaszano przypadki znużenia, zawrotów głowy i senności (patrz punkt 4.8). Należy wziąć to pod uwagę oceniając zdolności pacjenta do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Połączenie emtrycytabiny, ryłpiwiryny i dizoproksylu tenofowiru badano w produktach złożonych u pacjentów dotychczas nieleczonych (badania fazy III C209 i C215). Produkt Eviplera czyli jednodawkowy schemat leczenia, badano u pacjentów ze zmniejszoną wiramią, którzy zmienili leczenie ze schematu obejmującego PI wzmocniony rytonawirem (badanie fazy III GS-US-264-0106) lub efawirenz/emtrycytabinę/dizoproksyl tenofowiru (badanie fazy IIb GS-US-264-0111).

U pacjentów dotychczas nieleczonych najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi, które uważa się, że mają możliwy lub prawdopodobny związek z chlorowodorkiem ryłpiwiryny i emtrycytabiną/dizoproksylem tenofowiru, były nudności (9%), zawroty głowy (8%), niezwykle sny (8%), ból głowy (6%), biegunka (5%) i bezsenność (5%) (dane zbiorcze z badań klinicznych fazy III: C209 i C215, patrz punkt 5.1). U pacjentów ze zmniejszoną wiramią, którzy zmienili leczenie na produkt Eviplera, najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi, które uważa się, że mają możliwy lub prawdopodobny związek z produktem Eviplera, były: znużenie (3%), biegunka (3%), nudności (2%) i bezsenność (2%) (dane obejmujące 48 tygodni z badania fazy III GS-US-264-0106). W tych badaniach profil bezpieczeństwa emtrycytabiny i dizoproksylu tenofowiru był zgodny z poprzednimi doświadczeniami z tymi lekami, gdy każdy z nich podawano z innymi lekami przeciwretrowirusowymi.

U pacjentów otrzymujących dizoproksyl tenofowiru rzadko zgłaszano zaburzenia czynności nerek, niewydolność nerek i niezbyt częste przypadki zaburzenia czynności kanalika bliższego nerki (w tym zespół Fanconiego), czasami prowadzące do zmian w obrębie kości (rzadko przyczyniających się do złamań). U pacjentów otrzymujących produkt Eviplera zaleca się monitorowanie czynności nerek (patrz punkt 4.4).

Przerwanie leczenia produktem Eviplera pacjentów zakażonych równocześnie HIV i HBV może być związane z ciężkim zaostrzeniem zapalenia wątroby (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane, przypuszczalnie mające związek z leczeniem (co najmniej możliwy) z zastosowaniem substancji czynnych produktu Eviplera, zgłaszane podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu, zostały wymienione poniżej w Tabeli 2 zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstości występowania. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Częstości występowania określone są jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$).

Tabela 2: podsumowanie tabelaryczne działań niepożądanych związanych produktem Eviplera oparte na doświadczeniach z badań klinicznych oraz po wprowadzeniu do obrotu produktu Eviplera i jego poszczególnych substancji czynnych

Częstość występowania	Działanie niepożądane
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	
Często:	neutropenia ¹ , zmniejszona liczba białych krwinek ² , zmniejszone stężenie hemoglobiny ² , zmniejszona liczba płytek krwi ²
Niezbyt często:	niedokrwistość ^{1, 4}
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	
Często:	reakcja uczuleniowa ¹
Niezbyt często:	zespół reaktywacji immunologicznej
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	
Bardzo często:	zwiększone stężenie cholesterolu całkowitego (na czczo) ² , zwiększone stężenie cholesterolu LDL (na czczo) ² , hipofosfatemia ^{3, 5}
Często:	hipertriglicydemia ^{1, 2} , hiperglikemia ¹ , zmniejszone łaknienie ²
Niezbyt często:	hipokaliemia ^{3, 5}
Rzadko:	kwasicca mleczanowa ³
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	
Bardzo często:	bezsenna ^{1, 2}
Często:	depresja ² , nastrój depresyjny ² , zaburzenia snu ² , niezwykle sny ^{1, 2}
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
Bardzo często:	ból głowy ^{1, 2, 3} , zawroty głowy ^{1, 2, 3}
Często:	senność ²
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	
Bardzo często:	zwiększona aktywność amylazy trzustkowej ² , wymioty ^{1, 2, 3} , biegunka ^{1, 3} , nudności ^{1, 2, 3}
Często:	zwiększona aktywność amylazy, w tym amylazy trzustkowej ¹ , zwiększona aktywność lipazy w surowicy ^{1, 2} , ból brzucha ^{1, 2, 3} , dyskomfort w jamie brzusznej ² , wzdęcia ³ , dyspepsja ¹ , gazy ³ , suchość w jamie ustnej ²
Niezbyt często:	zapalenie trzustki ³
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	
Bardzo często:	zwiększona aktywność aminotransferaz [AspAT i (lub) AlAT] ^{1, 2, 3}
Często:	zwiększone stężenie bilirubiny ^{1, 2}
Rzadko:	zapalenie wątroby ³ , stłuszczenie wątroby ³
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	
Bardzo często:	wysypka ^{1, 2, 3}
Często:	wysypka pęcherzykowo-pęcherzowa ¹ , wysypka krostkowa ¹ , pokrzywka ¹ , przebarwienie skóry (zwiększona pigmentacja) ^{1, 4} , wysypka plamkowo-grudkowa ¹ , świąd ¹
Niezbyt często:	obrzęk naczynioruchowy ^{1, 3, 6} , ciężkie reakcje skórne z objawami ogólnoustrojowymi ⁷
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	
Bardzo często:	zwiększona aktywność kinazy kreatynowej ¹
Często:	zmniejszona gęstość mineralna kości ³
Niezbyt często:	rabdomioliza ^{3, 5} , osłabienie mięśni ^{3, 5}
Rzadko:	rozmiękanie kości (objawiające się bólem kości i rzadko przyczyniające się do złamań) ^{3, 5, 8} , miopatia ^{3, 5}
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	
Niezbyt często:	zaburzenia czynności kanalikula bliższego nerki, w tym zespół Fanconiego ³ , zwiększenie stężenia kreatyniny ³ , białkomocz ³
Rzadko:	niewydolność nerek (ostra i przewlekła) ³ , ostra martwica kanalików nerkowych ³ , zapalenie nerek (w tym ostre śródmiąższowe zapalenie nerek) ^{3, 8} , moczówka prosta pochodzenia nerkowego ³
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	
Bardzo często:	astenia ^{1, 3}
Często:	ból ¹ , znużenie ²

1 Działanie niepożądane odnotowane dla emtrycytabiny.

2 Działanie niepożądane odnotowane dla chlorowodoru rylipiwiryny.

3 Działanie niepożądane odnotowane dla dizoproksylu tenofowiru.

- 4 Gdy emtrycytabinę podawano dzieciom i młodzieży często występowała u nich niedokrwiłość, a bardzo często przebarwienie skóry (zwiększona pigmentacja) (patrz punkt 4.8, *Dzieci i młodzież*).
- 5 To działanie niepożądane może wystąpić jako następstwo zaburzeń czynności kanalika bliższego nerki. Jeśli takie zaburzenia nie występują, uznaje się, że to działanie niepożądane nie jest związane przyczynowo z dizoproksylem tenofowiru.
- 6 To rzadkie działanie niepożądane dla dizoproksylu tenofowiru. To działanie niepożądane zostało także odnotowane dla emtrycytabiny po wprowadzeniu do obrotu, ale nie było obserwowane w randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych z udziałem osób dorosłych oraz dzieci i młodzieży zakażonych HIV. Kategorię częstości występowania „niezbyt często” oszacowano za pomocą obliczeń statystycznych na podstawie łącznej liczby pacjentów otrzymujących emtrycytabinę w tych badaniach klinicznych (n = 1 563).
- 7 To działanie niepożądane dla produktu Eviplera (w postaci jednej tabletki) zostało odnotowane po wprowadzeniu do obrotu, ale nie było obserwowane w randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych produktu Eviplera. Kategorię częstości występowania oszacowano za pomocą obliczeń statystycznych na podstawie łącznej liczby pacjentów otrzymujących produkt Eviplera lub wszystkie jego składniki w randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych (n = 1 261). Patrz punkt 4.8 *Opis wybranych działań niepożądanych*.
- 8 To działanie niepożądane dla dizoproksylu tenofowiru zostało odnotowane po wprowadzeniu do obrotu. Kategorię częstości występowania oszacowano za pomocą obliczeń statystycznych na podstawie łącznej liczby pacjentów otrzymujących dizoproksyl tenofowiru w randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych i w programie rozszerzonego dostępu (n = 7 319).

Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych

Lipidy

W 96. tygodniu w zbiorczych danych z badań fazy III C209 i C215 z udziałem pacjentów dotychczas nieleczonych w grupie leczonej ryłpiwiryną średnia zmiana od wartości początkowej stężenia cholesterolu całkowitego (na czczo) wynosiła 5 mg/dl, cholesterolu (lipoprotein) o dużej gęstości (HDL) (na czczo) 4 mg/dl, cholesterolu (lipoprotein) o małej gęstości (LDL) (na czczo) 1 mg/dl i triglicerydów (na czczo) -7 mg/dl. Po 48 tygodniach w badaniu fazy III GS-US-264-0106 z udziałem pacjentów ze zmniejszoną wiremią, którzy zmienili leczenie ze schematu obejmującego PI wzmożony rytonawirem na produkt Eviplera, średnia zmiana od wartości początkowej stężenia cholesterolu całkowitego (na czczo) wynosiła -24 mg/dl, cholesterolu HDL (na czczo) -2 mg/dl, cholesterolu LDL (na czczo) -16 mg/dl i triglicerydów (na czczo) -64 mg/dl.

Opis wybranych działań niepożądanych

Niewydolność nerek

Ponieważ produkt Eviplera może spowodować uszkodzenie nerek, zaleca się monitorowanie czynności nerek (patrz punkt 4.4 i 4.8 *Podsumowanie profilu bezpieczeństwa*). Po przerwaniu stosowania dizoproksylu tenofowiru zwykle obserwowano ustąpienie lub zmniejszenie zaburzeń czynności kanalika bliższego nerki. Jednak u niektórych pacjentów wartość CrCl pozostała zmniejszona mimo przerwania stosowania dizoproksylu tenofowiru. Pacjenci z ryzykiem niewydolności nerek (w tym pacjenci, u których od początku istniały czynniki ryzyka zaburzeń czynności nerek, pacjenci z zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV oraz pacjenci równocześnie otrzymujący produkty lecznicze o działaniu nefrotoksycznym) są narażeni na zwiększone ryzyko niepełnego przywrócenia czynności nerek mimo przerwania stosowania dizoproksylu tenofowiru (patrz punkt 4.4).

Kwasica mleczanowa

Zgłaszano przypadki kwasicy mleczanowej w przypadku stosowania dizoproksylu tenofowiru w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi. Pacjenci z czynnikami predysponującymi, tacy jak pacjenci ze zdekompensowaną chorobą wątroby lub pacjenci przyjmujący jednocześnie leki o znanym działaniu wywołującym kwasicę mleczanową, są narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkiej kwasicy mleczanowej podczas leczenia dizoproksylem tenofowiru, w tym zgon.

Parametry metaboliczne

Podczas leczenia przeciwretrowirusowego może zwiększyć się masa ciała oraz stężenie lipidów i glukozy we krwi (patrz punkt 4.4).

Zespół reaktywacji immunologicznej

U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem odporności, na początku stosowania CART może dojść do reakcji zapalnych na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne. Zaobserwowano także przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby), jednak czas do ich wystąpienia jest zmienny i zdarzenia te mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.4).

Martwica kości

Przypadki martwicy kości odnotowano głównie u pacjentów z ogólnie znanymi czynnikami ryzyka, zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV lub poddanych długotrwałemu leczeniu CART. Częstość występowania tych przypadków jest nieznana (patrz punkt 4.4).

Ciężkie reakcje skórne

Po wprowadzeniu produktu Eviplera do obrotu zgłaszano ciężkie reakcje skórne z objawami ogólnoustrojowymi, w tym wysypki z towarzyszącą gorączką, pęcherze, zapalenie spojówek, obrzęk naczynioruchowy, zwiększone wartości testów czynnościowych wątroby i (lub) eozynofilię (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Brak wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Nie zaleca się stosowania produktu Eviplera w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.2).

W związku z podawaniem emtrycytabiny (jednej z substancji czynnych produktu Eviplera) u dzieci i młodzieży, oprócz działań niepożądanych zgłaszanych u dorosłych, częściej obserwowano następujące działania niepożądane: niedokrwistość — często (9,5%), przebarwienie skóry (zwiększona pigmentacja) — bardzo często (31,8%) (patrz punkt 4.8, Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych).

Inne szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie przeprowadzono badań nad produktem Eviplera z udziałem pacjentów w wieku powyżej 65 lat. Prawdopodobieństwo osłabionej czynności nerek jest większe u pacjentów w podeszłym wieku, dlatego też należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Eviplera u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z niewydolnością nerek

Ponieważ dizoproksyl tenofowiru może powodować nefrotoksyczność, zaleca się ściśle monitorowanie czynności nerek u wszystkich pacjentów z niewydolnością nerek leczonych produktem Eviplera (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.2).

