

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Eviplera[®], 200 mg/245 mg/25 mg, film tablete

INN: emtricitabin / tenofovir / rilpivirin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 200 mg emtricitabina, 245 mg tenofoviridizoproksila (u obliku fumarata) i 25 mg rilpivirina (u obliku hidrohlorida).

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Jedna film tableta sadrži 277 mg laktoze, monohidrata i 4 mikrograma *Sunset yellow aluminium lake* (E110).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Svetloružičaste, duguljaste, bikonveksne film tablete, zaobljenih ivica, sa utisnutom oznakom "GSI" na jednoj strani, i bez oznake na drugoj strani, dimenzija 19 mm x 8,5 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Eviplera je indikovano za lečenje odraslih pacijenata inficiranih virusom humane imunodeficijencije tipa 1 (HIV-1) bez poznatih mutacija povezanih sa rezistencijom na klasu nukleozidnih inhibitora reverzne transkriptaze (engl. *non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor*, NNRTI), tenofovir ili emtricitabin i kod kojih je virusno opterećenje ≤ 100000 HIV-1 RNK kopija/mL (videti odeljke 4.2, 4.4 i 5.1).

Kod lečenja lekom Eviplera treba se voditi prema nalazima testiranja genotipske rezistencije i/ili prethodnim podacima o rezistenciji (videti odeljke 4.4 i 5.1).

4.2. Doziranje i način primene

Terapiju lekom Eviplera treba da započne lekar sa iskustvom u lečenju infekcije HIV-om.

Doziranje

Odrasli

Preporučena doza leka Eviplera je jedna tableta, oralno primenjena, jednom dnevno. Lek Eviplera **mora da se uzima uz obrok** (videti odeljak 5.2).

Ako se pokaže da je indikovana obustava primene jedne od komponenti leka Eviplera ili ako je potrebno prilagoditi dozu, postoje i zasebni preparati emtricitabina, rilpivirin hidrohlorida i tenofoviridizoproksila. Molimo pogledajte Sažetak karakteristika leka za te lekove.

Ako pacijent propusti dozu leka Eviplera, a prošlo je manje od 12 sati od vremena kada pacijent obično uzima lek, pacijent treba što pre da uzme lek uz obrok i potom nastavi uzimanje leka prema uobičajenom rasporedu. Ako pacijent propusti dozu leka Eviplera, a prošlo je više od 12 sati, pacijent ne treba da primeni propuštenu dozu, nego jednostavno treba da nastavi uzimanje leka prema uobičajenom rasporedu.

Ako pacijent povrati unutar 4 sata nakon uzimanja leka Eviplera, treba da uzme drugu tabletu uz obrok. Ako pacijent povrati nakon više od 4 sata od uzimanja leka Eviplera, ne treba da uzme drugu tabletu sve do uobičajenog vremena za sledeću dozu.

Prilagođavanje doze

Ako se lek Eviplera istovremeno primenjuje sa rifabutinom, preporučuje se dodatno uzimanje jedne tablete rilpivirina od 25 mg na dan istovremeno sa lekom Eviplera, tokom celokupnog trajanja istovremene primene rifabutina (videti odeljak 4.5).

Posebne populacije

Starije osobe

Lek Eviplera nije ispitivan kod pacijenata starijih od 65 godina. Lek Eviplera treba sa oprezom propisivati starijim pacijentima (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Lečenje lekom Eviplera rezultiralo je ranim i malim povećanjem srednje vrednosti nivoa kreatinina u serumu koje je ostalo stabilno tokom vremena i ne smatra se klinički značajnim (videti odeljak 4.8).

Kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina (CrCl) 50-80 mL/min) ograničeni podaci kliničkih ispitivanja potvrđuju doziranje leka Eviplera jednom dnevno. Međutim, kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije bubrega nisu procenjeni podaci o dugoročnoj bezbednosti emtricitabina i tenofoviridizoproksila koji su komponente leka Eviplera. Stoga se kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije bubrega lek Eviplera treba koristiti samo ako je moguća korist veća od mogućih rizika (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Lek Eviplera se ne preporučuje pacijentima sa umerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (CrCl < 50mL/min). Pacijenti sa umerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega zahtevaju prilagođavanje intervala doziranja emtricitabina i tenofoviridizoproksila, a to se ne može postići kombinovanom tabletom (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Postoje ograničeni podaci o upotrebi leka Eviplera kod pacijenata sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh-Turcotte* (CPT) klasa A ili B). Dozu leka Eviplera nije potrebno prilagođavati kod pacijenata sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije jetre. Lek Eviplera treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije jetre. Lek Eviplera nije ispitivan kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (CPT klasa C), te se stoga lek Eviplera ne preporučuje kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Ako se lečenje lekom Eviplera prekine kod pacijenata koji su istovremeno inficirani HIV-om i virusom hepatitisa B (HBV), te pacijente treba pažljivo pratiti zbog znakova egzacerbacije hepatitisa (videti odeljak 4.4).

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost leka Eviplera kod dece mlađe od 18 godina nisu ustanovljeni. Trenutno dostupni podaci su opisani u odeljku 5.2, ali se ne mogu dati nikakve preporuke za doziranje.

Trudnoća

Smanjene izloženosti rilpivirinu (jednoj od komponenti leka Eviplera) primećene su tokom trudnoće i zbog toga virusno opterećenje treba pažljivo pratiti. Kao alternativa, može se razmotriti prelazak na drugi antiretrovirusni režim (videti odeljke 4.4, 4.6, 5.1 i 5.2).

Način primene

Lek Eviplera treba uzeti oralno, jednom dnevno uz obrok (videti odeljak 5.2). Preporučuje se da se tableta leka Eviplera proguta cela sa vodom. Film tableta se ne sme žvakati, drobiti ni deliti, jer to može da utiče na resorpciju leka Eviplera.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivne supstance ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Lek Eviplera ne sme da se primenjuje zajedno sa sledećim lekovima, jer mogu nastati značajna smanjenja koncentracije rilpivirina u plazmi (zbog indukcije enzima citohroma P450 [CYP]3A ili povećanja pH u želucu), što može dovesti do gubitka terapijskog efekta leka Eviplera:

- antikonvulzivi: karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital, fenitoin;
- lekovi za lečenje infekcija mikobakterijama: rifampicin, rifapentin;
- inhibitori protonske pumpe kao što su omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol;
- sistemski glukokortikoid deksametazon, osim kada terapija podrazumeva primenu samo jedne doze;
- kantarion (*Hypericum perforatum*).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Iako je dokazano da efikasna virusna supresija antiretrovirusnom terapijom značajno smanjuje rizik od prenosa bolesti polnim putem, ne može se isključiti rezidualni rizik. Potrebno je preduzeti mere opreza za prečavanje prenosa bolesti u skladu sa nacionalnim smernicama.

Virusološki neuspeh i razvoj rezistencije

Primena leka Eviplera nije bila procenjivana kod pacijenata koji su ranije imali virusološki neuspeh pri lečenju bilo kojom drugom antiretrovirusnom terapijom. Ne postoji dovoljno podataka koji mogu opravdati upotrebu kod pacijenata koji su ranije neuspešno lečeni NNRTI lekovima. Potrebno je da podaci o ispitivanju rezistencije i/ili istoriji rezistencije budu vodič pri upotrebi leka Eviplera (videti odeljak 5.1).

Prema analizi objedinjenih podataka o efikasnosti iz dva klinička ispitivanja faze III (C209 [ECHO] i C215 [THRIVE]) u trajanju od 96 nedelja, kod pacijenata lečenih kombinacijom emtricitabin/tenofoviridizoproksil + rilpivirin sa početnim virusnim opterećenjem > 100000 HIV-1 RNK kopija/mL, rizik od virusološkog neuspeha je bio veći (17,6% sa rilpivirinom u odnosu na 7,6% sa efavirenzom) u poređenju sa pacijentima sa početnim virusnim opterećenjem ≤ 100000 HIV-1 RNK kopija/mL (5,9% sa rilpivirinom u odnosu na 2,4% sa efavirenzom). Stopa neuspeha virusološkog odgovora kod pacijenata lečenih emtricitabinom/tenofoviridizoproksilom + rilpivirinom iznosila je 9,5% u 48-oj nedelji i 11,5% u 96-oj nedelji, dok su u grupi koja je primala emtricitabin/tenofoviridizoproksil + efavirenz odgovarajuće stope iznosile 4,2%, odnosno 5,1%. Analiza je pokazala da razlika u stopama novih virusoloških neuspeha od 48. nedelje do 96. nedelje između grupe koja je primala rilpivirin i grupe koja je primala efavirenz nije bila statistički značajna. Pacijenti sa početnim virusnim opterećenjem > 100000 HIV-1 RNK kopija/mL koji su doživeli virusološki neuspeh pokazali su veću stopu rezistencije koja se pojavila na lečenju klasom NNRTI

lekova. Rezistenciju povezanu s lamivudinom/ emtricitabinom razvilo je više pacijenata sa virusološkim neuspelom lečenih rilpivirinom nego onih sa virusološkim neuspelom lečenih efavirenzom (videti odeljak 5.1)

Kardiovaskularni efekti

Pri dozama većim od terapijskih (75 mg i 300 mg jednom dnevno), rilpivirin je povezan sa produženjem QTc intervala na elektrogardiogramu (EKG) (videti odeljke 4.5 i 5.1). Pri preporučenoj dozi od 25 mg jednom dnevno, rilpivirin nije povezan sa klinički relevantnim efektom na QTc. Lek Eviplera treba koristiti oprezno kad se daje istovremeno sa lekovima za koje se zna da predstavljaju rizik za *torsade de pointes*.

Istovremena primena drugih lekova

Lek Eviplera se ne sme primenjivati istovremeno sa drugim lekovima koji sadrže emtricitabin, tenofoviridizoproksil, tenofoviralfenamid ili druge analoge citidina, na primer lamivudin (videti odeljak 4.5). Lek Eviplera ne treba primenjivati istovremeno sa rilpivirin hidrohloridom osim ako je to potrebno radi prilagođavanja doze zbog rifabutina (videti odeljak 4.2 i 4.5). Lek Eviplera se ne sme primenjivati istovremeno sa adefovirdipivoksilom (videti odeljak 4.5).

Istovremena primena leka Eviplera sa didanozinom se ne preporučuje, jer se izloženost didanozinu značajno povećava posle istovremene primene sa tenofoviridizoproksilom, a to može da poveća rizik od neželjenih reakcija povezanih sa didanozinom (videti odeljak 4.5). Retko su prijavljeni slučajevi pankreatitisa i laktatne acidoze, ponekad sa smrtnim ishodom.

Oštećenje funkcije bubrega

Lek Eviplera se ne preporučuje pacijentima sa umerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (CrCl < 50 mL/min). Tim pacijentima treba prilagoditi interval doziranja emtricitabina i tenofoviridizoproksila, što se ne može postići kombinovanom tabletom (videti odeljke 4.2 i 5.2). Treba izbegavati uzimanje leka Eviplera istovremeno sa nefrotoksičnim lekovima ili ubrzo posle njihove upotrebe. Ukoliko nije moguće izbeći istovremenu primenu leka Eviplera i nefrotoksičnih lekova, bubrežnu funkciju treba pratiti na nedeljnom nivou (videti odeljke 4.5 i 4.8).