Pacjenci równocześnie zakażeni HIV/HBV lub HCV

Profil działań niepożądanych emtrycytabiny, chlorowodorku ryłpiwiryny i dizoproksylu tenofowiru u pacjentów równocześnie zakażonych HIV/HBV lub HIV/HCV był podobny do tego, jaki obserwuje się u pacjentów zakażonych HIV bez równoczesnego zakażenia. Jednak, jak należało się spodziewać w tej populacji pacjentów, zwiększenie aktywności AspAT oraz AlAT występowało częściej niż w ogólnej populacji zakażonych HIV.

Zaostrzenie zapalenia wątroby po zaprzestaniu leczenia

U pacjentów zakażonych HIV z równoczesnym zakażeniem HBV po zaprzestaniu leczenia występowały kliniczne i laboratoryjne objawy zapalenia wątroby (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania

produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania może wystąpić podwyższone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z produktem Eviplera lub jego poszczególnymi substancjami czynnymi.

W przypadku przedawkowania, należy obserwować pacjenta w celu wykrycia objawów zatrucia (patrz punkt 4.8), a w razie konieczności zastosować standardowe postępowanie wspomagające, w tym obserwację stanu klinicznego pacjenta oraz monitorowanie czynności życiowych i EKG (odstęp QT).

Nie ma swoistego antidotum w przypadku przedawkowania produktu Eviplera. Do 30% dawki emtrycytabiny i około 10% dawki tenofowiru można usunąć za pomocą hemodializy. Nie wiadomo, czy emtrycytabina lub tenofowir można usunąć za pomocą dializy otrzewnowej. Ponieważ ryłpiwiryna w dużym stopniu wiąże się z białkami, jest mało prawdopodobne, aby dializa prowadziła do znacznego usunięcia substancji czynnej. Dalsze postępowanie powinno być stosowne do stanu klinicznego lub zgodne z zaleceniami krajowego centrum toksykologicznego, o ile są dostępne.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego; połączenia leków przeciwwirusowych stosowanych w leczeniu zakażenia HIV. Kod ATC: J05AR08.

Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Emtrycytabina jest nukleozydowym analogiem cytydyny. Dizoproksyl tenofowiru w warunkach *in vivo* ulega przemianie do tenofowiru — analogu monofosforanu nukleozydu (nukleotydu) — monofosforanu adenyliny. Zarówno emtrycytabina, jak i tenofowir działają wybiórczo na HIV-1 i HIV-2 oraz HBV.

Ryłpiwiryna jest diarylopirymidynowym NNRTI HIV-1. Aktywność ryłpiwiryny polega na niekompetycyjnym hamowaniu odwrotnej transkryptazy (ang. *reverse transcriptase*, RT) HIV-1.

Emtrycytabina i tenofowir ulegają fosforylacji przez enzymy komórkowe, tworząc odpowiednio trifosforan emtrycytabiny i difosforan tenofowiru. Badania *in vitro* wykazały, że zarówno emtrycytabina jak i tenofowir mogą ulegać pełnej fosforylacji, gdy znajdują się równocześnie w komórkach. Trifosforan emtrycytabiny oraz difosforan tenofowiru hamują kompetycyjnie RT HIV-1, co powoduje zakończenie łańcucha DNA.

Zarówno trifosforan emtrycytabiny, jak i difosforan tenofowiru są słabymi inhibitorami występujących u ssaków polimeraz DNA, a w warunkach *in vitro* oraz *in vivo* brak było dowodów na toksyczny wpływ na mitochondria. Ryłpiwiryna nie hamuje ludzkich komórkowych polimeraz DNA α , β ani mitochondrialnej polimerazy DNA γ .

Działanie przeciwwirusowe *in vitro*

Potrójne skojarzenie emtrycytabiny, ryłpiwiryny i tenofowiru wykazało synergiczne działanie przeciwwirusowe w hodowli komórkowej.

Działanie przeciwwirusowe emtrycytabiny na laboratoryjne i kliniczne izolaty HIV-1 oceniano na liniach komórek limfoblastoidalnych, linii komórek MAGI-CCR5 i komórkach jednojądrzastych krwi

obwodowej. Wartości 50% stężenia skutecznego (EC₅₀) dla emtrycytabiny znajdowały się w zakresie od 0,0013 do 0,64 μM.

Emtrycytabina wykazywała działanie przeciwwirusowe w hodowli komórkowej na HIV-1 podtypu A, B, C, D, E, F i G (wartości EC₅₀ w zakresie od 0,007 do 0,075 μM) i działanie swoiste dla poszczególnych szczepów na HIV-2 (wartości EC₅₀ w zakresie od 0,007 do 1,5 μM).

W badaniach nad skojarzeniem emtrycytabiny z NRTI (abakawirem, dydanozyną, lamiwudyną, stawudyną, tenofowirem i zydowudyną), NNRTI (delawirdyną, efawirenzem, newirapiną i ryłpiwiryną) oraz PI (amprenawirem, nelfinawirem, ritonawirem i sakwinawirem) obserwowano działanie addytywne do synergicznego.

Ryłpiwiryna wykazywała działanie na szczepy laboratoryjne HIV-1 typu dzikiego w linii limfocytów T z ostrym zakażeniem z medianą wartości EC₅₀ dla HIV-1/IIIB wynoszącą 0,73 nM (0,27 ng/ml). Chociaż ryłpiwiryna wykazywała ograniczone działanie *in vitro* na HIV-2 z wartościami EC₅₀ w zakresie od 2 510 do 10 830 nM (920 do 3 970 ng/ml), leczenie zakażenia HIV-2 chlorowodorkiem ryłpiwiryny nie jest zalecane w przypadku braku danych klinicznych.

Ryłpiwiryna wykazywała również działanie przeciwwirusowe na szeroki panel pierwotnych izolatów HIV-1 grupy M (podtypu A, B, C, D, F, G, H) z wartościami EC₅₀ w zakresie od 0,07 do 1,01 nM (0,03 do 0,37 ng/ml) i pierwotnych izolatów grupy O z wartościami EC₅₀ w zakresie od 2,88 do 8,45 nM (1,06 do 3,10 ng/ml).

Działanie przeciwwirusowe tenofowiru na laboratoryjne i kliniczne izolaty HIV-1 oceniano na liniach komórek limfoblastoidalnych, pierwotnych monocytach/makrofagach i limfocytach krwi obwodowej. Wartości EC₅₀ dla tenofowiru znajdowały się w zakresie od 0,04 do 8,5 μM.

Tenofowir wykazywał działanie przeciwwirusowe w hodowli komórkowej na HIV-1 podtypu A, B, C, D, E, F, G i O (wartości EC₅₀ w zakresie od 0,5 do 2,2 μM) i działanie swoiste dla poszczególnych szczepów na HIV-2 (wartości EC₅₀ w zakresie od 1,6 do 5,5 μM).

W badaniach nad skojarzeniem tenofowiru z NRTI (abakawirem, dydanozyną, emtrycytabiną, lamiwudyną, stawudyną i zydowudyną), NNRTI (delawirdyną, efawirenzem, newirapiną i ryłpiwiryną) oraz PI (amprenawirem, indynawirem, nelfinawirem, ryonawirem i sakwinawirem) obserwowano działanie addytywne do synergicznego.

Oporność

Biorąc pod uwagę wszystkie dostępne dane z badań *in vitro* i dane uzyskane od dotychczas nieleczonych pacjentów, następujące, związane z opornością mutacje w RT HIV-1 obecne w punkcie początkowym mogą mieć wpływ na działanie produktu Eviplera: K65R, K70E, K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138Q, E138R, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, M184I, M184V, Y188L, H221Y, F227C, M230I, M230L oraz połączenie L100I i K103N.

Nie można wykluczyć niekorzystnego wpływu mutacji związanych z NNRTI innych niż wymienione powyżej (np. mutacji K103N lub L100I jako pojedynczych mutacji), ponieważ nie badano tego *in vivo* u wystarczającej liczby pacjentów.

Tak jak w przypadku innych przeciwwirusowych produktów leczniczych, wytyczną do stosowania produktu Eviplera powinny być wyniki testów oporności i (lub) dane dotyczące oporności w historii choroby (patrz punkt 4.4).

Hodowla komórkowa

W warunkach *in vitro* oraz u niektórych pacjentów zakażonych HIV-1 obserwowano oporność na emtrycytabinę lub tenofowir ze względu na rozwój podstawienia M184V lub M184I w RT w przypadku emtrycytabiny lub podstawienia K65R w RT w przypadku tenofowiru. Ponadto, podstawienie K70E w RT HIV-1 zostało wyselekcjonowane przez tenofowir i jest ono przyczyną

w niewielkim stopniu zmniejszonej wrażliwości na abakawir, emtrycyabinę, tenofovir i lamiwudynę. Nie zidentyfikowano innych dróg powstawania oporności na emtrycyabinę lub tenofovir. Wirusy odporne na emtrycyabinę z mutacją M184V/I były odporne krzyżowo na lamiwudynę, lecz zachowały wrażliwość na dydanozynę, stawudynę, tenofovir, zalcytabinę i zydowudynę. Mutacja K65R może być również wyselekcjonowana przez abakawir lub dydanozynę i jest ona przyczyną zmniejszonej wrażliwości na te leki oraz na lamiwudynę, emtrycyabinę i tenofovir. Należy unikać stosowania dizoproksylu tenofoviru u pacjentów zakażonych szczepami HIV-1 zawierającymi mutację K65R. Mutanty HIV-1 K65R, M184V i K65R+M184V pozostały całkowicie wrażliwe na ryłpiwiryne.

Szczepy odporne na ryłpiwiryne były wyselekcjonowane w hodowli komórkowej rozpoczynając od HIV-1 typu dzikiego różnego pochodzenia i podtypów, jak również HIV-1 opornego na NNRTI. Najczęściej obserwowane mutacje związane z opornością, które pojawiły się, obejmowały L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C i M230I.

U dotychczas nieleczonych pacjentów zakażonych HIV-1

W analizach oporności zastosowano szerszą definicję niepowodzenia terapii przeciwretrowirusowej niż w podstawowej analizie skuteczności. W skumulowanej analizie oporności danych zbiorczych z 96. tygodnia dotyczącej pacjentów otrzymujących ryłpiwiryne w skojarzeniu z emtrycyabiną/dizoproksylem tenofoviru większe ryzyko niepowodzenia terapii przeciwretrowirusowej dla pacjentów w grupie leczonej ryłpiwiryne obserwowano w ciągu pierwszych 48 tygodni tych badań (11,5% w grupie leczonej ryłpiwiryne i 4,2% w grupie leczonej efawirenzem), podczas gdy niskie wskaźniki niepowodzenia terapii przeciwretrowirusowej, podobne między grupami leczenia, były obserwowane w analizie od 48. tygodnia do 96. tygodnia (15 pacjentów lub 2,7% w grupie leczonej ryłpiwiryne i 14 pacjentów lub 2,6% w grupie leczonej efawirenzem). Wśród wymienionych niepowodzeń terapii przeciwretrowirusowej 5/15 (ryłpiwiryne) i 5/14 (efawirenz) występowało u pacjentów z początkowym mianem wirusa $\leq 100\ 000$ kopii/ml.

W zbiorczej analizie oporności w 96. tygodniu dotyczącej pacjentów otrzymujących emtrycyabinę/dizoproksyl tenofoviru + chlowoderek ryłpiwiryny w badaniach klinicznych fazy III C209 i C215; u 78 pacjentów wystąpiło niepowodzenie terapii przeciwretrowirusowej z informacją dotyczącą oporności genotypowej dostępną dla 71 spośród tych pacjentów. W tej analizie mutacje związane z opornością na NNRTI, które rozwijały się najczęściej u tych pacjentów, to: V90I, K101E, E138K/Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y i F227C. Najczęstsze mutacje były takie same w analizach w 48. tygodniu i 96. tygodniu. W badaniach obecność mutacji w pozycjach V90I i V189I w punkcie początkowym nie miała wpływu na odpowiedź wirusologiczną. Podstawienie E138K pojawiało się najczęściej podczas leczenia ryłpiwiryne, powszechnie w skojarzeniu z podstawieniem M184I. U 52% pacjentów z niepowodzeniem terapii przeciwretrowirusowej w grupie leczonej ryłpiwiryne rozwinęły się jednocześnie mutacje NNRTI i NRTI. Mutacje związane z opornością na NRTI, które rozwinęły się w okresie leczenia u 3 lub więcej pacjentów, to: K65R, K70E, M184V/I i K219E.

Do 96. tygodnia u mniejszej liczby pacjentów w grupie leczonej ryłpiwiryne z początkowym mianem wirusa $\leq 100\ 000$ kopii/ml pojawiły się związane z opornością podstawienia i (lub) występowała oporność fenotypowa na ryłpiwiryne (7/288) niż u pacjentów z początkowym mianem wirusa $> 100\ 000$ kopii/ml (30/262). Wśród tych pacjentów, u których rozwinęła się oporność na ryłpiwiryne, 4/7 pacjentów z początkowym mianem wirusa $\leq 100\ 000$ kopii/ml i 28/30 pacjentów z początkowym mianem wirusa $> 100\ 000$ kopii/ml miało oporność krzyżową na inne NNRTI.

U zakażonych HIV-1 pacjentów ze zmniejszoną wiremią

Badanie GS-US-264-0106

spośród 469 pacjentów leczonych produktem Eviplera [317 pacjentów, u których zmieniono leczenie na produkt Eviplera w punkcie początkowym (grupa leczona produktem Eviplera) i 152 pacjentów, u których zmieniono leczenie w 24. tygodniu (grupa z opóźnioną zmianą leczenia)] przeanalizowano łącznie 7 pacjentów pod względem rozwoju oporności i dla wszystkich były dostępne dane genotypowe oraz fenotypowe. Do 24. tygodnia u dwóch pacjentów, u których zmieniono leczenie na produkt Eviplera w punkcie początkowym (2 z 317 pacjentów, 0,6%) i u jednego pacjenta, u którego nadal stosowano schemat leczenia PI wzmocnionym rytonawirem [grupa, w której nadal stosowano schemat leczenia jak w punkcie początkowym] (1 z 159 pacjentów, 0,6%), rozwinęła się oporność

genotypowa i (lub) fenotypowa na badane leki. Po 24. tygodniu, a przed upływem 48. tygodnia, u dwóch dalszych pacjentów z grupy leczonej produktem Eviplera rozwinęła się oporność HIV-1 (łącznie 4 z 469 pacjentów, 0,9%). Pozostałych 3 pacjentów leczonych produktem Eviplera nie wykazało oporności związanej z leczeniem.

Najczęstszymi mutacjami związanej z leczeniem oporności u pacjentów leczonych produktem Eviplera były M184V/I i E138K w RT. Wszyscy pacjenci pozostali wrażliwi na tenofowir. Spośród 24 pacjentów leczonych produktem Eviplera, u których HIV-1 wykazywał w punkcie początkowym istniejące wcześniej podstawienie K103N związane z NNRTI, odpowiednio 17 z 18 pacjentów z grupy leczonej produktem Eviplera i 5 z 6 pacjentów z grupy, w której nadal stosowano schemat leczenia jak w punkcie początkowym, do 48. i 24. tygodnia zachowało zmniejszoną wiremę po zmianie leczenia na produkt Eviplera. U jednego pacjenta z istniejącym wcześniej podstawieniem K103N w punkcie początkowym, przed upływem 48 tygodni wystąpiło niepowodzenie terapii przeciwretrowirusowej z powodu oporności związanej z leczeniem.

Badanie GS-US-264-0111

Do 48. tygodnia, u dwóch pacjentów z niepowodzeniem terapii przeciwretrowirusowej nie doszło do rozwinięcia oporności związanej z leczeniem, spośród pacjentów, którzy zmienili leczenie ze schematu obejmującego efawirenz/emtrycyabinę/dizoproksyl tenofowiru na produkt Eviplera (0 z 49 pacjentów).

Oporność krzyżowa

Nie wykazano znacznej oporności krzyżowej między opornymi na ryłpiwiryne wariantami HIV-1 a emtrycyabiną lub tenofowirem lub między wariantami opornymi na emtrycyabinę lub tenofowir i ryłpiwiryne.

Hodowla komórkowa

Emtrycytabina

Wirusy odporne na emtrycytabinę z podstawieniem M184V/I były odporne krzyżowo na lamiwudynę, lecz zachowały wrażliwość na dydanozynę, stawudynę, tenofowir i zydowudynę.

Wirusy z podstawieniami powodującymi zmniejszoną wrażliwość na stawudynę i zydowudynę - mutacje związane z analogami tymidyny (ang. *thymidine analogue-associated mutations*, TAM) — (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, K219Q/E) lub dydanozynę (L74V) pozostały wrażliwe na emtrycytabinę. HIV-1 zawierający podstawienie K103N lub inne podstawienia związane z opornością na ryłpiwiryne lub inne NNRTI był wrażliwy na emtrycytabinę.

Chlorowodorek ryłpiwiryny

W panelu 67 rekombinowanych laboratoryjnych szczepów HIV-1 z jedną mutacją związaną z opornością w pozycjach RT związanych z opornością na NNRTI, w tym najczęściej występujące K103N i Y181C, ryłpiwiryna wykazała działanie przeciwwirusowe na 64 (96%) spośród tych szczepów. Pojedyncze mutacje związane z opornością związane z utratą wrażliwości na ryłpiwiryne to: K101P i Y181V/I. Samo podstawienie K103N nie doprowadziło do zmniejszonej wrażliwości na ryłpiwiryne, ale skojarzenie K103N i L100I doprowadziło do 7-krotnie zmniejszonej wrażliwości na ryłpiwiryne. W innym badaniu podstawienie Y188L doprowadziło do zmniejszonej wrażliwości na ryłpiwiryne 9-krotnie dla klinicznych izolatów i 6-krotnie dla ukierunkowanych mutantów.

Dizoproksyl tenofowiru

Podstawienia K65R jak również K70E są przyczyną zmniejszonej wrażliwości na abakawir, dydanozynę, lamiwudynę, emtrycytabinę i tenofowir, ale zachowują wrażliwość na zydowudynę.

U pacjentów, u których HIV-1 wykazał 3 lub więcej TAM, w tym podstawienie RT M41L lub L210W, wykazano zmniejszoną odpowiedź na dizoproksyl tenofowiru.

Odpowiedź wirusologiczna na dizoproksyl tenofowiru nie była zmniejszona u pacjentów z HIV-1 z ekspresją podstawienia M184V związanego z opornością na abakawir/emtrycytabinę/lamiwudynę.

HIV-1 zawierające podstawienia K103N, Y181C lub związane z ryłpiwiryną podstawienia z opornością na NNRTI były wrażliwe na tenofowir.

U dotychczas nieleczonych pacjentów

Wyniki oporności, w tym oporności krzyżowej na inne NNRTI, u pacjentów otrzymujących chlorowoderek ryłpiwiryny w skojarzeniu z emtrycytabiną/dizoproksylem tenofowiru w badaniach fazy III (dane zbiorcze z badań C209 i C215) i doświadczających niepowodzenia terapii przeciwretrowirusowej są pokazane w Tabeli 3 poniżej.

Tabela 3: Wyniki oporności fenotypowej i oporności krzyżowej z badań C209 i C215 (dane zbiorcze) dla pacjentów otrzymujących chlorowoderek ryłpiwiryny w skojarzeniu z emtrycytabiną/dizoproksylem tenofowiru w 96. tygodniu (w oparciu o analizę oporności)

	U pacjentów z danymi fenotypowymi (n = 66)	U pacjentów z początkowym mianem wirusa ≤100 000 kopii/ml (n = 22)	U pacjentów z początkowym mianem wirusa >100 000 kopii/ml (n = 44)
Oporność na ryłpiwirynę ¹	31/66	4/22	27/44
Oporność krzyżowa ² na			
etrawirynę	28/31	3/4	25/27
efawirenz	27/31	3/4	24/27
newirapinę	13/31	1/4	12/27
Oporność na emtrycytabinę/lamiwudynę (M184I/V)	40/66	9/22	31/44
Oporność na tenofowir (K65R)	2/66	0/22	2/44

1 Oporność fenotypowa na ryłpiwirynę (>3,7-krotna zmiana w porównaniu z grupą kontrolną).

2 Oporność fenotypowa (Antivirogram).

U zakażonych HIV-1 pacjentów ze zmniejszoną wiremią

W badaniu GS-US-264-0106, 4 z 469 pacjentów, u których zmieniono leczenie ze schematu obejmującego inhibitor proteazy (PI) wzmocniony rytonawirem na produkt Eviplera, miało HIV-1 o zmniejszonej wrażliwości na co najmniej jedną substancję czynną produktu Eviplera do 48. tygodnia. Nowo występującą oporność na emtrycytabinę/lamiwudynę zaobserwowano w 4 przypadkach, a w 2 przypadkach również na ryłpiwirynę, ze skutkującą opornością krzyżową na efawirenz (2/2), newirapinę (2/2) i etrawirynę (1/2).

Wpływ na elektrokardiogram

Wpływ stosowania chlorowodoru ryłpiwiryny w zalecanej dawce 25 mg raz na dobę na odstęp QTcF był oceniany w randomizowanym, kontrolowanym placebo i aktywnie (moksifloksacyna 400 mg raz na dobę) badaniu krzyżowym z udziałem 60 zdrowych osób dorosłych z 13 pomiarami w ciągu 24 godzin w stanie stacjonarnym. Stosowanie chlorowodoru ryłpiwiryny w zalecanej dawce 25 mg raz na dobę nie jest związane z klinicznie znaczącym wpływem na QTc.

Gdy badano chlorowoderek ryłpiwiryny w dawkach większych niż dawki terapeutyczne, 75 mg raz na dobę i 300 mg raz na dobę, u zdrowych osób dorosłych, maksymalne średnie dopasowane czasowo (górną granicę 95% przedziału ufności) różnice w odstępach QTcF w porównaniu do placebo po korekcie wartości początkowej wynosiły odpowiednio 10,7 (15,3) i 23,3 (28,4) ms. Podawanie w stanie stacjonarnym chlorowodoru ryłpiwiryny w dawkach 75 mg raz na dobę i 300 mg raz na dobę prowadziło do średniego C_{max} odpowiednio około 2,6-krotnie i 6,7-krotnie większego niż średnie C_{max} w stanie stacjonarnym obserwowane z zalecaną dawką chlorowodoru ryłpiwiryny 25 mg raz na dobę.

Doświadczenie kliniczne

Dotychczas nieleczeni pacjenci zakażeni HIV-1

Skuteczność produktu Eviplera opiera się na analizie 96-tygodniowych danych z dwóch randomizowanych, kontrolowanych badań z podwójnie ślepą próbą: C209 i C215. Do badań włączono pacjentów dotychczas nieleczonych przeciwretrowirusowo, zakażonych HIV-1 (n = 1 368), u których miano RNA HIV-1 w osoczu wynosiło $\geq 5\ 000$ kopii/ml i którzy byli przebadani w kierunku wrażliwości na N(t)RTI i nieobecność swoistych mutacji związanych z opornością na NNRTI. Badania były identyczne w zakresie metodyki, z wyjątkiem leczenia podstawowego. Pacjentów randomizowano w stosunku 1:1 by otrzymywali chlorowoderek ryłpiwiryny w dawce 25 mg (n = 686) raz na dobę lub efawirenz w dawce 600 mg (n = 682) raz na dobę dodatkowo do leczenia podstawowego. W badaniu C209 (n = 690) leczenie podstawowe składało się z emtrycytabiny/dizoproksylu tenofowiru. W badaniu C215 (n = 678) leczenie podstawowe składało się z 2 wybranych przez badacza N(t)RTI: emtrycytabiny/dizoproksylu tenofowiru (60%, n = 406) lub lamiwudyny/zydowudyny (30%, n = 204) lub abakawiru z lamiwudyną (10%, n = 68).

W zbiorczej analizie pacjentów z badań C209 i C215 otrzymujących leczenie podstawowe emtrycytabiną/dizoproksylem tenofowiru charakterystyka demograficzna i początkowa były zrównoważone między grupą otrzymującą ryłpiwirynę i efawirenz. W Tabeli 4 przedstawiono wybraną charakterystykę demograficzną i początkową charakterystykę choroby. Mediana miana RNA HIV-1 w osoczu wynosiła odpowiednio 5,0 i 5,0 \log_{10} kopii/ml, a mediana liczby CD4+ wynosiła 247×10^6 komórek/l i 261×10^6 komórek/l dla pacjentów randomizowanych do grupy otrzymującej ryłpiwirynę i efawirenz.