Zabeleženi su slučajevi akutne bubrežne insuficijencije kod pacijenata sa faktorima rizika za poremećenu funkciju bubrega koji su lečeni tenofoviridizoproksilom nakon uvođenja velikih doza ili više nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL). Ako se lek Eviplera primenjuje istovremeno sa NSAIL-om, potrebno je proveravati funkciju bubrega na odgovarajući način.

Bubrežna insuficijencija, oštećenje funkcije bubrega, povišeni kreatinin, hipofosfatemija i proksimalna tubulopatija (uključujući Fankoni sindrom) zabeleženi su pri upotrebi tenofoviridizoproksila u kliničkoj praksi (videti odeljak 4.8).

Preporučuje se da se CrCl izračunava kod svih pacijenata pre početka terapije lekom Eviplera, kao i da se prati bubrežna funkcija (CrCl i fosfati u serumu) posle dve do četiri nedelje lečenja, posle tri meseca lečenja i na svakih tri do šest meseci nakon toga, kod pacijenata bez renalnog faktora rizika. Kod pacijenata kod kojih postoji rizik od oštećenja funkcije bubrega, potrebno je češće praćenje bubrežne funkcije.

Ukoliko su fosfati u serumu < 1,5 mg/dL (0,48 mmol/L) ili ukoliko je CrCl smanjen na < 50 mL/min kod pacijenta koji prima lek Eviplera, bubrežnu funkciju treba ponovo proceniti u roku od jedne nedelje, uključujući merenje koncentracija glukoze u krvi, kalijuma u krvi i glukoze u urinu (videti odeljak 4.8, proksimalna tubulopatija). Pošto je Eviplera kombinovani lek i interval doziranja pojedinačnih komponenti se ne može promeniti, lečenje lekom Eviplera se mora prekinuti kod

pacijenata sa potvrđenim CrCl smanjenim na < 50 mL/min ili sa smanjenjem koncentracije fosfata u serumu na < 1,0 mg/dL (0,32 mmol/L). Takođe je potrebno uzeti u obzir prekid lečenja lekom Eviplera u slučaju progresivnog narušavanja funkcije bubrega kada nije identifikovan nijedan drugi uzrok. Kad je potrebno obustaviti terapiju jednom od komponenti leka Eviplera ili kad je potrebna promena doze, emtricitabin, rilpivirin hidrohlorid i tenofovir dizoproksil dostupni su kao zasebni lekovi.

Efekti na kosti

U dodatnom ispitivanju sa dvoenergetskom apsorpciometrijom X-zraka (DXA) kod oba ispitivanja III faze (C209 i C215), u 48. i 96. nedelji, ispitivan je uticaj rilpivirina na promene u gustini minerala kostiju (engl. *bone mineral density* - BMD) i sadržaj minerala u kostima (engl. *bone mineral content* - BMC) u poređenju sa kontrolnom grupom, ukupnom populacijom i pacijentima na osnovnom terapijskom režimu. Dodatna DXA ispitivanja pokazala su da su mala, ali statistički značajna smanjenja vrednosti BMD-a celog tela i BMC-a u 48. i 96. nedelji u odnosu na početne vrednosti, za rilpivirin bila slična onima za kontrolu. Nije bilo razlike u promeni vrednosti BMD-a celog tela ili BMC-a u odnosu na početne za rilpivirin u poređenju sa kontrolnom grupom, u ukupnoj populaciji ili kod pacijenata lečenih osnovnim terapijskim režimom koji uključuje tenofovir dizoproksil.

U kontrolisanom kliničkom ispitivanju koje je trajalo 144 nedelje, a u kome je tenofovir dizoproksil poređen sa stavudinom u kombinaciji sa lamivudinom i efavirenzom kod pacijenata koji nisu bili ranije lečeni antiretrovirusnim lekovima, primećeno je malo smanjenje BMD kukova i kičme kod obe terapijske grupe. Smanjenje BMD kičme i promene biomarkera kostiju u odnosu na početne vrednosti bili su značajno veći u 144. nedelji u tenofovir dizoproksil grupi. Smanjenja BMD kukova bila su značajno veća kod ove grupe do 96. nedelje. Međutim, tokom tih 144 nedelje nije bilo povećanog rizika od fraktura ili znakova klinički relevantnih abnormalnosti kostiju.

U drugim ispitivanjima (prospektivnim i studijama preseka), najizrazitije smanjenje BMD je primećeno kod pacijenata lečenih tenofovir dizoproksilom kao delom režima koji je sadržao pojačani inhibitor proteaze (PI). Kod pacijenata s osteoporozom koji su pod visokim rizikom od preloma treba razmotriti alternativne režime lečenja.

Abnormalnosti kostiju (koje retko doprinose prelomima) mogu da budu povezane sa proksimalnom bubrežnom tubulopatijom (videti odeljak 4.8). Ako se sumnja na pojavu abnormalnosti kostiju, potrebna je odgovarajuća konsultacija.

Pacijenti sa istovremenom infekcijom HIV-om i hepatitisom B ili C

Pacijenti sa hroničnim hepatitisom B ili C koji se leče antiretrovirusnom terapijom izloženi su povećanom riziku od teških i potencijalno smrtonosnih hepatičkih neželjenih reakcija.

Lekari treba da prate trenutno važeće smernice za lečenje HIV-a kako bi optimalno lečili HIV infekciju kod pacijenata istovremeno inficiranih virusom hepatitisa B (HBV).

U slučaju istovremene antivirusne terapije za hepatitis B ili C treba pogledati odgovarajući Sažetak karakteristika leka tih lekova.

Nije utvrđena bezbednost i efikasnost leka Eviplera u lečenju hronične HBV infekcije. U farmakodinamičkim ispitivanjima, emtricitabin i tenofovir pokazuju aktivnost protiv HBV pojedinačno i u kombinaciji (videti odeljak 5.1).

Prestanak lečenja lekom Eviplera kod pacijenata inficiranih HIV-om koji su istovremeno inficirani HBV-om može da bude povezan sa teškim akutnim pogoršanjem hepatitisa. Pacijenti istovremeno inficirani HIV-om i HBV-om koji prestanu sa lečenjem lekom Eviplera moraju da budu pažljivo

praćeni kliniĉki i laboratorijski tokom nekoliko meseci nakon prestanka lećenja lekom Eviplera. Ako je prikladno, mođe da bude opravdano nastaviti terapiju protiv hepatitisa B. Prestanak lećenja se ne preporuĉuje za pacijente sa poodmaklim oboljenjem jetre ili cirozom, jer pogoršanje nakon lećenja mođe da dovede do dekompenzacije jetre.

Oboljenje jetre

Bezbednost i efikasnost leka Eviplera nisu bili ustanovljeni kod pacijenata sa znaĉajnim osnovnim oboljenjem jetre. Farmakokinetika emtricitabina nije bila ispitana kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre. Pošto enzimi jetre ne metabolisu emtricitabin u znaĉajnoj meri, uticaj oštećenja funkcije jetre trebalo bi da je ograniĉen. Kod pacijenata sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije jetre (CPT klasa A ili B) nije potrebno prilagođavati dozu rilpivirin hidrohlorida. Rilpivirin hidrohlorid nije ispitivan kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (CPT klasa C). Farmakokinetika tenofovira je ispitivana kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre i nije potrebno prilagođavati dozu kod tih pacijenata.

Malo je verovatno da je potrebno prilagođavati dozu leka Eviplera kod pacijenata sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljke 4.2 i 5.2). Lek Eviplera treba koristiti oprezno kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije jetre (CPT klasa B) i ne preporuĉuje se za primenu kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (CPT klasa C).

Pacijenti sa već postojećom disfunkcijom jetre, ukljuĉujući i hroniĉni aktivni hepatitis, imaju povećanu uĉestalost poremećaja funkcije jetre tokom kombinovane antiretrovirusne terapije (engl. *combination antiretroviral therapy*, CART) i treba ih pratiti u skladu sa standardnom praksom. Ako kod tih pacijenata nastupe znakovi pogoršanja oboljena jetre, mora se razmotriti privremeni ili trajni prekid lećenja.

Teške kođne reakcije

Tokom praćenja leka Eviplera nakon stavljanja leka u promet zabeleđeni su sluĉajevi teških kođnih reakcija sa sistemskim simptomima, ukljuĉujući, između ostalog, osipe praćene povišenom temperaturom, plikovima, konjunktivitisom, angioedemom, povećanim parametrima funkcije jetre i/ili eozinofilijom. Ovi simptomi su se povlaĉili nakon prestanka primene leka Eviplera. Ćim se pojave ozbiljne reakcije na kođi i/ili sluzokođi, mora se odmah prestati s primenom leka Eviplera i zapoĉeti sa odgovarajućom terapijom.

Telesna masa i metaboliĉki parametri

Povećanje telesne mase i nivoa lipida i glukoze u krvi mogu da se pojave tokom antiretrovirusne terapije. Ovakve promene mogu delimiĉno da budu povezane sa kontrolom bolesti i stilom života. Za lipide, u nekim sluĉajevima postoje dokazi o efektu terapije, dok za povećanje telesne mase ne postoje snađni dokazi kojima bi se ovo povezalo sa bilo kojom određenom terapijom. Za praćenje lipida i glukoze u krvi date su preporuke u ustanovljenim smernicama za lećenje HIV-a. Poremećaje lipida treba leĉiti na kliniĉki prikladan naĉin.

Disfunkcija mitohondrija nakon ekspozicije *in utero*

Analozi nukleozida i nukleotida mogu da imaju uticaj na funkciju mitohondrija u razliĉitim stepenima, što je najizrađnije kod stavudina, didanozina i zidovudina. Postoje izveštaji o disfunkciji mitohondrija kod HIV negativne dece koja su *in utero* i/ili postnatalno bila izlođena analogima nukleozida; oni su se prevashodno odnosili na terapijske ređime koji su sadržali zidovudin. Glavne zabeleđene neželjene reakcije bile su hematološki poremećaji (anemija, neutropenija) i metaboliĉki poremećaji (hiperlaktatemija, hiperlipazemija). Ovi događaji su obiĉno bili prolazni. Retko su zabeleđeni neurološki poremećaji sa kasnim poĉetkom ispoljavanja (hipertonija, konvulzije,

poremećaji ponašanja). Trenutno nije poznato da li su ovi neurološki poremećaji prolazni ili stalni. Ove nalaze treba uzeti u obzir kod svakog deteta koje je bilo *in utero* izloženo analogima nukleozida ili nukleotida, a koje ima tešku kliničku sliku nepoznate etiologije, pogotovo neurološke nalaze. Ovi nalazi ne utiču na trenutno važeće nacionalne preporuke za primenu antiretrovirusne terapije kod trudnica radi sprečavanja vertikalne transmisije HIV-a.

Sindrom imunske reaktivacije

Kod pacijenata inficiranih HIV-om sa teškom imunodeficijencijom u vreme započinjanja CART, može da se javi inflamatorna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke patogene i da dovede do ozbiljnih kliničkih stanja ili do pogoršanja simptoma. Ove reakcije se tipično javljaju tokom prvih nekoliko nedelja ili meseci od započinjanja CART. Relevantni primeri su retinitis izazvan citomegalovirusom, generalizovane i/ili fokalne mikobakterijske infekcije i pneumonija izazvana gljivicom *Pneumocystis jirovecii*. Sve inflamatorne simptome treba proceniti i, kada je to neophodno, započeti odgovarajuću terapiju.