Tabela 4: charakterystyka demograficzna i początkowa dotychczas nieleczonych przeciwretrowirusowo dorosłych pacjentów z zakażeniem HIV-1 w badaniach C209 i C215 (dane zbiorcze dla pacjentów otrzymujących chlorowoderek ryłpiwiryny lub efawirenz w skojarzeniu z emtrycytabiną/dizoproksylem tenofowiru) w 96. tygodniu

	Ryłpiwiryna + Emtrycytabina/Dizoproksyl tenofowiru n = 550	Efawirenz + Emtrycytabina/Dizoproksyl tenofowiru n = 546
Charakterystyka demograficzna		
Mediana wieku (zakres), lata	36,0 (18–78)	36,0 (19–69)
Płeć		
Mężczyzna	78%	79%
Kobieta	22%	21%
Pochodzenie etniczne		
Rasa biała	64%	61%
Rasa czarna /afroamerykańska	25%	23%
Rasa azjatycka	10%	13%
Inna	1%	1%
Brak informacji ze względu na lokalne przepisy.	1%	1%
Początkowa charakterystyka choroby		
Mediana początkowego miana RNA HIV-1 w osoczu (zakres), \log_{10} kopii/ml	5,0 (2–7)	5,0 (3–7)
Mediana początkowej liczby komórek CD4+ (zakres), $\times 10^6$ komórek/l	247 (1–888)	261 (1–857)
Odsetek pacjentów równocześnie zakażonych HBV/HCV	7,7%	8,1%

Analiza podgrup dotycząca odpowiedzi wirusologicznej (RNA HIV-1 <50 kopii/ml) w 48. tygodniu i 96. tygodniu i niepowodzenia terapii przeciwretrowirusowej według początkowego miana wirusa (dane zbiorcze z dwóch badań fazy III: C209 i C215; dla pacjentów otrzymujących leczenie

podstawowe emtrycytabiną/dizoprosylem tenofowiru) jest przedstawiona w Tabeli 5. Odsetek odpowiedzi (potwierdzone niewykrywalne miano HIV-1 RNA <50 kopii/ml) w 96. tygodniu był porównywalny w grupie leczonej ryłpiwiryną i grupie leczonej efawirenzem. Częstość występowania niepowodzenia terapii przeciwretrowirusowej była większa w grupie leczonej ryłpiwiryną niż w grupie leczonej efawirenzem w 96. tygodniu, jednak większość niepowodzeń terapii przeciwretrowirusowej występowało w ciągu pierwszych 48 tygodni leczenia. Zaprzeszanie leczenia spowodowane działaniami niepożądanymi było częstsze w grupie leczonej efawirenzem w 96. tygodniu niż w grupie leczonej ryłpiwiryną.

Tabela 5: wyniki wirusologiczne leczenia z randomizowanych badań C209 i C215 (dane zbiorcze pacjentów otrzymujących chlorowoderek ryłpiwiryny lub efawirenz w skojarzeniu z emtrycytabiną/dizoprosylem tenofowiru) w 48. tygodniu (podstawowe) i 96. tygodniu

	Ryłpiwiryna + Emtrycytabina/ Dizoprosyl tenofowiru n = 550	Efawirenz + Emtrycytabina/ Dizoprosyl tenofowiru n = 546	Ryłpiwiryna + Emtrycytabina/ Dizoprosyl tenofowiru n = 550	Efawirenz + Emtrycytabina/ Dizoprosyl tenofowiru n = 546
	48. tydzień		96. tydzień	
Odpowiedź ogólna (RNA HIV-1 <50 kopii/ml (TLOVR^a))^b	83,5% (459/550) (80,4; 86,6)	82,4% (450/546) (79,2; 85,6)	76,9% (423/550)	77,3% (422/546)
Według początkowego miana wirusa (kopie/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)
Według początkowej liczby komórek CD4+ (x 10⁶ komórek/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)
Brak odpowiedzi				
Niepowodzenie terapii przeciwretrowirusowej (wszyscy pacjenci)	9,5% (52/550)	4,2% (23/546)	11,5% (63/550) ^c	5,1% (28/546) ^d
Według początkowego miana wirusa (kopie/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)
Zgon	0	0,2% (1/546)	0	0,7% (4/546)
Przerwanie z powodu działania niepożądanego	2,2% (12/550)	7,1% (39/546)	3,6% (20/550)	8,1% (44/546)
Przerwanie z powodu innego niż działanie niepożądane ^e	4,9% (27/550)	6,0% (33/546)	8% (44/550)	8,8% (48/546)

n = całkowita liczba pacjentów w grupie terapeutycznej.

a ITT TLOVR (ang. *Intention to treat time to loss of virologic response*) = czas do utraty odpowiedzi wirusologicznej zgodny z zaplanowanym leczeniem.

b różnica odsetka odpowiedzi wynosi 1% (95% przedział ufności -3% do 6%) przy użyciu normalnego przybliżenia.

c wystąpiło 17 nowych niepowodzeń terapii przeciwretrowirusowej między analizą podstawową w 48. tygodniu a 96. tygodniem (6 pacjentów z początkowym mianem wirusa ≤100 000 kopii/ml i 11 pacjentów z początkowym mianem wirusa >100 000 kopii/ml). W analizie podstawowej w 48. tygodniu doszło również do przeklasyfikowania, przy czym najpowszechniejsze było przeklasyfikowanie z niepowodzenia terapii przeciwretrowirusowej na zaprzestanie leczenia z przyczyn innych niż działania niepożądane.

d wystąpiło 10 nowych niepowodzeń terapii przeciwretrowirusowej między analizą podstawową w 48. tygodniu a 96. tygodniem (3 pacjentów z początkowym mianem wirusa ≤100 000 kopii/ml i 7 pacjentów z początkowym mianem

wirusa >100 000 kopii/ml). W analizie podstawowej w 48. tygodniu doszło również do przeklasyfikowania, przy czym najpowszechniejsze było przeklasyfikowanie z niepowodzenia terapii przeciwtretowirusowej na zaprzestanie leczenia z przyczyn innych niż działania niepożądane.

e np. brak informacji podczas obserwacji, niestosowanie się do wymogów, wycofanie zgody.

Wykazano, że emtrycytabina/dizoproksyl tenofowiru + chlorowodorek ryłpiwiryny są równoważne pod kątem uzyskania miana RNA HIV-1 <50 kopii/ml w porównaniu z emtrycytabiną/dizoproksylem tenofowiru + efawirenzem.

U pacjentów otrzymujących leczenie podstawowe emtrycytabiną/dizoproksylem tenofowiru średnie zmiany liczby komórek CD4+ w 96. tygodniu w stosunku do wartości początkowych wyniosły odpowiednio +226 x 10⁶ komórek/l i +222 x 10⁶ komórek/l odpowiednio dla grupy leczonej ryłpiwiryną i grupy leczonej efawirenzem.

Nie było nowych schematów oporności krzyżowej w 96. tygodniu w porównaniu z 48. tygodniem. Wyniki oporności dla pacjentów ze zdefiniowanym w protokole niepowodzeniem terapii przeciwtretowirusowej i opornością fenotypową w 96. tygodniu są przedstawione w Tabeli 6:

Tabela 6: wyniki oporności fenotypowej z badań C209 i C215 (dane zbiorcze dla pacjentów otrzymujących chlorowodorek ryłpiwiryny lub efawirenz w skojarzeniu z emtrycytabiną/dizoproksylem tenofowiru) w 96. tygodniu (w oparciu o analizę oporności)

	Ryłpiwiryna + Emtrycytabina/Dizoproksyl tenofowiru n = 550	Efawirenz + Emtrycytabina/Dizoproksyl tenofowiru n = 546
Oporność na emtrycytabinę/lamiwudynę	7,3% (40/550)	0,9% (5/546)
Oporność na ryłpiwirynę	5,6% (31/550)	0
Oporność na efawirenz	5,1% (28/550)	2,2% (12/546)

U pacjentów z niepowodzeniem leczenia produktem Eviplera, u których wystąpiła oporność na produkt Eviplera obserwowano zazwyczaj oporność krzyżową na inne zatwierdzone do stosowania NNRTI (etrawirynę, efawirenz, newirapinę).

Zakażeni HIV-1 pacjenci ze zmniejszoną wiremią

Badanie GS-US-264-0106

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania zmiany leczenia z PI wzmocnionego rytonawirem w skojarzeniu z dwoma NRTI na produkt Eviplera, będący jednotabletkowym schematem leczenia, poddano ocenie w randomizowanym, otwartym badaniu z udziałem zakażonych HIV-1 osób dorosłych ze zmniejszoną wiremią. Pacjenci musieli otrzymywać pierwsze lub drugie leczenie przeciwtretowirusowe i nie mieć historii niepowodzenia terapii przeciwtretowirusowej, obecnie lub w przeszłości nie wykazywać oporności na jeden z trzech składników produktu Eviplera i musieli wykazywać trwale zmniejszoną wiremię (RNA HIV-1 <50 kopii/ml) przez okres co najmniej 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym. Pacjentów zrandomizowano w stosunku 2:1 do zmiany leczenia na produkt Eviplera w punkcie początkowym (grupa leczona produktem Eviplera, n = 317) lub do pozostania przy swoim schemacie leczenia przeciwtretowirusowego przez 24 tygodnie (grupa, w której nadal stosowano schemat leczenia jak w punkcie początkowym, n = 159) przed zmianą leczenia na produktu Eviplera na kolejne 24 tygodnie (grupa z opóźnioną zmianą leczenia, n = 152). Średni wiek pacjentów wynosił 42 lata (zakres 19–73), 88% stanowili mężczyźni, 77% było rasy białej, 17% rasy czarnej, a 17% było Hiszpanoamerykanami/Latynosami. Średnia liczba komórek CD4 w punkcie początkowym wynosiła 584 x 10⁶ komórek/l (zakres 42–1 484). Przeprowadzono stratyfikację randomizacji według stosowania dizoproksylu tenofowiru i (lub) lopinawiru/rytonawiru w schemacie leczenia w punkcie początkowym.

Wyniki leczenia po 24 tygodniach przedstawiono w Tabeli 7.

Tabela 7: wyniki leczenia z randomizowanego badania GS-US-264-0106 w 24 tygodniu^a

	Grupa leczona produktem Eviplera n = 317	Grupa, w której nadal stosowano schemat leczenia jak w punkcie początkowym n = 159
Powodzenie terapii przeciwretrowirusowej po 24 tygodniach leczenia^b RNA HIV-1 <50 kopii/ml	94% (297/317)	90% (143/159)
Niepowodzenie terapii przeciwretrowirusowej^c	1% (3/317)	5% (8/159)
Brak danych wirusologicznych z okna czasowego około 24. tygodnia		
Przerwanie przyjmowania leku badanego z powodu działania niepożądanego lub zgonu ^d	2% (6/317)	0%
Przerwanie przyjmowania leku badanego z innych przyczyn oraz ostatnie dostępne miano RNA HIV-1 <50 kopii/ml ^e	3% (11/317)	3% (5/159)
Brak danych z okna czasowego, ale pacjent przyjmuje lek badany	0%	2% (3/159)
Zwiększenie liczby komórek CD4 w porównaniu do punktu początkowego (x 10 ⁶ komórek/l)	+10	+22

a Okno czasowe około 24. tygodnia rozciąga się od dnia 127 do 210 (łącznie).

b Analiza stanu w danej chwili.

c Obejmuje pacjentów z mianem RNA HIV-1 ≥ 50 kopii/ml w oknie czasowym około 24. tygodnia, pacjentów, którzy wcześniej przerwali leczenie z powodu braku lub utraty skuteczności, pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodów innych niż zdarzenie niepożądane lub zgon i u których w chwili przerwania leczenia miano wirusa wynosiło ≥ 50 kopii/ml.

d Obejmuje pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu zdarzenia niepożądanego lub zgonu w którejkolwiek chwili licząc od dnia 1 do okna czasowego około 24. tygodnia, co skutkuje brakiem danych z leczenia przeciwretrowirusowego w określonym oknie czasowym.

e Obejmuje pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodów innych niż zdarzenie niepożądane, zgon lub brak lub utrata skuteczności, np. wycofanie zgody, brak informacji podczas obserwacji itd.

Zmiana leczenia na produkt Eviplera była równoważna odnośnie miano RNA HIV-1 <50 kopii/ml w porównaniu z pacjentami, którzy pozostali przy leczeniu PI wzmocnionym rytonawirem w skojarzeniu z dwoma NRTI [różnica w leczeniu (95% CI): + 3,8% (-1,6% do 9,1%)].

Spośród pacjentów z grupy, w której nadal stosowano schemat leczenia jak w punkcie początkowym przez 24 tygodnie, a następnie zmieniono leczenie na produkt Eviplera, 92% (140/152) pacjentów wykazywało miano RNA HIV-1 <50 kopii/ml po 24 tygodniach leczenia produktem Eviplera, co jest zgodne z wynikami z 24. tygodnia u pacjentów, u których zmieniono leczenie na produkt Eviplera w punkcie początkowym.

W 48. tygodniu 89% (283/317) pacjentów randomizowanych do zmiany leczenia na produkt Eviplera w punkcie początkowym (Eviplera) wykazywało miano RNA HIV-1 <50 kopii/ml, 3% (8/317) uznano jako wykazujących niepowodzenie terapii przeciwretrowirusowej (miano RNA HIV-1 ≥ 50 kopii/ml), a u 8% (26/317) nie było dostępnych danych w oknie czasowym około 48. tygodnia. Spośród wspomnianych 26 pacjentów bez dostępnych danych w oknie czasowym około 48. tygodnia 7 pacjentów przerwało leczenie z powodu zdarzenia niepożądanego lub zgonu, 16 pacjentów przerwało leczenie z innych przyczyn, a odnośnie 3 pacjentów brakuje danych, ale przyjmują oni nadal lek badany. Według analizy, w czasie leczenia mediana zmiany liczby komórek CD4 w 48. tygodniu wynosiła +17 x 10⁶ komórek/l.

7/317 pacjentów (2%) z grupy leczonej produktem Eviplera oraz 6/152 pacjentów (4%) z grupy z opóźnioną zmianą leczenia przerwało na stałe terapię lekiem badanym z powodu zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem. W grupie, w której nadal stosowano schemat leczenia jak w punkcie początkowym, żaden z pacjentów nie przerwał leczenia z powodu działania niepożądanego związanego z leczeniem.

Badanie GS-US-264-0111

Skuteczność, bezpieczeństwo stosowania i farmakokinetyka zmiany leczenia z terapii efawirenzem/emtrycytabiną/dizoproksylem tenofowiru w schemacie jednotabletkowym na produkt Eviplera w schemacie jednotabletkowym, poddano ocenie w badaniu otwartym z udziałem zakażonych HIV-1 osób dorosłych ze zmniejszoną wiremią. Pacjenci mogli wcześniej przyjmować tylko efawirenz/emtrycytabinę/dizoproksyl tenofowiru przez co najmniej trzy miesiące jako pierwszy schemat leczenia antyretrowirusowego i wyrażali chęć zmiany schematu z powodu nietolerancji efawirenu. Pacjenci musieli wykazywać trwale zmniejszoną wirię przez co najmniej 8 tygodni przed włączeniem do badania, obecnie lub w przeszłości nie wykazywać oporności na jeden z trzech składników produktu Eviplera i wykazywać miano RNA HIV-1 <50 kopii/ml w badaniu przesiewowym. U pacjentów dokonano zmiany leczenia z efawirenu/emtrycytabiny/dizoproksylu tenofowiru na produkt Eviplera bez okresu wypłukiwania. Spośród 49 pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę Eviplera, 100% zachowało zmniejszoną wirię (miano RNA HIV-1 <50 kopii/ml) w 12. i 24. tygodniu. W 48. tygodniu 94% (46/49) pacjentów zachowało zmniejszoną wirię, a 4% (2/49) uznano jako wykazujących niepowodzenie terapii przeciwtretrowirusowej (miano RNA HIV-1 \geq 50 kopii/ml). U jednego pacjenta (2%) nie było dostępnych danych w oknie czasowym około 48. tygodnia; przerwano przyjmowanie leku badanego z powodu naruszenia protokołu (tj. z innych przyczyn niż działania niepożądane lub zgon), a ostatnie dostępne miano RNA HIV-1 wynosiło <50 kopii/ml.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Eviplera we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu HIV-1 (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Ciąża

Rylpiwirynę (podawaną jako produkt Eviplera u 16 na 19 pacjentek oraz u 3 na 19 pacjentek otrzymujących inne leczenie podstawowe) poddano ocenie w badaniu TMC114HIV3015 u kobiet w drugim i trzecim trymestrze ciąży oraz po porodzie. Dane farmakokinetyczne wykazały, że całkowite narażenie (AUC) na rylpiwirynę jako składnika schematu przeciwtretrowirusowego była około 30% mniejsza podczas ciąży w porównaniu z okresem po porodzie (od 6. do 12. tygodnia). Odpowiedź wirusologiczna była ogólnie zachowana podczas trwania badania: spośród 12 pacjentek, które ukończyły badanie u 10 wystąpiła supresja na końcu badania; u pozostałych 2 pacjentek stwierdzono wzrost miana wirusa tylko po porodzie, a u przynajmniej 1 pacjentki z powodu przypuszczalnie niepełnego przestrzegania zaleceń. Nie doszło do przeniesienia zakażenia z matki na dziecko u 10 dzieci urodzonych przez matki, które ukończyły badanie i w przypadku których status HIV był dostępny. Rylpiwiryna była dobrze tolerowana w czasie ciąży i po porodzie. Nie dokonano żadnych nowych ustaleń dotyczących bezpieczeństwa w porównaniu ze znanym profilem bezpieczeństwa rylpiwiryny u osób dorosłych z zakażeniem HIV-1 (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Biorównoważność jednej tabletki powlekanej produktu Eviplera z jedną kapsułką twardą emtrycytabiny 200 mg, jedną tabletką powlekaną rylpiwiryny (w postaci chlorowodoru) 25 mg i jedną tabletką powlekaną dizoproksylu tenofowiru 245 mg ustalono po podaniu pojedynczej dawki zdrowym osobom po posiłku. Po podaniu doustnym produktu Eviplera z pożywieniem emtrycytabina jest szybko i intensywnie wchłonięta z maksymalnymi stężeniami w osoczu występującymi w ciągu 2,5 godziny po przyjęciu dawki. Maksymalne stężenia tenofowiru są osiągnięte w osoczu w ciągu 2 godzin, a maksymalne stężenia rylpiwiryny w osoczu są zasadniczo osiągnięte w ciągu 4–5 godzin. Po podaniu doustnym dizoproksylu tenofowiru pacjentom zakażonym HIV dizoproksyl tenofowiru jest szybko wchłaniany i ulega przemianie do tenofowiru. Całkowitą biodostępność emtrycytabiny uwalnianej z kapsułek twardych 200 mg oceniono na 93%. Biodostępność tenofowiru po podaniu doustnym uwalnianego z tabletek dizoproksylu tenofowiru u pacjentów na czczo wynosiła około 25%.

Całkowita biodostępność ryłpiwiryny jest nieznana. Podanie produktu Eviplera zdrowym, dorosłym osobom z lekkim posiłkiem (390 kcal) lub standardowym posiłkiem (540 kcal) prowadziło do zwiększonego narażenia na ryłpiwirynę i tenofowir w porównaniu do podawania na czczo. Wartości C_{max} i AUC ryłpiwiryny zwiększyły się odpowiednio o 34% i 9% (lekki posiłek) i o 26% i 16% (standardowy posiłek). Wartości C_{max} i AUC tenofowiru zwiększyły się odpowiednio o 12% i 28% (lekki posiłek) i o 32% i 38% (standardowy posiłek). Pożywienie nie miało wpływu na narażenie na emtrycytabinę. Produkt Eviplera należy podawać z pożywieniem w celu zapewnienia optymalnego wchłaniania (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja

Po podaniu dożylnym objętość dystrybucji poszczególnych substancji czynnych, emtrycytabiny i tenofowiru, oszacowano odpowiednio na około 1 400 ml/kg i 800 ml/kg. Po doustnym podaniu poszczególnych substancji czynnych, emtrycytabiny i dizoproksylu tenofowiru, emtrycytabina i tenofowir ulegają dystrybucji do całego organizmu. W warunkach *in vitro* stopień wiązania się emtrycytabiny z białkami osocza ludzkiego wynosił <4% i był niezależny od stężenia w zakresie stężeń emtrycytabiny 0,02 do 200 µg/ml. Stopień wiązania się ryłpiwiryny z białkami osocza ludzkiego, głównie z albuminą, w warunkach *in vitro* wynosi około 99,7%. Stopień wiązania się tenofowiru z białkami osocza lub surowicy w warunkach *in vitro* wynosił mniej niż odpowiednio 0,7% i 7,2% w zakresie stężeń tenofowiru od 0,01 do 25 µg/ml.

Metabolizm

Metabolizm emtrycytabiny jest ograniczony. Biotransformacja emtrycytabiny obejmuje utlenianie reszty tiolowej do diastereoizomerów 3'-sulfotlenku (około 9% dawki) oraz glukuronidację prowadzącą do powstania 2'-O-glukuronidu (około 4% dawki). Badania w warunkach *in vitro* wskazują, że chlorowoderek ryłpiwiryny ulega głównie metabolizmowi tlenowemu za pośrednictwem układu CYP3A. W badaniach w warunkach *in vitro* ustalono, że ani dizoproksyl tenofowiru, ani tenofowir nie stanowią substratów dla enzymów CYP450. Ani emtrycytabina, ani tenofowir w warunkach *in vitro* nie hamowały metabolizmu leków zachodzącego za pośrednictwem któregośkolwiek z głównych ludzkich izoenzymów CYP450 biorących udział w biotransformacji leków. Ponadto emtrycytabina nie hamuje transferazy urydyno-5'-difosfoglukuronylowej, enzymu warunkującego glukuronidację.

Eliminacja

Emtrycytabina jest wydalana głównie przez nerki, a podana dawka jest całkowicie odzyskana z moczem (około 86%) oraz kałem (około 14%). Trzyście procent dawki emtrycytabiny zostało odzyskane z moczem w postaci trzech metabolitów. Ogólnoustrojowy klirens emtrycytabiny wynosił średnio 307 ml/min. Po podaniu doustnym okres półtrwania w fazie eliminacji emtrycytabiny wynosi około 10 godzin.

Końcowy okres półtrwania w fazie eliminacji ryłpiwiryny wynosi około 45 godzin. Po podaniu doustnym pojedynczej dawki ryłpiwiryny znakowanej [^{14}C] średnio odpowiednio 85% i 6,1% radioaktywności można było odzyskać w kale i w moczu. W kale niezmieniona ryłpiwiryna stanowiła średnio 25% podanej dawki. Tylko ilości śladowe niezmienionej ryłpiwiryny (<1% dawki) były wykryte w moczu.

Tenofowir jest wydalany głównie przez nerki, zarówno na drodze przesączania jak i aktywnego transportu kanalikowego [ludzki nośnik anionów organicznych 1, ang. *human organic anion transporter 1* (hOAT1)], przy czym po podaniu dożylnym 70–80% dawki jest wydalane z moczem w stanie niezmienionym. Pozorny klirens tenofowiru wynosił średnio około 307 ml/min. Klirens nerkowy szacuje się na około 210 ml/min, co przewyższa szybkość przesączania kłębuszkowego. Oznacza to, iż czynne wydalanie kanalikowe stanowi ważną składową eliminacji tenofowiru. Po podaniu doustnym okres półtrwania w fazie eliminacji tenofowiru wynosi około 12 do 18 godzin.

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Analiza farmakokinetyki populacji pacjentów zakażonych HIV wykazała, że farmakokinetyka ryłpiwiryny nie różni się w ocenianym przedziale wiekowym (18 do 78 lat), w tym tylko 2 pacjentów było w wieku 65 lat lub starszych.

Płeć

Farmakokinetyka emtrycytabiny i tenofowiru jest podobna u mężczyzn i u kobiet. Nie zaobserwowano znaczących klinicznie różnic w farmakokinetyce ryłpiwiryny między mężczyznami i kobietami.

Pochodzenie etniczne

Nie wykryto znaczących klinicznie różnic ze względu na pochodzenie etniczne.

Dzieci i młodzież

Farmakokinetyka emtrycytabiny u niemowląt, dzieci i młodzieży (w wieku od 4 miesięcy do 18 lat) jest na ogół podobna do obserwowanej u dorosłych. Farmakokinetyka ryłpiwiryny i dizoproksylu tenofowiru jest w trakcie badań u dzieci i młodzieży. Nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania u dzieci i młodzieży z powodu niewystarczających danych (patrz punkt 4.2).

Niewydolność nerek

Ograniczone dane z badań klinicznych przemawiają za dawkowaniem produktu Eviplera raz na dobę u pacjentów z lekką niewydolnością nerek (CrCl 50–80 ml/min). Jednak nie oceniano długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania substancji czynnych produktu Eviplera — emtrycytabiny i dizoproksylu tenofowiru — u pacjentów z lekką niewydolnością nerek. Z tego powodu u pacjentów z lekką niewydolnością nerek produkt Eviplera należy stosować tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści z leczenia przeważają nad możliwymi zagrożeniami (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Produkt Eviplera nie jest zalecany u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek (CrCl <50 ml/min). U pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek konieczne jest dostosowanie odstępów między dawkami emtrycytabiny i dizoproksylu tenofowiru, co nie jest możliwe w przypadku tabletki złożonej (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Parametry farmakokinetyczne zostały określone głównie po podaniu pojedynczych dawek 200 mg emtrycytabiny lub 245 mg dizoproksylu tenofowiru pacjentom niezakażonym HIV z różnym stopniem niewydolności nerek. Stopień niewydolności nerek określono w oparciu o początkową wartość CrCl (prawidłowa czynność nerek — CrCl >80 ml/min; lekka niewydolność — CrCl = 50–79 ml/min; umiarkowana niewydolność — CrCl = 30–49 ml/min oraz ciężka niewydolność — CrCl = 10–29 ml/min).

W porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek, średnie narażenie na emtrycytabinę (%CV) zwiększyło się z 12 (25%) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ do 20 (6%) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, 25 (23%) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ i 34 (6%) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ u pacjentów odpowiednio z lekką, umiarkowaną i ciężką niewydolnością nerek.

W porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek, średnie narażenie na tenofowir (%CV) zwiększyło się z 2 185 (12%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ do 3 064 (30%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$, 6 009 (42%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ i 15 985 (45%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ odpowiednio u pacjentów z lekką, umiarkowaną i ciężką niewydolnością nerek.

U pacjentów w końcowym stadium niewydolności nerek (ang. *end-stage renal disease*, ESRD) wymagających hemodializy, narażenie na lek pomiędzy zabiegami hemodializy znacznie wzrastało w ciągu 72 godzin do 53 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (19%) dla emtrycytabiny, a w ciągu 48 godzin do 42 857 $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (29%) dla tenofowiru.