Autoimunski poremećaji (kao što su *Graves*-ova bolest i autoimunski hepatitis) takođe su bili zabeleženi u kontekstu imunske reaktivacije; međutim, prijavljeno vreme do početka javljanja poremećaja je više varijabilno i ovi događaji mogu da se pojave mnogo meseci nakon započinjanja lečenja.

Osteonekroza

Iako se smatra da je etiologija multifaktorijalna (uključujući faktore kao što su primena kortikosteroida, konzumiranje alkohola, teška imunosupresija, povišeni indeks telesne mase), prijavljeni su slučajevi osteonekroze posebno kod pacijenata sa uznapredovalim HIV oboljenjem i/ili sa dugoročnom izloženošću CART-u. Pacijente treba savetovati da zatraže medicinski savet ukoliko osećaju bolove u zglobovima, ukočenost u zglobovima ili teškoće pri kretanju.

Starije osobe

Lek Eviplera nije ispitivan kod pacijenata starijih od 65 godina. Stariji pacijenti češće imaju smanjenu funkciju bubrega, pa je zato potreban poseban oprez pri lečenju starijih pacijenata lekom Eviplera (videti odeljke 4.2 i 5.2).

Trudnoća

Smanjene izloženosti rilpivirinu su primećena kada je rilpivirin uziman u dozi od 25 mg jednom dnevno tokom trudnoće. U ispitivanjima III faze (C209 i C215), smanjena izloženost rilpivirinu, slična onoj primećenoj tokom trudnoće, bila je povezana s povećanim rizikom od virusološkog neuspeha, pa je stoga potrebno pažljivo pratiti virusno opterećenje (videti odeljke 4.6, 5.1 i 5.2). Kao alternativa, može se razmotriti prelaz na neki drugi antiretrovirusni režim.

Pomoćne supstance

Lek Eviplera sadrži laktozu, monohidrat. Pacijenti sa retkim naslednim poremećajima intolerancije na galaktozu, potpunom deficijencijom laktaze ili malapsorpcijom glukoze-galaktoze, ne smeju da uzimaju ovaj lek.

Lek Eviplera sadrži boju koja se naziva *sunset yellow aluminium lake* (E110), koja može da izazove alergijske reakcije.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Pošto lek Eviplera sadrži emtricitabin, tenofovir dizoproksil i rilpivirin hidrohlorid, sve interakcije identifikovane pojedinačno sa ovim aktivnim supstancama se mogu pojaviti i sa lekom Eviplera. Ispitivanja interakcija sa ovim aktivnim supstancama su obavljena samo na odraslima.

Rilpivirin se metaboliše prvenstveno posredstvom CYP3A. Stoga lekovi koji indukuju ili inhibiraju CYP3A mogu da utiču na klirens rilpivirina (videti odeljak 5.2).

Kontraindikovana istovremena primena

Zapaženo je da istovremena primena leka Eviplera i lekova koji indukuju CYP3A smanjuje koncentracije rilpivirina u plazmi što može da dovede do gubitka terapijskog dejstva leka Eviplera (videti odeljak 4.3).

Zapaženo je da istovremena primena leka Eviplera sa inhibitorima protonske pumpe smanjuje koncentracije rilpivirina u plazmi (zbog povećanja pH u želucu), što potencijalno može da dovede do gubitka terapijskog dejstva leka Eviplera (videti odeljak 4.3).

Istovremena primena koja se ne preporučuje

Lek Eviplera se ne sme primenjivati istovremeno sa drugim lekovima koji sadrže emtricitabin, tenofovir dizoproksil ili tenofovir alafenamid. Lek Eviplera ne treba primenjivati istovremeno sa rilpivirin hidrohloridom osim ako je to potrebno radi prilagođavanja doze zbog rifabutina (videti odeljak 4.2).

Zbog sličnosti sa emtricitabinom, lek Eviplera se ne sme primenjivati istovremeno sa drugim analogima citidina, kao što je lamivudin (videti odeljak 4.4). Lek Eviplera se ne sme primenjivati istovremeno sa adefovir dipivoksilom.

Didanozin

Ne preporučuje se istovremena primena leka Eviplera sa didanozinom (videti odeljak 4.4 i tabelu 1).

Lekovi koji se eliminišu putem bubrega

Pošto se emtricitabin i tenofovir eliminišu prvenstveno putem bubrega, istovremena primena leka Eviplera sa lekovima koji smanjuju funkciju bubrega ili su u konkurenciji za aktivnu tubularnu sekreciju (npr. cidofovir), može da poveća koncentracije emtricitabina, tenofovira i/ili istovremeno primenjenih lekova u serumu.

Treba izbegavati primenu leka Eviplera istovremeno ili nakon nedavne primene nefrotoksičnih lekova. Neki primeri uključuju, ali nisu ograničeni na aminoglikozide, amfotericin B, foskarnet, ganciklovir, pentamidin, vankomicin, cidofovir ili interleukin-2 (koji se još naziva i aldesleukin).

Drugi nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (NNRTI)

Ne preporučuje se istovremena primena leka Eviplera sa drugim NNRTI lekovima.

Istovremena primena pri kojoj se preporučuje oprez

Inhibitori enzima citohrom P450

Zapaženo je da istovremena primena leka Eviplera i lekova koji inhibiraju aktivnost enzima CYP3A povećava koncentraciju rilpivirina u plazmi.

Lekovi koji produžavaju QT interval

Lek Eviplera treba primenjivati s oprezom kada se istovremeno primenjuje sa lekovima sa poznatim rizikom od *torsade de pointes*. Postoje ograničene informacije o potencijalu za farmakodinamičke interakcije između rilpivirina i lekova koji produžavaju QTc interval na elektrokardiogramu. U ispitivanju sa zdravim ispitanicima pokazalo se da doze rilpivirina veće od terapijskih (75 mg jednom dnevno i 300 mg jednom dnevno) produžavaju QTc interval na elektrokardiogramu (EKG) (videti odeljak 5.1).

Supstrati P-glikoproteina

Rilpivirin inhibira P-glikoprotein (P-gp) *in vitro* (IC_{50} je 9,2 mikroM). U kliničkoj studiji rilpivirin nije značajno uticao na farmakokinetiku digoksina. Međutim, možda se ne može u potpunosti isključiti da rilpivirin može da poveća izloženost drugim lekovima koje transportuje P-gp i koji su osetljiviji na inhibiciju P-gp u crevima (npr. dabigatran eteksilat).

Rilpivirin je *in vitro* inhibitor transportera MATE-2K u okviru IC_{50} od < 2,7 nanoM. Trenutno nisu poznate kliničke implikacije ovog nalaza.

Druge interakcije

Interakcije između leka Eviplera ili njegovih pojedinačnih komponenti i istovremeno primenjenih lekova navedeni su u tabeli 1 u nastavku (povećanje je označeno znakom „↑”, smanjenje znakom „↓” i bez promene znakom „↔”).

Tabela 1: Interakcije između leka Eviplera ili njegovih pojedinačnih komponenti i drugih lekova

Lekovi prema terapijskoj oblasti	Efekti na nivoe leka Srednja vrednost procenta promene PIK, C_{max} , C_{min}	Preporuke za istovremenu primenu sa lekom Eviplera
ANTIINFEKTIVNI LEKOVI		
Antiretrovirusni lekovi		
Nukleozidni ili nukleotidni inhibitori reverzne transkriptaze (NRTI/N[t]RTI)		
Didanozin/Emtricitabin	Interakcija nije ispitivana.	Istovremena primena leka
Didanozin (400 mg jednom dnevno) /Rilpivirin ¹	Didanozin: PIK: ↑ 12% C_{min} : N/A C_{max} : ↔ Rilpivirin: PIK: ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔	Eviplera sa didanozinom se ne preporučuje (videti odeljak 4.4).

Lekovi prema terapijskoj oblasti	Efekti na nivoe leka Srednja vrednost procenta promene PIK, C _{max} , C _{min}	Preporuke za istovremenu primenu sa lekom Eviplera
Didanozin/Tenofovirdizoproksil	<p>Istovremena primena tenofovirdizoproksila i didanozina dovodi do povećanja sistemske izloženosti didanozinu od 40-60%, što može da poveća rizik od neželjenih reakcija koje su posledica primene didanozina. Retko su prijavljeni slučajevi pankreatitisa i laktatne acidoze koji su ponekad bili sa smrtnim ishodom.</p> <p>Istovremena primena tenofovirdizoproksila i didanozina u dozi od 400 mg dnevno je povezana sa značajnim smanjenjem broja CD4+ ćelija, moguće kao posledica intracelularne interakcije koja dovodi do povećanja fosforilisanog (tj. aktivnog) didanozina. Smanjena doza od 250 mg didanozina primenjenog istovremeno sa tenofovirdizoproksilom povezuje se sa izveštajima o visokim stopama virusološkog neuspeha u okviru nekoliko testiranih kombinacija za lečenje HIV-1 infekcije.</p>	
Inhibitori proteaze (PI) - pojačani (sa istovremenom primenom male doze ritonavira)		
Atazanavir/Ritonavir/Emtricitabin	Interakcija nije ispitivana.	Istovremena primena leka Eviplera sa PI pojačanim ritonavirovom povećava koncentracije rilpivirina u plazmi (inhibicija CYP3A enzima).
Atazanavir/Ritonavir/Rilpivirin	Interakcija nije ispitivana.	
Atazanavir (300 mg jednom dnevno)/ Ritonavir (100 mg jednom dnevno)/ Tenofovirdizoproksil (245 mg jednom dnevno)	<p>Atazanavir: PIK: ↓ 25% C_{max}: ↓ 28% C_{min}: ↓ 26%</p> <p>Tenofovir: PIK: ↑ 37% C_{max}: ↑ 34% C_{min}: ↑ 29%</p>	
Darunavir/Ritonavir/Emtricitabin	Interakcija nije ispitivana.	
Darunavir (800 mg jednom dnevno)/ Ritonavir (100 mg jednom dnevno)/ Rilpivirin ¹	<p>Darunavir: PIK: ↔ C_{min}: ↓ 11% C_{max}: ↔</p> <p>Rilpivirin: PIK: ↑ 130% C_{min}: ↑ 178% C_{max}: ↑ 79%</p>	Nije potrebno prilagođavanje doze.

Lekovi prema terapijskoj oblasti	Efekti na nivoe leka Srednja vrednost procenta promene PIK, C _{max} , C _{min}	Preporuke za istovremenu primenu sa lekom Eviplera
Darunavir (300 mg jednom dnevno)/ Ritonavir (100 mg jednom dnevno)/ Tenofovirdizoproksil (245 mg jednom dnevno)	Darunavir: PIK: ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: PIK: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	
Lopinavir/ritonavir/emtricitabin	Interakcija nije ispitivana.	
Lopinavir (400 dvaput dnevno)/ Ritonavir (100 mg dvaput dnevno)/ Rilpivirin ¹ (meka kapsula)	Lopinavir: PIK: ↔ C _{min} : ↓ 11% C _{max} : ↔ Rilpivirin: PIK: ↑ 52% C _{min} : ↑ 74% C _{max} : ↑ 29%	
Lopinavir (400 mg dvaput dnevno)/ Ritonavir (100 mg dvaput dnevno)/ Tenofovirdizoproksil (245 mg jednom dnevno)	Lopinavir/ritonavir: PIK: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: PIK: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51%	
CCR5 antagonisti		
Maravirok/Emtricitabin	Interakcija nije ispitivana.	Ne očekuju se klinički relevantne interakcije između lekova.
Maravirok/Rilpivirin	Interakcija nije ispitivana.	
Maravirok (300 mg dvaput dnevno)/ Tenofovirdizoproksil (245 mg jednom dnevno)	PIK: ↔ C _{max} : ↔ Koncentracije tenofovira nisu merene, ne očekuje se nikakav uticaj.	Nije potrebno prilagođavanje doze.