Przeprowadzono małe badanie kliniczne w celu oceny bezpieczeństwa stosowania, działania przeciwwirusowego i farmakokinetyki dizoproksylu tenofowiru w skojarzeniu z emtrycytabiną

u pacjentów zakażonych HIV i z niewydolnością nerek. W podgrupie pacjentów z początkową wartością CrCl pomiędzy 50 i 60 ml/min, otrzymujących dawkę raz na dobę, występowało 2- do 4-krotnie zwiększone narażenie na tenofowir i pogarszająca się czynność nerek.

Nie badano farmakokinetyki ryłpiwiryny u pacjentów z niewydolnością nerek. Eliminacja ryłpiwiryny przez nerki jest znikoma. U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek lub ESRD stężenie w osoczu może być zwiększone ze względu na zmianę wchłaniania, dystrybucji i (lub) metabolizmu leku spowodowaną zaburzeniami czynności nerek. Ponieważ ryłpiwiryna w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza, jest mało prawdopodobne, aby była w znacznym stopniu usuwana poprzez hemodializę lub dializę otrzewnową (patrz punkt 4.9).

Niewydolność wątroby

Nie sugeruje się dostosowania dawki produktu Eviplera, ale zalecane jest zachowanie ostrożności u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby. Produktu Eviplera nie badano u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (stopień C według klasyfikacji CPT). Z tego powodu produkt Eviplera nie jest zalecany u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Nie badano farmakokinetyki emtrycytabiny u pacjentów o zróżnicowanym stopniu niewydolności wątroby.

Chlorowodorek ryłpiwiryny jest głównie metabolizowany i eliminowany przez wątrobę. W badaniu porównującym 8 pacjentów z lekką niewydolnością wątroby (stopień A według klasyfikacji CPT) z 8 dopasowanymi osobami z grupy kontrolnej oraz 8 pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby (stopień B według klasyfikacji CPT) z 8 dopasowanymi osobami z grupy kontrolnej, narażenie na ryłpiwirynę po podaniu dawki wielokrotnej było o 47% większe u pacjentów z lekką niewydolnością wątroby i 5% większe u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby. Ryłpiwiryny nie badano u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (stopień C według klasyfikacji CPT) (patrz punkt 4.2). Jednak nie można wykluczyć, że narażenie na farmakologicznie aktywną, niezwiązaną ryłpiwirynę jest znacznie zwiększone w umiarkowanej niewydolności wątroby.

Osobom niezakażonym HIV z różnym stopniem niewydolności wątroby, określonym według klasyfikacji CPT podano pojedynczą dawkę 245 mg dizoproksylu tenofowiru. U osób z niewydolnością wątroby farmakokinetyka tenofowiru nie uległa zasadniczym zmianom, co sugeruje, że w ich przypadku nie jest konieczne dostosowanie dawki. Średnie wartości (%CV) C_{max} oraz $AUC_{0-\infty}$ tenofowiru wynosiły u osób z prawidłową czynnością odpowiednio 223 (34,8%) ng/ml i 2.050 (50,8%) ng•h/ml w porównaniu z 289 (46,0%) ng/ml i 2.310 (43,5%) ng•h/ml u osób z umiarkowaną niewydolnością wątroby oraz z 305 (24,8%) ng/ml i 2.740 (44,0%) ng•h/ml u osób z ciężką niewydolnością wątroby.

Równoczesne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) wirusem zapalenia wątroby typu C
Farmakokinetyka emtrycytabiny u pacjentów zakażonych HBV była na ogół podobna u osób zdrowych i pacjentów zakażonych HIV.

Analiza farmakokinetyki populacji wykazała, że równoczesne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) C nie miało klinicznie znaczącego wpływu na narażenie na ryłpiwirynę.

Zmiana leczenia ze schematu zawierającego efawirenz

Dane dotyczące skuteczności z badania GS-US-264-0111 (patrz punkt 5.1) wskazują na to, że krótki okres zmniejszonej ekspozycji na ryłpiwirynę nie ma wpływu na skuteczność przeciwretrowirusową produktu Eviplera. Ze względu na zmniejszenie stężeń efawirenu w osoczu zmniejszył się efekt indukcyjny i stężenia ryłpiwiryny zaczęły się normalizować. W trakcie zmniejszenia stężeń efawirenu w osoczu i zwiększania stężeń ryłpiwiryny w osoczu po zmianie leczenia, u żadnego z pacjentów stężenia efawirenu lub ryłpiwiryny nie znajdowały się w tym samym czasie poniżej ich odpowiednich stężeń IC_{90} . Nie jest konieczne dostosowanie dawki po zmianie schematu leczenia obejmującego efawirenz.

Ciąża i okres poporodowy

Całkowita ekspozycja na ryłpiwirynę podawaną raz na dobę w dawce 25 mg jako składnik schematu przeciwwirusowego była mniejsza podczas ciąży (podobnie jak w drugim i trzecim trymestrze ciąży) w porównaniu z okresem poporodowym. Zmniejszenie ekspozycji na niezwiązaną (tj. czynną) frakcję ryłpiwiryny w czasie ciąży w porównaniu z okresem poporodowym było mniej widoczne niż w przypadku całkowitej ekspozycji na ryłpiwirynę.

U kobiet otrzymujących ryłpiwirynę raz na dobę w dawce 25 mg podczas drugiego trymestru ciąży, średnie wartości wewnętrzne C_{max} , AUC_{24h} i C_{min} całkowitej ryłpiwiryny były odpowiednio o 21%, 29% i 35% mniejsze w porównaniu do okresu poporodowego, podczas trzeciego trymestru ciąży, wartości C_{max} , AUC_{24h} i C_{min} były odpowiednio o 20%, 31% i 42% mniejsze w porównaniu do okresu poporodowego.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, dotyczące emtrycytabiny, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Dane niekliniczne, dotyczące chlorowodoru ryłpiwiryny, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, rozmieszczenia leku w organizmie, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Działanie toksyczne na wątrobę związane z indukcją enzymów wątrobowych obserwowano u gryzoni. U psów odnotowano objawy podobne do cholestazy.

Badania działania rakotwórczego ryłpiwiryny na myszach i szczurach wykazały potencjalne działanie rakotwórcze swoiste dla tych gatunków, ale są one uznawane za niemające znaczenia dla ludzi.

Badania na zwierzętach wykazały ograniczone przenikanie ryłpiwiryny przez łożysko. Nie wiadomo, czy ryłpiwiryna przenika przez łożysko u kobiet w ciąży. Nie stwierdzono działania teratogennego ryłpiwiryny u szczurów ani królików.

Dane niekliniczne, dotyczące dizoprosylu tenofowiru, wynikające z badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Wyniki uzyskane w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym, przeprowadzonych na szczurach, psach i małpach, gdzie narażenie było większe lub równe narażeniu występującemu w warunkach klinicznych, i mogące mieć znaczenie w praktyce klinicznej, obejmowały zmiany w nerkach i kościach oraz zmniejszenie stężenia fosforanów w surowicy. Toksyczne oddziaływanie na kości rozpoznano jako rozmiękanie kości (małpy) oraz zmniejszoną BMD (szczury i psy).

Badania dotyczące genotoksyczności i podania wielokrotnego, trwające miesiąc lub krócej, z zastosowaniem skojarzenia emtrycytabiny i dizoprosylu tenofowiru, nie wykazały nasilania się działania toksycznego w porównaniu z badaniami poszczególnych substancji czynnych leku.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Kroskarmeloza sodowa
Laktoza jednowodna
Magnezu stearynian
Celuloza mikrokrystaliczna
Polisorbat 20
Powidon
Skrobia żelowana kukurydziana

Otoczka

Hypromeloza
Lak glinowy czerwień indygo
Laktoza jednowodna
Glikol polietylenowy
Żelaza tlenek czerwony
Lak glinowy żółcień pomarańczowa (E110)
Tytanu dwutlenek
Triacetyna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelki wykonane z polietylenu wysokiej gęstości (HDPE), zaopatrzone w polipropylenowe zamknięcie zabezpieczające przed dostępem dzieci, zawierające 30 tabletek powlekanych oraz żel krzemionkowy jako środek osuszający.

Dostępne są następujące wielkości opakowań: tekturowe pudełka zawierające 1 butelkę z 30 tabletkami powlekаныmi lub opakowania zewnętrzne zawierające 90 (3 butelki po 30) tabletek powlekanych. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 listopada 2011
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22 lipca 2016

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

OZNAKOWANIE BUTELKI I PUDEŁKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Eviplera 200 mg/25 mg/245 mg tabletki powlekane
emtrycytabina/rylpiwiryna/dizoproksyl tenofowiru

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletki powlekana zawiera 200 mg emtrycytabiny, 25 mg rylpiwiryny (w postaci chlorowodoru) oraz 245 mg dizoproksylu tenofowiru (w postaci fumaranu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę jednowodną i lak glinowy żółcieni pomarańczowej (E110) — dodatkowe informacje znajdują się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek powlekanych
90 (3 butelki po 30) tabletek powlekanych.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/737/001 30 tabletek powlekanych
EU/1/11/737/002 90 (3 butelki po 30) tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Eviplera [tylko na opakowaniach zewnętrznych]

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora. [Tylko na opakowaniach zewnętrznych]

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC {numer}

SN {numer}

NN {numer}

[Tylko na opakowaniach zewnętrznych]

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Eviplera 200 mg/25 mg/245 mg tabletki powlekane emtrycytabina/rylpiwiryyna/dizoproksyl tenofowiru

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Eviplera i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Eviplera
3. Jak przyjmować lek Eviplera
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Eviplera
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Eviplera i w jakim celu się go stosuje

Lek Eviplera zawiera trzy substancje czynne stosowane do leczenia zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV):

- emtrycytabinę, nukleozydowy inhibitor odwrotnej transkryptazy (NRTI),
- rylpiwirynę, nienukleozydowy inhibitor odwrotnej transkryptazy (NNRTI),
- dizoproksyl tenofowiru, nukleotydowy inhibitor odwrotnej transkryptazy (NtRTI).

Każda z tych substancji czynnych, które są nazywane również lekami przeciwretrowirusowymi, działa poprzez wpływ na enzym (białko nazywane „odwrotną transkryptazą”), który jest niezbędny do namnażania się wirusa.

Lek Eviplera zmniejsza ilość HIV w organizmie pacjenta. Poprawia to układ odpornościowy i zmniejsza ryzyko rozwoju chorób związanych z zakażeniem HIV.

Lek Eviplera jest stosowany w leczeniu osób dorosłych w wieku 18 lat i starszych, zakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV).

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Eviplera

Kiedy nie przyjmować leku Eviplera

- **Jeśli pacjent ma uczulenie** na emtrycytabinę, rylpiwirynę, dizoproksyl tenofowiru lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6 tej ulotki).

→ **Pacjent, którego to dotyczy, powinien natychmiast powiadomić o tym lekarza.**

- **Jeśli pacjent przyjmuje obecnie którykolwiek z następujących leków:**
 - **karbamazepina, okskarbazepina, fenobarbital i fenytoina** (leki w leczeniu padaczki i zapobiegania drgawkom)
 - **ryfampicyna i ryfapentyna** (stosowane w leczeniu niektórych zakażeń bakteryjnych, takich jak gruźlica)
 - **omeprazol, lanzoprazol, rabeprazol, pantoprazol i esomeprazol** (inhibitory pompy protonowej, które są lekami stosowanymi w zapobieganiu i leczeniu wrzodów żołądka, zgagi, choroby refluksowej)
 - **deksametazon** (glikokortykosteroid stosowany w leczeniu stanu zapalnego i hamowania aktywności układu odpornościowego) przyjmowany doustnie lub w zastrzyku (z wyjątkiem leczenia dawką pojedynczą)
 - **produkty zawierające ziele dziurawca** (*Hypericum perforatum*) (lek ziołowy stosowany w leczeniu depresji i lęku)

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Podczas przyjmowania leku Eviplera pacjent musi być pod opieką lekarza.

- Ten lek nie wyleczy z zakażenia HIV. U osób przyjmujących lek Eviplera wciąż mogą rozwijać się zakażenia lub inne choroby mające związek z zakażeniem HIV.
- **Należy powiadomić lekarza o chorobie nerek** w przeszłości lub gdy badania świadczą o chorobie nerek. Lek Eviplera może szkodliwie oddziaływać na nerki. Przed rozpoczęciem i podczas terapii lekarz, aby sprawdzić czynność nerek, może zlecić przeprowadzenie badań krwi. Lek Eviplera nie jest zalecany w przypadku umiarkowanej lub ciężkiej choroby nerek.

Leku Eviplera na ogół nie stosuje się łącznie z innymi lekami, które mogą oddziaływać szkodliwie na nerki (patrz punkt *Eviplera a inne leki*). Jeżeli nie można tego uniknąć, lekarz będzie co tydzień kontrolował czynność nerek.

- Jeśli pacjent choruje na osteoporozę, miał w przeszłości złamanie kości lub ma problemy z kośćmi, należy poinformować o tym lekarza.
- **Należy powiadomić lekarza o przebytych chorobach wątroby, w tym zapaleniu wątroby.** Pacjenci zakażeni HIV z chorobami wątroby (w tym przewlekłym zapaleniem wątroby typu B lub C), przyjmujący leki przeciwretrowirusowe, są narażeni na zwiększone ryzyko ciężkich i mogących zakończyć się śmiercią działań niepożądanych dotyczących wątroby. Jeśli pacjent ma zapalenie wątroby typu B, lekarz powinien starannie rozważyć schemat leczenia najlepszy dla pacjenta. Dwie z substancji czynnych zawartych w leku Eviplera (dizoproksyl tenofowiru i emtrycytabina) wykazują pewną aktywność przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu B. Jeśli pacjent przebył chorobę wątroby lub jest chory na przewlekłe zapalenie wątroby typu B, lekarz może zlecić przeprowadzenie badań krwi w celu monitorowania czynności wątroby.

W przypadku pacjentów chorych na zapalenie wątroby typu B, zaburzenia czynności wątroby mogą się nasilić po przerwaniu przyjmowania leku Eviplera. Ważne jest, aby nie przerywać przyjmowania leku Eviplera bez uprzedniej konsultacji z lekarzem, patrz punkt 3, *Nie przerywać przyjmowania leku Eviplera*.

- **Należy niezwłocznie powiadomić lekarza i przerwać przyjmowanie leku Eviplera, jeśli u pacjenta wystąpi wysypka skórna z następującymi objawami: gorączką, pęcherzami, zaczerwienieniem oczu i obrzękiem twarzy, ust lub ciała.** Objawy te mogą być ciężkie lub mogą zagrażać życiu.
- **Pacjenci w wieku powyżej 65 lat powinni skonsultować się z lekarzem.** Nie przeprowadzono badań wystarczającej liczby osób w wieku powyżej 65 lat. Osoby w wieku powyżej 65 lat, którym przepisano lek Eviplera, będą pozostawać pod ścisłą kontrolą lekarską.

Podczas przyjmowania leku Eviplera

Po rozpoczęciu przyjmowania leku Eviplera należy zwracać uwagę na:

- objawy stanu zapalnego lub zakażenia
- schorzenia kości (objawiające się jako utrzymujący się lub nasilający się ból kości oraz czasami prowadzące do złamań) mogą również wystąpić z powodu uszkodzenia komórek kanalików nerkowych (patrz punkt 4, *Możliwe działania niepożądane*). Jeśli u pacjenta wystąpi ból kości lub złamanie, należy o tym poinformować lekarza.

Dizoproksyl tenofowiru (składnik leku Eviplera) może również powodować utratę masy kostnej. Ogólnie, długoterminowy wpływ dizoproksylu tenofowiru na zdrowie kości oraz ryzyko wystąpienia złamania w przyszłości u pacjentów dorosłych jest niepewny.

→ W przypadku zaobserwowania takich objawów należy niezwłocznie powiadomić lekarza.

Dzieci i młodzież

Leku nie należy podawać dzieciom ani młodzieży poniżej 18. roku życia.

Eviplera a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Dotyczy to również leków i leków ziołowych, które wydawane są bez recepty.

Należy powiedzieć lekarzowi o przyjmowaniu któregośkolwiek z wymienionych poniżej leków:

- **Wszelkie inne leki zawierające następujące substancje:**
 - emtrycytabina
 - ryłpiwiryna
 - dizoproksyl tenofowiru
 - alafenamid tenofowiru
 - inne leki przeciwwirusowe zawierające lamiwudynę lub dipiwoksyl adefowiru

Lek Eviplera może oddziaływać wzajemnie z innymi lekami. W rezultacie może mieć to wpływ na ilość leku Eviplera lub innych leków we krwi. Może to spowodować, że leki nie będą działały prawidłowo lub może nasilić działania niepożądane. W niektórych przypadkach może być konieczne dostosowanie dawki przez lekarza lub sprawdzenie stężenia leków we krwi.

- **Leki, które mogą uszkadzać nerki**, na przykład:
 - aminoglikozydy (takie jak streptomycyna, neomycyna i gentamycyna), wankomycyna (w zakażeniach bakteryjnych)
 - foskarnet, gancyklowir, cydofowir (w zakażeniach wirusowych)
 - amfoterycyna B, pentamidyna (w zakażeniach grzybiczych)
 - interleukina-2, nazywana również aldesleukiną (w leczeniu raka)
 - niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ, do zmniejszenia bólu kości lub mięśni)
- **Leki zawierające dydanozynę (przeciw zakażeniu HIV):** równoczesne przyjmowanie leku Eviplera i innych leków przeciwwirusowych, które zawierają dydanozynę, może zwiększyć stężenie dydanozyny we krwi, może również zmniejszać liczbę komórek CD4+. Podczas równoczesnego stosowania leków zawierających dizoproksyl tenofowiru i dydanozynę rzadko obserwowano zapalenie trzustki i kwasicę mleczanową (nadmierna ilość kwasu mlekowego we krwi), czasami powodujące śmierć. Lekarz prowadzący starannie rozważy leczenie pacjenta innymi lekami stosowanymi do leczenia zakażenia HIV (patrz punkt *Inne leki stosowane do leczenia zakażenia HIV*).

- **Inne leki stosowane do leczenia zakażenia HIV:** nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTI). Lek Eviplera zawiera NNRTI (rylpiwiryne) i dlatego nie należy stosować leku Eviplera w skojarzeniu z innymi lekami tego rodzaju. W razie potrzeby lekarz rozważy inny lek.
 - **Ryfabutyna**, lek stosowany do leczenia niektórych zakażeń bakteryjnych. Lek ten może zmniejszać ilość rylpiwiryny (składnika leku Eviplera) we krwi. Może być konieczne podanie pacjentowi przez lekarza dodatkowej dawki rylpiwiryny do leczenia zakażenia HIV (patrz punkt 3, *Jak przyjmować lek Eviplera*).
 - **Antybiotyki stosowane do leczenia zakażeń bakteryjnych**, w tym gruźlicy, takie jak:
 - klarytromycyna
 - erytromycyna
 Te leki mogą zwiększać stężenie rylpiwiryny (składnika leku Eviplera) we krwi. Może być konieczna zmiana dawki antybiotyku przez lekarza lub przepisanie innego antybiotyku.
 - **Leki stosowane do leczenia wrzodów żołądka, zgagi lub refluksu**, takie jak:
 - leki zobojętniające sok żołądkowy (wodorotlenek glinu/magnezu lub węglan wapnia)
 - antagoniści H₂ (famotydyna, cymetydyna, nizatydyna lub ranitydyna)
 Leki te mogą zmniejszać ilość rylpiwiryny (składnika leku Eviplera) we krwi. Jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z tych leków, lekarz przepisze inny lek do leczenia wrzodów żołądka, zgagi lub refluksu lub zaleci, w jaki sposób i kiedy przyjmować taki lek.
 - **Jeśli pacjent przyjmuje lek zobojętniający sok żołądkowy** (takie jak leki zawierające magnez lub potas), należy przyjmować go co najmniej 2 godziny przed lekiem Eviplera lub co najmniej 4 godziny po leku Eviplera (patrz punkt 3, *Jak przyjmować lek Eviplera*).
 - **Jeśli pacjent przyjmuje lek antagonistę H₂** (stosowany również do leczenia nadkwaśności żołądka lub choroby refluksowej), należy przyjmować go co najmniej 12 godzin przed lekiem Eviplera lub co najmniej 4 godziny po leku Eviplera. Leki z grupy antagonistów H₂ można przyjmować tylko raz na dobę w przypadku przyjmowania leku Eviplera. Leków z grupy antagonistów H₂ nie należy przyjmować w schemacie dwa razy na dobę. Należy porozmawiać z lekarzem na temat alternatywnego schematu dawkowania (patrz punkt 3, *Jak przyjmować lek Eviplera*).
 - **Metadon**, lek stosowany do leczenia uzależnień od opioidów, ponieważ może być konieczna zmiana dawki metadonu przez lekarza.
 - **Eteksylan dabigatranu**, lek stosowany do leczenia chorób serca, ponieważ może być konieczne monitorowanie przez lekarza stężenia tego leku we krwi pacjenta.
- **W razie przyjmowania któregośkolwiek z tych leków należy powiedzieć o tym lekarzowi.**
Leczenia nie wolno przerywać bez skontaktowania się z lekarzem.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

- **Należy stosować skuteczną metodę antykoncepcji** podczas przyjmowania leku Eviplera.
- **Należy niezwłocznie poinformować lekarza, jeśli pacjentka zajdzie w ciążę lub planuje zajść w ciążę.** Kobiety w ciąży powinny omówić stosowanie leku Eviplera z lekarzem prowadzącym. Lekarz omówi z pacjentką potencjalne korzyści i możliwe zagrożenia przyjmowania leku Eviplera, wynikające dla niej i dla dziecka.

- **Jeśli pacjentka przyjmowała lek Eviplera** w czasie ciąży, lekarz może zlecić regularne badania krwi oraz inne badania diagnostyczne w celu obserwacji rozwoju dziecka. U dzieci, których matki przyjmowały w okresie ciąży NRTI, korzyść ze zmniejszenia możliwości zakażenia HIV przeważa ryzyko związane z wystąpieniem działań niepożądanych.

Podczas przyjmowania leku Eviplera nie należy karmić piersią, ponieważ substancje czynne tego leku przenikają do mleka u ludzi.

Nie zaleca się karmienia piersią przez kobiety, zakażone wirusem HIV, ponieważ wirusa HIV można przekazać dziecku z mlekiem matki.

Jeżeli pacjentka karmi piersią lub rozważa karmienie piersią, powinna **jak najszybciej skonsultować się z lekarzem**.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie prowadzić pojazdów ani nie obsługiwać maszyn, jeśli pacjent czuje się znużony, senny lub ma zawroty głowy po przyjęciu tego leku.

Lek Eviplera zawiera laktozę, lak glinowy żółcieni pomarańczowej (E110) oraz sól

- Jeśli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.
- **Należy powiadomić lekarza o uczuleniu na lak glinowy żółcieni pomarańczowej (E110).** Lek Eviplera zawiera lak glinowy żółcieni pomarańczowej, nazywany również „E110”, mogący powodować reakcje alergiczne.
- Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek Eviplera

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zazwyczaj stosowana dawka to jedna tabletkę przyjmowana codziennie doustnie. Tabletkę należy przyjmować z pożywieniem. Jest to ważne, aby uzyskać prawidłowe stężenie substancji czynnej w organizmie. Sam napój odżywczy nie zastępuje pożywienia.

Tabletkę połknąć w całości, popijając wodą.

Nie żuć, nie rozgniatać ani nie dzielić tabletki — może to mieć wpływ na sposób, w jaki lek jest uwalniany do organizmu.

Jeżeli lekarz zdecyduje o odstawieniu jednego ze składników leku Eviplera lub zmianie jego dawki, to możliwe jest, że pacjent będzie przyjmował emtrycyabinę, ryłpiwirynę i (lub) dizoproksyl tenofowiru oddzielnie albo z innymi lekami stosowanymi w leczeniu zakażenia HIV.

W przypadku przyjmowania leku zobojętniającego sok żołądkowy, takiego jak leki zawierające magnez lub potas. Należy przyjmować go co najmniej 2 godziny przed lekiem Eviplera lub co najmniej 4 godziny po leku Eviplera.

W przypadku przyjmowania leku, antagonisty H₂, takiego jak famotydyna, cymetydyna, nizatydyna lub ranitydyna. Należy przyjmować go co najmniej 12 godzin przed lekiem Eviplera lub co najmniej 4 godziny po leku Eviplera. Lek z grupy antagonistów H₂ można przyjmować tylko raz na dobę w przypadku przyjmowania leku Eviplera. Leków z grupy antagonistów H₂ nie należy

przyjmować w schemacie dwa razy na dobę. Należy porozmawiać z lekarzem na temat alternatywnego schematu dawkowania.

W przypadku przyjmowania ryfabutyny. Może być konieczne podanie pacjentowi przez lekarza dodatkowej dawki ryłpiwiryny. Tabletkę ryłpiwiryny należy przyjmować w tym samym czasie co lek Eviplera. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Eviplera

W przypadku pomyłkowego przyjęcia dawki leku Eviplera większej niż zalecana, może być zwiększone ryzyko wystąpienia możliwych działań niepożądanych tego leku (patrz punkt 4, *Możliwe działania niepożądane*).

Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem lub izbą przyjęć najbliższego szpitala, aby uzyskać poradę. Należy zabrać ze sobą butelkę z tabletkami, aby móc pokazać przyjęty lek.

Pominięcie przyjęcia leku Eviplera

Ważne jest, aby nie pomijać żadnej dawki leku Eviplera.

Jeżeli pominięto dawkę leku Eviplera:

- **w przypadku przypomnienia sobie w ciągu 12 godzin** od normalnej pory przyjmowania leku Eviplera, należy jak najszybciej przyjąć tabletkę. Tabletkę należy zawsze przyjmować z pożywieniem. Następną dawkę przyjmując jak zwykle.
- **w przypadku przypomnienia sobie po 12 lub więcej godzinach** od normalnej pory przyjmowania leku Eviplera, nie należy przyjmować dawki pominiętej. Należy odczekać i przyjąć następną dawkę z pożywieniem o zwykłej porze.