Lekovi prema terapijskoj oblasti	Efekti na nivoe leka Srednja vrednost procenta promene PIK, C _{max} , C _{min}	Preporuke za istovremenu primenu sa lekom Eviplera
Inhibitori integraze		
Raltegravir/Emtricitabin Raltegravir/Rilpivirin	Interakcija nije ispitivana Raltegravir: PIK: ↑ 9% C _{min} : ↑ 27% C _{max} : ↑ 10% Rilpivirin: PIK: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Ne očekuju se klinički relevantne interakcije između lekova. Nije potrebno prilagođavanje doze.
Raltegravir (400 mg dvaput dnevno)/ Tenofovirdizoproksil	Raltegravir: PIK: ↑ 49% C _{12 sati} : ↑ 3% C _{max} : ↑ 64% (mehanizam interakcije nije poznat) Tenofovir: PIK: ↓ 10% C _{12 sati} : ↓ 13% C _{max} : ↓ 23%	
Drugi antivirusni lekovi		
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg jednom dnevno)/ Emtricitabine/Tenofovirdizoproksil /Rilpivirine (200 mg/245 mg /25 mg jednom dnevno)	Ledipasvir: PIK: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Sofosbuvir: PIK: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ⁴ : PIK: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabin: PIK: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: PIK: ↑ 40% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 91% Rilpivirin: PIK: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Ne preporučuje se prilagođavanje doze. Povećano izlaganje tenofovirusu bi moglo da potencira neželjene reakcije povezane s tenofovirdizoproksilom, uključujući poremećaje bubrega. Treba pažljivo pratiti funkciju bubrega (videti odeljak 4.4).

Lekovi prema terapijskoj oblasti	Efekti na nivoe leka Srednja vrednost procenta promene PIK, C _{max} , C _{min}	Preporuke za istovremenu primenu sa lekom Eviplera
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg jednom dnevno)/ Emtricitabin/ Tenofovirdizoproksil / Rilpivirin (200 mg/245 mg /25 mg jednom dnevno)	<p>Sofosbuvir: PIK: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007⁴: PIK: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: PIK: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: PIK: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: PIK: ↑ 40% C_{max}: ↑ 44% C_{min}: ↑ 84%</p> <p>Rilpivirin: PIK: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p>	Ne preporučuje se prilagođavanje doze. Povećano izlaganje tenofoviru bi moglo da potencira neželjene reakcije povezane s tenofovirdizoproksilom, uključujući poremećaje bubrega. Treba pažljivo pratiti funkciju bubrega (videti odeljak 4.4).

Lekovi prema terapijskoj oblasti	Efekti na nivoe leka Srednja vrednost procenta promene PIK, C _{max} , C _{min}	Preporuke za istovremenu primenu sa lekom Eviplera
Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voksilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg + 100 mg jednom dnevno) ⁵ / Rilpivirin/Emtricitabin (25 mg/200 mg jednom dnevno) ⁶	<p>Interakcija nije ispitivana s lekom Eviplera.</p> <p><i>Očekivano:</i> Sofosbuvir: PIK: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007⁴: PIK: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: PIK: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Voksilaprevir: PIK: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivirin: PIK: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Emtricitabin: PIK: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: PIK: ↑ C_{max}: ↑ C_{min}: ↑</p>	Ne preporučuje se prilagođavanje doze. Povećano izlaganje tenofoviru bi moglo da potencira neželjene reakcije povezane s tenofovirdizoproksilom, uključujući poremećaje bubrega. Treba pažljivo pratiti funkciju bubrega (videti odeljak 4.4).
Sofosbuvir/Emtricitabin	Interakcija nije ispitivana.	Nije potrebno prilagođavanje doze.
Sofosbuvir (400 mg jednom dnevno)/ Rilpivirin (25 mg jednom dnevno)	<p>Sofosbuvir: PIK: ↔ C_{max}: ↑ 21%</p> <p>GS-331007⁴: PIK: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Rilpivirine: PIK: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p>	
Sofosbuvir/Tenofovirdizoproksil	Interakcija nije ispitivana.	

Lekovi prema terapijskoj oblasti	Efekti na nivoe leka Srednja vrednost procenta promene PIK, C_{max}, C_{min}	Preporuke za istovremenu primenu sa lekom Eviplera
Ribavirin/Tenofovirdizoproksil	Ribavirin: PIK: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : N/A	Nije potrebno prilagođavanje doze.
Simeprevir (150 mg jednom dnevno)/ Rilpivirin (25 mg jednom dnevno)	Simeprevir: PIK: ↔ C _{max} : ↑ 10% C _{min} : ↔ Rilpivirin: PIK: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 25%	Nije potrebno prilagođavanje doze.
Simeprevir (150 mg jednom dnevno)/ Tenofovirdizoproksil (245 mg jednom dnevno)	Simeprevir: PIK: ↓ 14% C _{max} : ↓ 15% C _{min} : ↓ 7% Tenofovir: PIK: ↔ C _{max} : ↑ 19% C _{min} : ↑ 24%	
Antivirusni lekovi protiv herpes virusa		
Famciklovir/Emtricitabin	Famciklovir: PIK: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : N/A Emtricitabin: PIK: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : N/A	Nije potrebno prilagođavanje doze.
Antimikotici		
Ketokonazol/Emtricitabin	Interakcija nije ispitivana.	Istovremena upotreba leka Eviplera sa azolnim antimikoticima može da poveća koncentracije rilpivirina u plazmi (inhibicija CYP3A enzima). Pri dozi od 25 mg rilpivirina nije potrebno prilagođavanje doze.
Ketokonazol (400 mg jednom dnevno)/ Rilpivirin ¹	Ketokonazol: PIK: ↓ 24% C _{min} : ↓ 66% C _{max} : ↔	
Flukonazol ² Itrakonazol ² Posakonazol ² Vorikonazol ²	Rilpivirin: PIK: ↑ 49% C _{min} : ↑ 76% C _{max} : ↑ 30%	
Ketokonazol/ Tenofovirdizoproksil	Interakcija nije ispitivana.	
Antimikobakterijski lekovi		
Rifabutin/Emtricitabin	Interakcija nije ispitivana.	Istovremena primena verovatno će dovesti do značajnog

Lekovi prema terapijskoj oblasti	Efekti na nivoe leka Srednja vrednost procenta promene PIK, C _{max} , C _{min}	Preporuke za istovremenu primenu sa lekom Eviplera
<p>Rifabutin (300 mg jednom dnevno)/ Rilpivirin³</p> <p>Rifabutin (300 mg jednom dnevno)/ Rilpivirin (25 mg jednom dnevno)</p> <p>Rifabutin (300 mg jednom dnevno)/ Rilpivirin (50 mg jednom dnevno)</p>	<p>Rifabutin: PIK: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>25-<i>O</i>-desacetil-rifabutin: PIK: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Rilpivirin: PIK: ↓ 42% C_{min}: ↓ 48% C_{max}: ↓ 31%</p> <p>Rilpivirin: PIK: ↑ 16%* C_{min}: ↔* C_{max}: ↑ 43%* *u poređenju samo sa rilpivirinom od 25 mg jednom dnevno</p>	<p>smanjenja koncentracije rilpivirina u plazmi (indukcija CYP3A enzima). Kada se lek Eviplera primenjuje istovremeno sa rifabutinom, preporučuje se uzimanje dodatne tablete rilpivirina od 25 mg dnevno istovremeno sa lekom Eviplera, tokom celog trajanja istovremene primene sa rifabutinom. (videti odeljak 4.3).</p>
Rifabutin/Tenofovirdizoproksil	Interakcija nije ispitivana.	
Rifampicin/Emtricitabin	Interakcija nije ispitivana.	Lek Eviplera se ne sme primenjivati u kombinaciji sa rifampicinom jer istovremena primena može značajno smanjiti koncentraciju rilpivirina u plazmi (indukcija CYP3A enzima). To može prouzrokovati gubitak terapijskog dejstva leka Eviplera (videti odeljak 4.3).
Rifampicin (600 mg jednom dnevno)/ Rilpivirin ¹	<p>Rifampicin: PIK: ↔ C_{min}: N/A C_{max}: ↔</p> <p>25-desacetil-rifampicin: PIK: ↓ 9% C_{min}: N/A C_{max}: ↔</p> <p>Rilpivirin: PIK: ↓ 80% C_{min}: ↓ 89% C_{max}: ↓ 69%</p>	
Rifampicin (600 mg jednom dnevno)/ Tenofovirdizoproksil (245 mg jednom dnevno)	<p>Rifampicin: PIK: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Tenofovir: PIK: ↔ C_{max}: ↔</p>	

Lekovi prema terapijskoj oblasti	Efekti na nivoe leka Srednja vrednost procenta promene PIK, C_{max}, C_{min}	Preporuke za istovremenu primenu sa lekom Eviplera
Rifapentin ²	Interakcija nije ispitivana ni sa jednom komponentom leka Eviplera.	Lek Eviplera se ne sme primenjivati u kombinaciji sa rifapentinom jer će zajednička primena verovatno dovesti do značajnog smanjenja koncentracije rilpivirina u plazmi (indukcija CYP3A enzima). To može prouzrokovati gubitak terapijskog dejstva leka Eviplera (videti odeljak 4.3).
Makrolidni antibiotici		
Klaritromicin Eritromicin	Interakcija nije ispitivana ni sa jednom komponentom leka Eviplera.	Kombinacija leka Eviplera sa ovim makrolidnim antibioticima može povećati koncentracije rilpivirina u plazmi (inhibicija CYP3A enzima). Gde je moguće, treba razmotriti alternative, kao što je azitromicin.
ANTIPILEPTICI		
Karbamazepin Okskarbazepin Fenobarbital Fenitoin	Interakcija nije ispitivana ni sa jednom komponentom leka Eviplera.	Lek Eviplera se ne sme primenjivati u kombinaciji sa ovim antiepilepticima pošto istovremena primena može značajno smanjiti koncentracije rilpivirina u plazmi (indukcija CYP3A enzima). To može prouzrokovati gubitak terapijskog dejstva leka Eviplera (videti odeljak 4.3).
GLUKOKORTOKOIDI		
Deksametazon (sistemski, osim kada terapija podrazumeva primenu samo jedne doze)	Interakcija nije ispitivana ni sa jednom komponentom leka Eviplera.	Lek Eviplera ne treba primenjivati u kombinaciji sa deksametazonom za sistemsku primenu (osim kada terapija podrazumeva primenu samo jedne doze) pošto istovremena primena može prouzrokovati značajno, od doze zavisno, smanjenje koncentracije rilpivirina u plazmi (indukcija CYP3A enzima). To može prouzrokovati gubitak terapijskog dejstva leka Eviplera (videti odeljak 4.3). Treba razmisliti o alternativama, naročito za dugotrajnu upotrebu.

Lekovi prema terapijskoj oblasti	Efekti na nivoe leka Srednja vrednost procenta promene PIK, C _{max} , C _{min}	Preporuke za istovremenu primenu sa lekom Eviplera
INHIBITORI PROTONSKE PUMPE		
Omeprazol/Emtricitabin	Interakcija nije ispitivana.	Lek Eviplera se ne sme primenjivati u kombinaciji sa inhibitorima protonske pumpe pošto bi istovremena primena mogla značajno smanjiti koncentracije rilpivirina u plazmi (smanjena resorpcija, povećan pH u želucu). To može prouzrokovati gubitak terapijskog dejstva leka Eviplera (videti odeljak 4.3).
Omeprazol (20 mg jednom dnevno)/ Rilpivirin ¹	Omeprazol: PIK: ↓ 14% C _{min} : N/A C _{max} : ↓ 14%	
Lansoprazol ² Rabeprazol ² Pantoprazol ² Esomeprazol ²	Rilpivirin: PIK: ↓ 40% C _{min} : ↓ 33% C _{max} : ↓ 40%	
Omeprazol/Tenofovirdizoproksil	Interakcija nije ispitivana.	
ANTAGONISTI H₂-RECEPTORA		
Famotidin/Emtricitabin	Interakcija nije ispitivana.	Kombinaciju leka Eviplera i antagonista H ₂ -receptora treba koristiti izuzetno oprezno pošto istovremena primena može značajno smanjiti koncentracije rilpivirina u plazmi (smanjena resorpcija, povećan pH u želucu). Treba koristiti samo antagoniste H ₂ -receptora koji se mogu primenjivati jednom dnevno. Treba se strogo pridržavati šeme doziranja u kojoj se antagonist H ₂ -receptora uzima najmanje 12 sati pre ili najmanje 4 sata posle uzimanja leka Eviplera.
Famotidin (40 mg pojedinačna doza uzeta 12 sati pre rilpivirina)/Rilpivirin ¹	Rilpivirin: PIK: ↓ 9% C _{min} : N/A C _{max} : ↔	
Cimetidin ² Nizatidin ² Ranitidin ²		
Famotidin (40 mg pojedinačna doza uzeta 2 sata pre rilpivirina)/Rilpivirin ¹	Rilpivirin: PIK: ↓ 76% C _{min} : N/A C _{max} : ↓ 85%	
Famotidin (40 mg pojedinačna doza uzeta 4 sata posle rilpivirina)/Rilpivirin ¹	Rilpivirin: PIK: ↑ 13% C _{min} : N/A C _{max} : ↑ 21%	
Famotidin/Tenofovirdizoproksil	Interakcija nije ispitivana.	
ANTACIDI		
Antacidi (npr. aluminijum ili magnezijum hidroksid, kalcijum karbonat)	Interakcija nije ispitivana ni sa jednom komponentom leka Eviplera.	Kombinaciju leka Eviplera i antacida treba koristiti oprezno pošto istovremena primena može značajno smanjiti koncentracije rilpivirina u plazmi (smanjena resorpcija, povećan pH u želucu). Antacide treba uzimati samo najmanje 2 sata pre ili najmanje 4 sata posle uzimanja leka Eviplera.
OPIOIDNI ANALGETICI		
Metadon/Emtricitabin	Interakcija nije ispitivana.	Nije potrebno prilagođavanje doze kad se započinje istovremena terapija metadonom i lekom Eviplera. Ipak, preporučuje se klinički nadzor pošto kod nekih pacijenata može da bude potrebno da se prilagodi terapija održavanja metadonom.
Metadon (60-100 mg jednom dnevno, individualizovana doza)/Rilpivirin	R(-) metadon: PIK: ↓ 16% C _{min} : ↓ 22% C _{max} : ↓ 14%	
	Rilpivirin: PIK: ↔* C _{min} : ↔* C _{max} : ↔* *na osnovu kontrola istorije bolesti	

Lekovi prema terapijskoj oblasti	Efekti na nivoe leka Srednja vrednost procenta promene PIK, C_{max}, C_{min}	Preporuke za istovremenu primenu sa lekom Eviplera
Metadon/Tenofovirdizoproksil	Metadon: PIK: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: PIK: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
ANALGETICI		
Paracetamol/Emtricitabin	Interakcija nije ispitivana.	Nije potrebno prilagođavanje doze.
Paracetamol (500 mg pojedinačna doza)/ Rilpivirin ¹	Paracetamol: PIK: ↔ C _{min} : N/A C _{max} : ↔ Rilpivirin: PIK: ↔ C _{min} : ↑ 26% C _{max} : ↔	
Paracetamol/Tenofovirdizoproksil	Interakcija nije ispitivana.	
ORALNI KONTRACEPTIVI		
Etinilestradiol/Noretindron/Emtricitabin	Interakcija nije ispitivana.	Nije potrebno prilagođavanje doze.
Etinilestradiol (0,035 mg jednom dnevno)/ Rilpivirin	Etinilestradiol: PIK: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↑ 17%	
Noretindron (1 mg jednom dnevno)/Rilpivirin	Noretindron: PIK: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Rilpivirin: PIK: ↔* C _{min} : ↔* C _{max} : ↔* * na osnovu kontrola istorije bolesti	
Etinilestradiol/Noretindron/ Tenofovirdizoproksil	Etinilestradiol: PIK: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: PIK: ↔ C _{max} : ↔	

Lekovi prema terapijskoj oblasti	Efekti na nivoe leka Srednja vrednost procenta promene PIK, C_{max}, C_{min}	Preporuke za istovremenu primenu sa lekom Eviplera
Norgestimat/Etinilestradiol/ Tenofoviridizoproksil	Norgestimat: PIK: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : N/A Etinilestradiol: PIK: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Nije potrebno prilagođavanje doze.
ANTIARITMICI		
Digoksin/Emtricitabin	Interakcija nije ispitivana.	Nije potrebno prilagođavanje doze.
Digoksin/Rilpivirin	Digoksin: PIK: ↔ C _{min} : N/A C _{max} : ↔	
Digoksin/Tenofoviridizoproksil	Interakcija nije ispitivana.	
ANTIKOAGULANSI		
Dabigatran eteksilat	Interakcija nije ispitivana ni sa jednom komponentom leka Eviplera.	Rizik od povećanja koncentracija dabigatrana u plazmi ne može se isključiti (inhibicija intestinalnog P-gp). Kombinaciju leka Eviplera i dabigatran eteksilata treba primenjivati s oprezom.
IMUNOSUPRESIVI		
Takrolimus/Tenofoviridizoproksil/Emtricitabin	Takrolimus: PIK: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : N/A Emtricitabin: PIK: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : N/A Tenofovir: PIK: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : N/A	Nije potrebno prilagođavanje doze.
ANTIDIJABETICI		
Metformin/Emtricitabin	Interakcija nije ispitivana.	Nije potrebno prilagođavanje doze.

Lekovi prema terapijskoj oblasti	Efekti na nivoe leka Srednja vrednost procenta promene PIK, C _{max} , C _{min}	Preporuke za istovremenu primenu sa lekom Eviplera
Metformin (jedna doza od 850 mg)/ Rilpivirin	Metformin: PIK: ↔ C _{min} : N/A C _{max} : ↔	
Metformin/Tenofovirdizoproksil	Interakcija nije ispitivana.	
BILJNI LEKOVI		
Kantarion (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interakcija nije ispitivana ni sa jednom komponentom leka Eviplera.	Lek Eviplera se ne sme primenjivati sa bilo kojim lekom koji sadrži kantarion pošto istovremena primena može značajno smanjiti koncentraciju rilpivirina u plazmi. To može prouzrokovati gubitak terapijskog dejstva leka Eviplera (videti odeljak 4.3).
INHIBITORI HMG-CoA REDUKTAZE		
Atorvastatin/Emtricitabin	Interakcija nije ispitivana.	Nije potrebno prilagođavanje doze.
Atorvastatin (40 mg jednom dnevno)/ Rilpivirin ¹	Atorvastatin: PIK: ↔ C _{min} : ↓ 15% C _{max} : ↑ 35% Rilpivirin: PIK: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↓ 9%	
Atorvastatin/Tenofovirdizoproksil	Interakcija nije ispitivana.	
INHIBITORI FOSFODIESTERAZE TIP 5 (PDE-5)		
Sildenafil/Emtricitabin	Interakcija nije ispitivana.	Nije potrebno prilagođavanje doze.
Sildenafil (50 mg pojedinačna doza)/ Rilpivirin ¹	Sildenafil: PIK: ↔ C _{min} : N/A C _{max} : ↔ Rilpivirin: PIK: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
Vardenafil ² Tadalafil ²		
Sildenafil/Tenofovirdizoproksil	Interakcija nije ispitivana.	

N/A = nije primenljivo

PIK = površina ispod krive

¹ Ovo ispitivanje interakcija sprovedeno je sa dozom rilpivirin hidrohlorida većom od preporučene doze, kako bi se procenio maksimalni efekat na istovremeno primenjen lek. Preporuka za doziranje primenljiva je za preporučenu dozu rilpivirina od 25 mg jednom dnevno.

² Ovo su lekovi iz klase u kojoj se mogu predvideti slične interakcije.

³ Ovo ispitivanje interakcija sprovedeno je sa dozom rilpivirin hidrohlorida većom od preporučene doze, kako bi se procenio maksimalni efekat na istovremeno primenjen lek.

⁴ Dominantni cirkulišući metabolit sofosbuvira.

⁵ Ispitivanje sprovedeno s dodatnom dozom voksilaprevira od 100 mg radi postizanja izloženosti voksilapreviru očekivane kod pacijenata inficiranih virusom hepatitisa C (HCV).

⁶ Ispitivanje sprovedeno s tabletom fiksne kombinacije emtricitabin/tenofoviralafenamid/rilpivirin.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu / kontracepcija kod muškaraca i žena

Kad se primenjuje lek Eviplera, mora se koristiti efikasna kontracepcija.

Trudnoća

Ne postoje adekvatna i dobro kontrolisana ispitivanja leka Eviplera ili njegovih komponenti kod trudnica. Podaci o primeni rilpivirina kod trudnica su ograničeni (manje od 300 ishoda trudnoća) (videti odeljke 4.4, 5.1 i 5.2). Tokom trudnoće opažene su manje izloženosti rilpivirinu; stoga je potrebno pažljivo pratiti virusno opterećenje. Opsežni podaci o trudnicama (više od 1000 ishoda trudnoća) ne ukazuju na pojavu malformacija i feto/neonatalno toksičnog efekta povezanih s emtricitabinom i tenofoviridizoproksilom.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na direktne ili indirektne štetne efekte u pogledu reproduktivne toksičnosti (videti odeljak 5.3) komponenti leka Eviplera.

Kao meru predostrožnosti, najbolje je izbegavati upotrebu leka Eviplera tokom trudnoće.

Dojenje

Emtricitabin i tenofoviridizoproksil izlučuju se u majčino mleko. Ne zna se da li se rilpivirin izlučuje u majčino mleko.

Nema dovoljno podataka o delovanju leka Eviplera na novorođenčad/odojčad. Dojenje treba prekinuti tokom lečenja lekom Eviplera.

Da bi se izbegla transmisija HIV-a na odojčad, preporučuje se da žene inficirane HIV-om ni u kom slučaju ne doje svoju odojčad.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o dejstvu leka Eviplera na plodnost kod ljudi. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na štetne uticaje emtricitabina, tenofoviridizoprosila ili rilpivirin hidrohlorida na plodnost.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Eviplera nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Međutim, pacijente treba obavestiti da su tokom lečenja komponentama leka Eviplera zabeleženi zamor, vrtoglavica i somnolencija (videti odeljak 4.8). Ovo treba uzeti u obzir kada se procenjuje sposobnost pacijenta da upravlja vozilima ili rukuje mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Kombinacija emtricitabina, tenofoviridizoprosila i rilpivirina ispitana je njihovom primenom kao zasebnih lekova kod pacijenata koji prethodno nisu bili lečeni (faza III - studije C209 i C215). Kao režim lečenja jednom tabletom (eng. *single-tablet regimen* - STR), lek Eviplera je ispitivan kod virusološki suprimiranih pacijenata prevedenih sa režima koji obuhvata PI pojačan ritinovirom (faza III - studija GS-US-264-0106) ili sa kombinacije efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoprosila (faza IIb - studija GS-US-264-0111). Kod pacijenata koji prethodno nisu bili lečeni, najčešće prijavljene neželjene reakcije za koje se smatra da su moguće ili verovatno povezane sa rilpivirin hidrohloridom i emtricitabin/tenofoviridizoproksilom bile su mučnina (9%), vrtoglavica (8%), abnormalni snovi (8%), glavobolja (6%), dijareja (5%) i nesаница (5%) (objedinjeni podaci iz faze III kliničkog ispitivanja - studije C209 i C215, videti odeljak 5.1). Kod virusološki suprimiranih pacijenata koji su prevedeni na lek Eviplera, najčešće prijavljene neželjene reakcije za koje se smatra da su moguće ili verovatno povezane sa lekom Eviplera bile su zamor (3%), dijareja (3%), mučnina (2%) i nesаница (2%) (podaci

iz 48 nedelja iz faze III kliničkog ispitivanja - studija GS-US-264-0106). Profil bezbednosti emtricitabina i tenofoviridizoproksila u tim studijama je bio konzistentan sa ranijim iskustvom sa ovim lekovima kad su bili primenjivani sa drugim antiretrovirusnim lekovima.

Kod pacijenata koji su primali tenofoviridizoproksil prijavljeni su i retki slučajevi oštećenja funkcije bubrega, insuficijencije bubrega i povremeni događaji proksimalne bubrežne tubulopatije (uključujući *Fanconi* sindrom), koji su ponekad doveli do abnormalnosti kostiju (retko doprinoseći prelomima). Preporučuje se praćenje bubrežne funkcije kod pacijenata koji primaju lek Eviplera (videti odeljak 4.4).

Prestanak lečenja lekom Eviplera kod pacijenata istovremeno inficiranih HIV-om i HBV-om, može da bude povezan sa teškim akutnim pogoršanjem hepatitisa (videti odeljak 4.4).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije za koje se smatra da su barem moguće povezane sa lečenjem komponentama leka Eviplera iz kliničkih ispitivanja i iskustva tokom praćenja leka nakon njegovog stavljanja u promet, navedene su u sledećoj tabeli 2 prema klasama sistema organa i učestalosti. Unutar svake grupe po učestalosti, neželjena dejstva su prikazana redosledom prema opadajućoj ozbiljnosti. Učestalost je definisana kao veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) ili retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$).

Tabela 2: Tabelarni prikaz neželjenih reakcija na lek Eviplera na osnovu kliničkog ispitivanja i iskustava nakon stavljanja u promet leka Eviplera i njegovih pojedinačnih komponenti

Učestalost	Neželjena reakcija
<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i>	
Često:	neutropenija ¹ , smanjen broj belih krvnih zrnaca ² , smanjena koncentracija hemoglobina ² , smanjen broj trombocita ²
Povremeno:	anemija ^{1,4}
<i>Poremećaji imunskog sistema:</i>	
Često:	alergijska reakcija ¹
Povremeno:	sindrom imunske reaktivacije
<i>Poremećaji metabolizma i ishrane:</i>	
Veoma često:	povećan nivo ukupnog holesterola (natašte) ² , povećan nivo LDL holesterola (natašte) ² , hipofosfatemija ^{3,5}
Često:	hipertrigliceridemija ^{1,2} , hiperglikemija ¹ , smanjen apetit ²
Povremeno:	hipokalemija ^{3,5}
Retko:	laktatna acidoza ³
<i>Psihijatrijski poremećaji:</i>	
Veoma često:	nesanica ^{1,2}
Često:	depresija ² , depresivno raspoloženje ² , poremećaji spavanja ² , neuobičajeni snovi ^{1,2}
<i>Poremećaji nervnog sistema:</i>	
Veoma često:	glavobolja ^{1,2,3} , vrtoglavica ^{1,2,3}
Često:	somnolencija ²
<i>Gastrointestinalni poremećaji:</i>	
Veoma često:	povećana vrednost amilaze pankreasa ² , povraćanje ^{1,2,3} , proliv ^{1,3} , mučnina ^{1,2,3}
Često:	Povećane vrednosti amilaze uključujući amilazu pankreasa ¹ , povećane vrednosti lipaze u serumu ^{1,2} , bol u abdomenu ^{1,2,3} , nelagodnost u abdomenu ² , distenzija abdomena ³ , dispepsija ¹ , gasovi ³ , suva usta ²
Povremeno:	pankreatitis ³
<i>Hepatobilijarni poremećaji:</i>	
Veoma često:	povećane vrednosti transaminaza (AST i/ili ALT) ^{1,2,3}
Često:	Povećana koncentracija bilirubina ^{1,2}
Retko:	hepatitis ³ , hepatična steatoza ³

Učestalost	Neželjena reakcija
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva:</i>	
Veoma često:	osip ^{1,2,3}
Često:	vezikulo-bulozni osip ¹ , pustulozni osip ¹ , urtikarija ¹ , promena boje kože (pojačana pigmentacija) ^{1,4} , makulopapularni osip ¹ , pruritus ¹
Povremeno:	angioedem ^{1,3,6} , teške kožne reakcije sa sistemskim simptomima ⁷
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva:</i>	
Veoma često:	povećana vrednost kreatin kinaze ¹
Povremeno:	rabdomioliza ^{3,5} , mišićna slabost ^{3,5}
Retko:	osteomalacija (manifestuje se kao bol u kostima i retko doprinosi prelomima) ^{3,5,8} , miopatija ^{3,5}
<i>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</i>	
Povremeno:	proksimalna bubrežna tubulopatija uključujući <i>Fanconi</i> sindrom ³ , povećana koncentracija kreatinina ³ , proteinurija ³
Retko:	bubrežna insuficijencija (akutna i hronična) ³ , akutna tubularna nekroza ³ , nefritis (uključujući i akutni intersticijski nefritis) ^{3,8} , nefrogeni dijabetes insipidus ³
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene:</i>	
Veoma često:	astenija ^{1,3}
Često:	bol ¹ , zamor ²

¹ Neželjena reakcija utvrđena za emtricitabin.

² Neželjena reakcija utvrđena za rilpivirin hidrohlorid.

³ Neželjena reakcija utvrđena za tenofoviridizoprosil.

⁴ Anemija je bila česta, a promena boje kože (pojačana pigmentacija) bila je veoma česta kada je emtricitabin bio primenjivan kod pedijatrijskih pacijenata (videti odeljak 4.8, *Pedijatrijska populacija*).

⁵ Ova neželjena reakcija se može pojaviti kao posledica proksimalne bubrežne tubulopatije. Ne smatra se da je uzročno povezana sa tenofoviridizoprosilom, ako ovo stanje nije prisutno.

⁶ Ova je bila retka neželjena reakcija za tenofoviridizoprosil. Takođe je identifikovana kao neželjena reakcija za emtricitabin tokom praćenja nakon stavljanja leka u promet, ali nije bila zabeležena u randomizovanim, kontrolisanim, kliničkim ispitivanjima emtricitabina sa odraslim ili pedijatrijskim pacijentima s HIV-om. Kategorija učestalosti povremeno procenjena je na osnovu statističkih izračunavanja baziranih na ukupnom broju pacijenata koji su bili izloženi emtricitabinu u ovim kliničkim ispitivanjima (n = 1563).

⁷ Ova neželjena reakcija je identifikovana tokom praćenja leka Eviplera nakon njegovog stavljanja u promet (kombinacija fiksnih doza), ali nije zabeležena u randomizovanim kontrolisanim kliničkim ispitivanjima s lekom Eviplera. Kategorija učestalosti je procenjena na osnovu statističkih izračunavanja baziranih na ukupnom broju pacijenata koji su bili izloženi leku Eviplera ili svim njegovim komponentama u randomizovanim kontrolisanim kliničkim ispitivanjima (n = 1261). Videti odeljak 4.8 *Opis odabranih neželjenih reakcija*.

⁸ Ove neželjene reakcije su identifikovane tokom praćenja tenofoviridizoprosila nakon njegovog stavljanja u promet, ali nisu primećene u randomizovanim kontrolisanim kliničkim ispitivanjima ili u programu proširenog pristupa za tenofoviridizoprosil. Kategorija učestalosti je procenjena na osnovu statističkih izračunavanja baziranih na ukupnom broju pacijenata koji su bili izloženi tenofoviridizoprosilu u randomizovanim kontrolisanim kliničkim ispitivanjima i u program proširenog pristupa (n = 7319).

Laboratorijske abnormalnosti

Lipidi

U 96. nedelji, prema objedinjenim podacima iz ispitivanja faze III - studije C209 i C215 sa pacijentima koji nisu prethodno bili lečeni, u grupi koja je primala rilpivirin srednja vrednost promene od početne vrednosti ukupnog holesterola (natašte) bila je 5 mg/dL, HDL holesterola (lipoprotein visoke gustine) (natašte) 4 mg/dL, LDL holesterola (lipoprotein niske gustine) (natašte) 1 mg/dL i triglicerida (natašte) -7 mg/dL. U 48. nedelji iz ispitivanja faze III - studija GS-US-264-0106 sa virusološki suprimiranim pacijentima prebačenim na lek Eviplera sa režima koji je sadržao inhibitor proteaze pojačan ritonavir, srednja vrednost promene od početne vrednosti ukupnog holesterola (natašte) bila je -24 mg/dL, HDL-holesterola (natašte) -2 mg/dL, LDL-holesterola (natašte) -16 mg/dL i triglicerida (natašte) -64 mg/dL.

Opis odabranih neželjenih reakcija

Oštećenje funkcije bubrega

Pošto lek Eviplera može da izazove oštećenje bubrega, preporučuje se praćenje funkcije bubrega (videti odeljke 4.4 i 4.8, *Sažetak bezbednosnog profila*). Proksimalna bubrežna tubulopatija se generalno povukla ili poboljšala posle prekida terapije tenofoviridizoproksilom. Međutim, kod nekih pacijenata, smanjenja u CrCl nisu u potpunosti rešena uprkos prekidu terapije tenofoviridizoproksilom. Pacijenti koji imaju rizik od oštećenja bubrega (kao što su pacijenti koji na početku imaju renalne faktore rizika, pacijenti sa uznapredovalom HIV bolešću ili pacijenti koji istovremeno primaju nefrotoksične lekove) pod povećanim su rizikom od nepotpunog oporavka funkcije bubrega uprkos prekidu terapije tenofoviridizoproksilom (videti odeljak 4.4).

Interakcija sa didanozinom

Ne preporučuje se istovremena primena leka Eviplera i didanozina jer dovodi do 40-60% povećanja sistemske izloženosti didanozinu, što može da poveća rizik od neželjenih reakcija povezanih sa didanozinom (videti odeljak 4.5). Retko su zabeleženi slučajevi pankreatitisa i laktatne acidoze, koji su ponekad bili sa smrtnim ishodom.

Metabolički parametri

Tokom antiretrovirusne terapije, mogu da se povećaju telesna masa i nivoi lipida i glukoze u krvi (videti odeljak 4.4).

Sindrom imunske reaktivacije

Kod pacijenata inficiranih HIV-om sa teškom imunodeficijencijom u trenutku otpočinjanja lečenja CART-om, može da se javi inflamatorna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke infekcije. Autoimunski poremećaji (kao što su *Graves*-ova bolest i autoimunski hepatitis) takođe su zabeleženi; međutim, prijavljeno vreme do početka javljanja poremećaja je više varijabilno i ovi događaji mogu da se pojave mnogo meseci nakon započinjanja lečenja (videti odeljak 4.4).

Osteonekroza

Prijavljeni su slučajevi osteonekroze, pogotovo kod pacijenata sa opšte poznatim faktorima rizika, uznapredovalim HIV oboljenjem ili dugoročnom izloženošću CART-u. Učestalost nije poznata (videti odeljak 4.4).

Teške kožne reakcije

Tokom praćenja leka Eviplera nakon njegovog stavljanja u promet, zabeleženi su slučajevi teških kožnih reakcija sa sistemskim simptomima, uključujući osipe praćene povišenom temperaturom, plikovima, konjunktivitisom, angioedemom, povišenim parametrima funkcije jetre i/ili eozinofilijom (videti odeljak 4.4).

Pedijatrijska populacija

Ne postoji dovoljno podataka o bezbednosti primene kod dece mlađe od 18 godina. Lek Eviplera se ne preporučuje kod ove populacije (videti odeljak 4.2).

Kada je emtricitabin (jedna od komponenti leka Eviplera) primenjen pedijatrijskim pacijentima, sledeće neželjene reakcije su zabeležene učestalije pored neželjenih reakcija zabeleženih kod odraslih osoba: anemija je bila česta (9,5%) i promena boje kože (pojačana pigmentacija) bila je veoma česta (31,8%) kod pedijatrijskih pacijenata (videti odeljak 4.8, Tabela prikaz neželjenih reakcija).

Druge posebne populacije

Starije osobe

Lek Eviplera nije ispitivan kod pacijenata starijih od 65 godina. Stariji pacijenti češće imaju smanjenu funkciju bubrega, pa je zato potreban poseban oprez pri lečenju starijih pacijenata lekom Eviplera (videti odeljak 4.4).

Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega

Pošto tenofoviridizoproksil može da izazove bubrežnu toksičnost, potrebno je pažljivo praćenje bubrežne funkcije kod svakog pacijenta sa oštećenjem funkcije bubrega koji se leči lekom Eviplera (videti odeljke 4.2, 4.4 i 5.2).

Pacijenti sa istovremenom infekcijom HIV-om i HBV-om ili HCV-om

Profil neželjenih reakcija emtricitabina, rilpivirin hidrohlorida i tenofoviridizoproksila kod pacijenata sa istovremenom infekcijom HIV/HBV ili HIV/HCV, bio je sličan profilu koji je zapažen kod pacijenata inficiranih virusom HIV-a bez istovremene druge infekcije. Međutim, kako bi se i očekivalo u ovoj populaciji pacijenata, povećanje AST i ALT se javljalo češće nego u opštoj populaciji inficiranoj HIV-om.

Pogoršanje hepatitisa nakon prekida lečenja

Kod pacijenata inficiranih HIV-om koji su istovremeno inficirani i HBV-om, nakon prekida lečenja pojavili su se klinički i laboratorijski nalazi hepatitisa (videti odeljak 4.4).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

U slučaju predoziranja moguće je povećani rizik od neželjenih reakcija povezanih s lekom Eviplera i njegovim pojedinačnim komponentama.

U slučaju predoziranja, pacijent se mora pratiti radi otkrivanja znakova toksičnosti (videti odeljak 4.8) i ukoliko je neophodno, mora se primeniti standardna suportivna terapija, uključujući i praćenje kliničkog stanja pacijenta i kontrolu vitalnih znakova i EKG-a (QT interval).

Nema specifičnog antidota za predoziranje lekom Eviplera. Do 30% doze emtricitabina i približno 10% doze tenofovira se može ukloniti hemodijalizom. Nije poznato da li se emtricitabin ili tenofovir mogu ukloniti peritonealnom dijalizom. Pošto se rilpivirin u velikom procentu vezuje za proteine plazme, dijalizom se verovatno ne mogu ukloniti značajne količine ove aktivne supstance. Dalje lečenje treba da bude u skladu s kliničkim indikacijama ili preporukama nacionalnog centra za kontrolu otrovanja, gde je dostupno.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antivirusni lekovi za sistemsku primenu; antivirusni lekovi za terapiju HIV infekcija, kombinacije.

ATC šifra: J05AR08

Mehanizam dejstva i farmakodinamsko dejstvo

Emtricitabin je nukleozidni analog citidina. Tenofovir dizoproksil se konvertuje *in vivo* u tenofovir, koji je nukleozidni monofosfatni (nukleotidni) analog adenozin monofosfata. I emtricitabin i tenofovir imaju aktivnost koja je specifična za HIV-1, HIV-2 i HBV.

Rilpivirin je diarilpirimidinski nenukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze virusa HIV-1. Aktivnost rilpivirina posredovana je nekompetitivnom inhibicijom HIV-1 reverzne transkriptaze (RT).

Emtricitabin i tenofovir se fosforilišu pomoću ćelijskih enzima kako bi nastao emtricitabin trifosfat, odnosno, tenofovir difosfat. Prilikom *in vitro* ispitivanja je pokazano da i emtricitabin i tenofovir mogu biti u potpunosti fosforilisani kada se nađu zajedno unutar ćelija. Emtricitabin trifosfat i tenofovir difosfat kompetitivno inhibiraju HIV-1 reverznu transkriptazu, što dovodi do terminacije lanca DNK.

Emtricitabin trifosfat i tenofovir difosfat su slabi inhibitori DNK polimeraze sisara i nema jasnih dokaza o njihovoj toksičnosti na mitohondrije *in vitro* i *in vivo*. Rilpivirin ne inhibira ljudske ćelijske DNK polimeraze α , β niti mitohondrijsku DNK polimerazu γ .

In vitro antivirusna aktivnost

Trojna kombinacija emtricitabina, tenofovira i rilpivirina je pokazala sinergističku antivirusnu aktivnost u ćelijskoj kulturi.

Antivirusna aktivnost emtricitabina protiv laboratorijskih i kliničkih izolata virusa HIV-1 je procenjena na limfoblastoidnim ćelijskim linijama, ćelijskoj liniji MAGI-CCR5 i mononuklearnim ćelijama periferne krvi. Vrednosti 50% efektivne koncentracije (EC_{50}) za emtricitabin su bile u rasponu od 0,0013 do 0,64 mikroM.

U ćelijskoj kulturi, emtricitabin je pokazao antivirusnu aktivnost protiv HIV-1 podtip A, B, C, D, E, F i G (EC_{50} vrednosti u rasponu od 0,007 do 0,075 mikroM) i aktivnost, specifičnu za soj, protiv virusa HIV-2 (EC_{50} vrednosti u rasponu od 0,007 do 1,5 mikroM).

U ispitivanjima kombinacija gde je emtricitabin kombinovan sa NRTI lekovima (abakavir, didanozin, lamivudin, stavudin, tenofovir i zidovudin), NNRTI lekovima (delavirdin, efavirenz, nevirapin i rilpivirin) i PI lekovima (amprenavir, nelfinavir, ritonavir i sakvinavir), primećeno je aditivno do sinergističko dejstvo.

Rilpivirin je pokazao aktivnost protiv laboratorijskih sojeva divljeg tipa HIV-1 kod akutno inficirane T ćelijske linije sa prosečnom EC_{50} vrednošću za HIV-1/IIIB od 0,73 nanoM (0,27 nanogram/mL). Mada je rilpivirin pokazao ograničenu *in vitro* aktivnost protiv HIV-2 sa EC_{50} vrednostima u rasponu od 2510 do 10830 nanoM (920 do 3970 nanogram/mL), zbog nedostatka kliničkih podataka, lečenje HIV-2 infekcije rilpivirin hidrohloridom se ne preporučuje.

Rilpivirin je pokazao i antivirusnu aktivnost protiv široke palete primarnih izolata virusa HIV-1 grupe M (podtip A, B, C, D, F, G, H) sa EC₅₀ vrednostima u rasponu od 0,07 do 1,01 nanoM (0,03 do 0,37 nanogram/mL) i primarnih izolata grupe O sa EC₅₀ vrednostima u rasponu od 2,88 do 8,45 nanoM (1,06 do 3,10 nanogram/mL).

Antivirusna aktivnost tenofovira protiv laboratorijskih i kliničkih izolata virusa HIV-1 procenjena je u limfoblastoidnim ćelijskim linijama, primarnim monocit/makrofagnim ćelijama i limfocitima periferne krvi. EC₅₀ vrednosti za tenofovir su bile u rasponu od 0,04 do 8,5 mikroM.

Tenofovir je pokazao antivirusnu aktivnost u ćelijskoj kulturi protiv HIV-1 podtipa A, B, C, D, E, F, G i O (EC₅₀ vrednosti u rasponu od 0,5 do 2,2 mikroM) i aktivnost, specifičnu za soj, protiv virusa HIV-2 (EC₅₀ vrednosti u rasponu od 1,6 do 5,5 mikroM).

U ispitivanjima kombinacija gde je tenofovir kombinovan sa NRTI lekovima (abakavir, didanozin, emtricitabin, lamivudin, stavudin i zidovudin), NNRTI lekovima (delavirdin, efavirenz, nevirapin i rilpivirin) i PI lekovima (amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir i sakvinavir), primećeno je aditivno do sinergističko dejstvo.

Rezistencija

Uzimajući u obzir sve dostupne *in vitro* podatke i podatke dobijene kod pacijenata koji prethodno nisu bili lečeni, na dejstvo leka Eviplera mogu da utiču sledeće mutacije HIV-1 RT povezane s rezistencijom, kad su prisutne na početku: K65R, K70E, K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138Q, E138R, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, M184I, M184V, Y188L, H221Y, F227C, M230I, M230L i kombinacija L100I i K103N.

Ne može se isključiti negativan uticaj mutacija NNRTI osim onih koje su prethodno navedene (npr. mutacije K103N ili L100I kao pojedinačne mutacije), jer one nisu ispitivane *in vivo* na dovoljnom broju pacijenata.

Kao i kod drugih antiretrovirusnih lekova, kod primene leka Eviplera treba se rukovoditi nalazima ispitivanja rezistencije i/ili prethodnim podacima o rezistenciji (videti odeljak 4.4).

U ćelijskoj kulturi

Rezistencija na emtricitabin ili tenofovir je bila opažena *in vitro* i kod nekih pacijenata inficiranih virusom HIV-1 nastaje usled supstitucije M184V ili M184I u RT kod emtricitabina ili supstitucije K65R u RT kod tenofovira. Osim toga, supstitucija K70E u HIV-1 RT selektovana je tenofovirom i dovela je do smanjene osetljivosti niskog nivoa na abakavir, emtricitabin, tenofovir i lamivudin. Nisu nađeni drugi putevi rezistencije na emtricitabin i tenofovir. Virus rezistentni na emtricitabin sa mutacijom M184V/I bili su ukršteno rezistentni na lamivudin, ali su sačuvali osetljivost na didanozin, stavudin, tenofovir, zalcitabin i zidovudin. Mutacija K65R takođe može da bude selektovana abakavirom ili didanozinom i da rezultira smanjenom osetljivošću na ove lekove i na lamivudin, emtricitabin i tenofovir. Tenofovidizoproksil treba izbegavati kod pacijenata sa HIV-1 koji su nosioci mutacije K65R. K65R, M184V i K65R+M184V mutanti virusa HIV-1 ostaju potpuno osetljivi na rilpivirin.

U ćelijskoj kulturi bili su selektovani sojevi rezistentni na rilpivirin, počevši od divljeg tipa virusa HIV-1 različitog porekla i podtipa, kao i od virusa HIV-1 rezistentnim na NNRTI lekove. U najčešće opažene mutacije povezane sa rezistencijom spadaju L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C i M230I.

Kod pacijenata inficiranih virusom HIV-1 koji prethodno nisu bili lečeni

U analizama rezistencije koristila se šira definicija virusološkog neuspeha od one u analizi primarne efikasnosti. U analizi objedinjenih podataka o rezistenciji iz 96. nedelje kod pacijenata koji su primali

rilpivirin u kombinaciji s emtricitabinom/tenofoviridizoproksilom opažen je veći rizik od virusološkog neuspeha kod pacijenata u grupama koje su primale rilpivirin tokom prvih 48 nedelja u ovim kliničkim ispitivanjima (11,5% u grupama koje su primale rilpivirin i 4,2% u grupama koje su primale efavirenz), dok su male stope virusološkog neuspeha, koje su bile slične u obe terapijske grupe, bile opažene u analizi podataka iz razdoblja od 48. do 96. nedelje (15 pacijenata ili 2,7% u grupama koje su primale rilpivirin i 14 pacijenata ili 2,6% u grupama koje su primale efavirenz). Među njima je virusološki neuspeh bio prisutan u 5/15 (rilpivirin) i 5/14 (efavirenz) pacijenata s početnim virusnim opterećenjem od ≤ 100000 kopija/mL.

U analizi objedinjenih podataka o rezistenciji u 96. nedelji za pacijente koji su primali emtricitabin/tenofoviridizoproksil + rilpivirin hidrohlorid u kliničkim ispitivanjima III faze - C209 i C215, bilo je 78 slučajeva virusološkog neuspeha, a genotipski podaci o rezistenciji bili su dostupni za 71 od tih pacijenata. U tim analizama, mutacije povezane sa NNRTI lekovima koje su se najčešće razvile kod tih pacijenata bile su: V90I, K101E, E138K/Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y i F227C. Najčešće mutacije bile su iste u analizi iz 48. i onoj iz 96. nedelje. U tim ispitivanjima prisustvo mutacija V90I i V189I na početku ispitivanja nije uticalo na odgovor. Supstitucija E138K najčešće se javljala tokom lečenja rilpivirinom, obično u kombinaciji sa supstitucijom M184I. U grupi sa rilpivirinom, 52% pacijenata sa virusološkim neuspehom razvilo je istovremene mutacije na NNRTI i NRTI. Mutacije povezane sa rezistencijom na NRTI lekove koje su se za vreme lečenja razvile kod 3 ili više pacijenata bile su: K65R, K70E, M184V/I i K219E.

Do 96. nedelje u grupi koja je primala rilpivirin, manji je broj pacijenata s početnim virusnim opterećenjem ≤ 100000 kopija/mL razvio supstitucije povezane s rezistencijom i/ili fenotipsku rezistenciju na rilpivirin (7/288) nego pacijenata s početnim virusnim opterećenjem 100000 kopija/mL (30/262). Među onima koji su razvili rezistenciju na rilpivirin, 4/7 pacijenata s početnim virusnim opterećenjem ≤ 100000 kopija/mL i 28/30 pacijenata s početnim virusnim opterećenjem $> 100\ 000$ kopija/mL imalo je unakrsnu rezistenciju na druge NNRTI.

Kod virusno suprimiranih pacijenata inficiranih virusom HIV-1

Ispitivanje GS-US-264-0106: Od 469 pacijenata lečenih lekom Eviplera [317 pacijenata koji su prevedeni na lek Eviplera na početku ispitivanja (grupa lečena lekom Eviplera)] i 152 pacijenta koji su prevedeni u 24. nedelji (grupa sa odloženim prevođenjem), analiza na razvoj rezistencije sprovedena je na ukupno 7 pacijenata i svi su imali dostupne genotipske i fenotipske podatke. Do 24. nedelje, dva pacijenta koja su prevedena na lek Eviplera na početku ispitivanja (2 od 317 pacijenta, 0,6%) i jedan pacijent koji se zadržao na režimu PI pojačanog ritonaviro [grupa koja je ostala na režimu sa početka ispitivanja] (1 od 159 pacijenata, 0,6%) razvili su genotipsku i/ili fenotipsku rezistenciju na ispitivane lekove. Nakon 24. nedelje, virus HIV-1 kod dva dodatna pacijenta u grupi na leku Eviplera razvio je rezistenciju do 48. nedelje (ukupno 4 od 469 pacijenata, 0,9%). Kod preostala 3 pacijenta lečena lekom Eviplera rezistencija se nije pojavila.

Najčešće mutacije povezane sa rezistencijom koja se pojavila kod pacijenata lečenih lekom Eviplera bile su M184V/I i E138K u RT. Svi pacijenti ostali su osetljivi na tenofovir. Od 24 pacijenta lečenih lekom Eviplera koji su imali supstituciju K103N povezanu sa NNRTI koja je ranije postojala na početku ispitivanja kod njihovog virusa HIV-1, virusna supresija bila je održana tokom 48 nedelja kod 17 od 18 pacijenata u grupi prevedenoj na lek Eviplera i tokom 24 nedelje kod 5 od 6 pacijenata u grupi pacijenata koji su ostali na početnom režimu. Jedan pacijent sa prethodno postojećim K103N na početku ispitivanja imao je virusološki neuspeh uz dodatnu rezistenciju koja se pojavila do 48. nedelje.

Ispitivanje GS-US-264-0111: Do 48. nedelje, rezistencija na lečenje nije se razvila kod 2 pacijenta sa virusološkim neuspehom među pacijentima koji su sa efavirenza/emtricitabina/tenofoviridizoproksila bili prevedeni na lek Eviplera (0 od 49 pacijenata).

Unakrsna rezistencija

Nije dokazana značajna unakrsna rezistencija između varijanti HIV-1 rezistentnih na rilpivirin i emtricitabin ili tenofovir, ili između varijanti rezistentnih na emtricitabin ili tenofovir i rilpivirina.

U ćelijskoj kulturi

Emtricitabin

Virusi rezistentni na emtricitabin sa supstitucijom M184V/I bili su unakrsno rezistentni na lamivudin, ali su zadržali osetljivost na didanozin, stavudin, tenofovir i zidovudin.

Virusi sa supstitucijama koje izazivaju smanjenu osetljivost na stavudin i mutacijama povezanim sa analogom timidina (TAM) zidovudinom (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, K219Q/E) ili na didanozin (L74V) ostali su osetljivi na emtricitabin. HIV-1 koji sadrži supstituciju K103N ili druge supstitucije povezane sa rezistencijom na rilpivirin i druge NNRTI lekove bio je osetljiv na emtricitabin.

Rilpivirin hidrohlorid

U panelu sa 67 rekombinantnih laboratorijskih sojeva HIV-1 sa jednom mutacijom povezanom sa rezistencijom na položajima u RT povezanim sa rezistencijom na NNRTI lekove, uključujući najčešće pronađene K103N i Y181C, rilpivirin je pokazao antivirusno delovanje protiv 64 (96%) od tih sojeva. Jedine mutacije povezane sa rezistencijom koje su bile povezane sa gubitkom osetljivosti na rilpivirin bile su K101P i Y181V/I. Samo supstitucija K103N nije rezultirala smanjenom osetljivošću na rilpivirin, ali kombinacija K103N i L100I rezultirala je sedmerostruko smanjenom osetljivošću na rilpivirin. U drugom ispitivanju, supstitucija Y188L dovela je do deveterostruko smanjene osetljivosti kliničkih izolata na rilpivirin i šesterostruko smanjene osetljivosti izolata sa ciljanom (engl. *site-directed*) mutagenezom.

Tenofovirdizoproksil

Supstitucija K65R i K70E rezultira smanjenom osetljivošću na abakavir, didanozin, lamivudin, emtricitabin i tenofovir, ali zadržava se osetljivost na zidovudin.

Pacijenti sa virusom HIV-1 sa eksprimiranim tri ili više TAM-ova, među kojima i supstitucija M41L ili L210W u RT, pokazali su smanjeni odgovor na tenofovirdizoproksil.

Virusološki odgovor na tenofovirdizoproksil nije bio smanjen kod pacijenata sa virusom HIV-1 sa eksprimiranom supstitucijom M184V povezanom sa rezistencijom na abakavir/emtricitabin/lamivudin.

Virusi HIV-1 sa K103N, Y181C ili supstitucijama povezanim sa rilpivirinom sa rezistencijom na NNRTI lekove bili su osetljivi na tenofovir.

Kod pacijenata koji prethodno nisu bili lečeni

Rezultati ispitivanja rezistencije, uključujući unakrsnu rezistenciju na druge NNRTI lekove, kod pacijenata koji su primali rilpivirin hidrohlorid u kombinaciji s emtricitabinom/tenofovirdizoproksilom u ispitivanjima III faze (objedinjeni podaci iz C209 i C215) i kod kojih se javio virusološki neuspeh, prikazani su u Tabeli 3 u nastavku.

Tabela 3: Rezultati ispitivanja fenotipske rezistencije i unakrsne rezistencije u studijama C209 i C215 (objedinjeni podaci) kod pacijenata koji su primali rilpivirin hidrohlorid u kombinaciji s emtricitabinom/tenofoviridizoproksilom u 96. nedelji (na osnovu analize rezistencije)

	Kod pacijenata sa fenotipskim podacima (n = 66)	Kod pacijenta sa BL VL ¹ ≤ 100000 kopija/mL (n = 22)	Kod pacijenata sa BL VL ¹ > 100000 kopija/mL (n = 44)
Rezistencija na rilpivirin ² Unakrsna rezistencija ³ na	31/66	4/22	27/44
etravirin	28/31	3/4	25/27
efavirenz	27/31	3/4	24/27
nevirapin	13/31	1/4	12/27
Rezistencija na emtricitabin/lamivudin (M184I/V)	40/66	9/22	31/44
Rezistencija na tenofovir (K65R)	2/66	0/22	2/44

¹ BL VL (engl. *baseline viral load*) = početno virusno opterećenje

² Fenotipska rezistencija na rilpivirin (promena za više od 3,7 puta u poređenju sa kontrolom)

³ Fenotipska rezistencija (antivirogram).

Kod virusološki suprimiranih pacijenata inficiranih HIV-1 virusom

U ispitivanju GS-US-264-0106, 4 od 469 pacijenata koji su prevedeni sa režima PI pojačan ritonavir na lek Eviplera, imali su HIV-1 sa smanjenom osetljivošću na najmanje jednu komponentu leka Eviplera do 48. nedelje. *De novo* rezistencija na emtricitabin/lamivudin uočena je kod 4 slučaja, a na rilpivirin kod 2 slučaja, sa posledičnom unakrsnom rezistencijom na efavirenz (2/2), nevirapin