Jeżeli przed upływem 4 godzin od przyjęcia leku Eviplera wystąpią wymioty, należy przyjąć kolejną tabletkę z pożywieniem. **Jeżeli po upływie 4 godzin od przyjęcia leku Eviplera wystąpią wymioty**, nie trzeba przyjmować kolejnej tabletki aż do następnej tabletki według normalnego schematu.

Nie przerywać przyjmowania leku Eviplera

Nie przerywać przyjmowania leku Eviplera bez konsultacji z lekarzem. Przerwanie przyjmowania leku Eviplera może mieć poważny wpływ na odpowiedź pacjenta na przyszłe leczenie. W przypadku przerwania przyjmowania leku Eviplera z jakiegokolwiek przyczyny należy skonsultować się z lekarzem przed ponownym rozpoczęciem przyjmowania tabletek Eviplera. Lekarz może rozważyć oddzielne podanie składników leku Eviplera, jeśli pacjent ma problemy lub konieczne jest dostosowanie dawki.

Gdy zapasy leku Eviplera wyczerpują się, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Jest to bardzo ważne, ponieważ liczba wirusów może zacząć się zwiększać, jeśli przerwie się stosowanie leku nawet na krótki czas. Wirus może stać się wtedy bardziej oporny na leczenie.

Jest szczególnie ważne, **aby pacjenci zakażeni HIV i zapaleniem wątroby typu B** nie przerywali przyjmowania leku Eviplera bez uprzedniego skonsultowania się z lekarzem. U niektórych pacjentów po odstawieniu emtrycytabiny lub dizoproksylu tenofowiru (dwóch z trzech substancji aktywnych leku Eviplera) wyniki badań krwi lub objawy wskazywały na zaostrzenie zapalenia wątroby. W przypadku przerwania przyjmowania leku Eviplera lekarz może zalecić wznowienie leczenia zapalenia wątroby typu B. Przez 4 miesiące od zaprzestania przyjmowania leku może być niezbędne przeprowadzanie badania krwi w celu kontrolowania czynności wątroby. U niektórych pacjentów z zaawansowaną chorobą wątroby lub marskością wątroby nie zaleca się przerywania przyjmowania leku, ponieważ może to prowadzić do zaostrzenia wirusowego zapalenia wątroby, co może zagrażać życiu.

→ **Należy natychmiast powiadomić lekarza** o wszelkich nowych lub niezwykłych objawach zauważonych po przerwaniu leczenia, a zwłaszcza tych, które zazwyczaj łączą się z zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Możliwe działania niepożądane: natychmiast powiadomić lekarza

- **kwasica mleczanowa** (nadmiar kwasu mlekowego we krwi) jest rzadkim, ale potencjalnie zagrażającym życiu działaniem niepożądanym niektórych leków na HIV. Kwasica mleczanowa występuje częściej u kobiet, zwłaszcza jeśli mają nadwagę, oraz u osób z chorobą wątroby. Objawy, które mogą być oznakami kwasicy mleczanowej, to:
 - pogłębiony, szybki oddech
 - znużenie lub senność
 - nudności, wymioty
 - ból brzucha

→ **Jeśli pacjent sądzi, że wystąpiła u niego kwasica mleczanowa, powinien natychmiast skontaktować się z lekarzem.**

Objawy stanu zapalnego lub zakażenia. U niektórych pacjentów w zaawansowanym stadium zakażenia HIV (AIDS), u których w przeszłości występowały zakażenia oportunistyczne (zakażenia występujące u osób ze osłabionym układem odpornościowym), objawy obserwowane w testach i obserwowane przez pacjenta stanu zapalnego spowodowanego wcześniejszymi zakażeniami mogą pojawić się wkrótce po rozpoczęciu leczenia na HIV. Uważa się, że objawy te wynikają z poprawy zdolności organizmu do odpowiedzi odpornościowej, co umożliwia zwalczanie zakażeń, które mogły występować nie dając wyraźnych objawów.

Oprócz zakażeń oportunistycznych, po rozpoczęciu przyjmowania leków w ramach leczenia zakażenia wirusem HIV mogą także wystąpić choroby autoimmunologiczne (choroby pojawiające się, kiedy układ immunologiczny atakuje zdrowe tkanki organizmu). Choroby autoimmunologiczne mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia. W przypadku zaobserwowania objawów zakażenia lub innych objawów, takich jak osłabienie mięśni, osłabienie rozpoczynające się od dłoni i stóp i postępujące w kierunku tułowia, kołatanie serca, drżenie lub nadpobudliwość, należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem, w celu rozpoczęcia koniecznego leczenia.

→ **W razie zauważenia objawów stanu zapalnego lub zakażenia należy niezwłocznie powiadomić lekarza.**

Bardzo częste działania niepożądane

(mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)

- biegunka, wymioty, nudności
- trudności z zasypianiem (*bezsenność*)
- zawroty głowy, ból głowy
- wysypka
- uczucie osłabienia

Badania mogą również wykazać:

- zmniejszenie stężenia fosforanów we krwi
- zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi, co może prowadzić do bólu i osłabienia mięśni
- zwiększenie stężenia cholesterolu i (lub) amylazy trzustkowej we krwi
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych we krwi

→ **Jeśli nasili się którekolwiek z tych działań niepożądanych, należy powiadomić lekarza.**

Częste działania niepożądane

(mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób)

- zmniejszone łaknienie
- depresja i nastrój depresyjny
- znużenie, senność
- ospałość
- ból, ból brzucha lub dolegliwości w jamie brzusznej, uczucie rozdęcia brzucha, suchość w jamie ustnej
- niezwykle sny, zaburzenia snu
- problemy z trawieniem prowadzące do złego samopoczucia po posiłkach, wzdęcia
- wysypki (w tym czerwone kropki lub plamki, czasem z powstawaniem pęcherzyków i obrzmieniem skóry), które mogą być reakcjami uczuleniowymi, świąd, zmiany w zabarwieniu skóry, w tym ciemne plamy na skórze
- inne reakcje uczuleniowe, takie jak świszczący oddech, obrzęk lub uczucie roztargnienia
- utrata masy kości

Badania mogą również wykazać:

- zmniejszenie liczby białych krwinek (zmniejszenie liczby białych krwinek może być przyczyną zwiększonej podatności na zakażenia)
- małą liczbę płytek krwi (rodzaj komórek krwi zaangażowanych w krzepnięcie krwi)
- zmniejszenie stężenia hemoglobiny we krwi (zmniejszenie liczby czerwonych krwinek)
- zwiększenie stężenia kwasów tłuszczowych (*triglicerydów*), żółci lub cukru we krwi
- zaburzenia czynności trzustki

→ **Jeśli nasili się którekolwiek z tych działań niepożądanych, należy powiadomić lekarza.**

Niezbyt częste działania niepożądane

(mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób)

- niedokrwistość (zmniejszenie liczby czerwonych krwinek)
- ból brzucha spowodowany zapaleniem trzustki
- rozpad komórek mięśni, bóle mięśni lub osłabienie mięśni
- obrzęk twarzy, warg, języka lub gardła
- objawy obserwowane w testach lub obserwowane przez pacjenta stanu zapalnego lub zakażenia
- ciężkie reakcje skórne, w tym wysypka z towarzyszącą gorączką, obrzękiem i zaburzeniami czynności wątroby
- uszkodzenie komórek kanalików nerkowych

Badania mogą również wykazać:

- zmniejszenie stężenia potasu we krwi
- zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi
- zmiany w wynikach badań moczu

→ **Jeśli nasili się którekolwiek z tych działań niepożądanych, należy powiadomić lekarza.**

Rzadkie działania niepożądane

(mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1 000 osób)

- kwasica mleczanowa (patrz punkt *Możliwe działania niepożądane*: natychmiast powiadomić lekarza)

- ból pleców spowodowany zaburzeniem czynności nerek, w tym niewydolność nerek. Lekarz może zalecić wykonanie badań krwi w celu sprawdzenia, czy nerki pracują prawidłowo.
- stłuszczenie wątroby
- zażółcenie skóry lub oczu, świąd lub ból w jamie brzusznej spowodowany zapaleniem wątroby
- zapalenie nerek, wydalanie dużych ilości moczu oraz uczucie pragnienia
- rozmiękanie kości (objawiające się bólem kości i czasami prowadzące do złamań)

Wskutek uszkodzenia komórek kanalików nerkowych może dojść do rozpadu mięśni, rozmiękania kości (objawiającego się bólem kości i czasami prowadzącego do złamań), bólu mięśni, osłabienia mięśni i zmniejszenia stężenia potasu lub fosforanu we krwi.

→ Jeśli nasili się którekolwiek z tych działań niepożądanych, należy powiadomić lekarza.

Inne działania, które mogą wystąpić podczas leczenia zakażenia HIV

Częstość występowania następujących działań niepożądanych jest nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

- Choroby kości. Niektórzy pacjenci przyjmujący skojarzone leki przeciwretrowirusowe takie jak lek Eviplera, może rozwinąć się choroba kości nazywana martwicą kości (obumieranie tkanek kostnych spowodowane brakiem dopływu krwi do kości. Przyjmowanie tego rodzaju leku przez długi czas, przyjmowanie glikokortykosteroidów, picie alkoholu, bardzo osłabiony układ odpornościowy i nadwaga to niektóre z wielu czynników ryzyka rozwoju tej choroby. Objawy martwicy kości to:
 - sztywność stawów
 - ból (zwłaszcza biodra, kolana lub barku)
 - trudności z poruszaniem

→ W przypadku zaobserwowania takich objawów należy powiadomić lekarza.

W trakcie leczenia zakażenia HIV może wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Jest to częściowo związane z poprawą stanu zdrowia oraz stylem życia, a w przypadku stężenia lipidów we krwi, czasami z samym stosowaniem leków do leczenia zakażenia HIV. Lekarz zleci badanie tych zmian.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Eviplera

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na butelce oraz na pudełku po: {Termin ważności}. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Eviplera

- **Substancjami czynnymi leku są emtrycytabina, ryłpiwiryna i dizoproksyl tenofowiru.** Każda tabletkowa powlekana leku Eviplera zawiera 200 mg emtrycytabiny, 25 mg ryłpiwiryny (w postaci chlorowodoru) oraz 245 mg dizoproksylu tenofowiru (w postaci fumaranu).
- **Pozostałe składniki to:**
Rdzeń tabletki:
Celuloza mikrokrystaliczna, laktoza jednowodna, powidon, skrobia żelowana kukurydziana, polisorbat 20, kroskarmeloza sodowa i magnezu stearynian.

Otoczka:
Hypromeloza, lak glinowy czerwień indygo, laktoza jednowodna, glikol polietylenowy, żelaza tlenek czerwony, lak glinowy żółcień pomarańczowa (E110), tytanu dwutlenek i triacetyna.

Jak wygląda lek Eviplera i co zawiera opakowanie

Eviplera to fioletoworóżowa tabletkowa powlekana w kształcie kapsułki z wytłoczonym na jednej stronie słowem „GSI”, gładka na drugiej stronie. Lek Eviplera dostępny jest w butelkach zawierających 30 tabletek i w opakowaniach składających się z 3 butelek, każda po 30 tabletek. Każda butelka zawiera żel krzemionkowy jako środek osuszający, który należy trzymać w butelce, aby chronić tabletki. Osuszający żel krzemionkowy znajduje się w osobnej saszetce lub pojemniku i nie należy go połykać.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny:

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlandia

Wytwórca:

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS IV

WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY ZMIANY WARUNKÓW POZWOLENIA (POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących emtrycytabiny / ryłpiwiryny / dizoproksylu tenofowiru, wnioski naukowe przyjęte przez PRAC są następujące:

W świetle dostępnych danych na temat zmniejszenia gęstości mineralnej kości pochodzących z badań klinicznych, literatury naukowej i spontanicznych raportów, oraz w świetle przekonującego mechanizmu działania, komitet PRAC uważa, że związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy emtrycytabiną / ryłpiwiryną / dizoproksylem tenofowiru a zmniejszeniem gęstości mineralnej kości jest co najmniej uzasadnioną możliwością. Komitet PRAC uważa także, że aktualne ostrzeżenie/środki ostrożności w punkcie „Wpływ na kości” powinny być dodatkowo wzmocnione. Komitet PRAC uważa, że druki informacyjne do produktów leczniczych zawierających emtrycytabinę / ryłpiwirynę / dizoproksyl tenofowiru należy odpowiednio zmienić.

Komitet CHMP, po zapoznaniu się z zaleceniem PRAC, zgadza się z ogólnymi wnioskami PRAC i uzasadnieniem zalecenia.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących emtrycytabiny / ryłpiwiryny / dizoproksylu tenofowiru CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego zawierającego (produktów leczniczych zawierających) jako substancje czynne emtrycytabinę / ryłpiwirynę / dizoproksyl tenofowiru pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Komitet CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu.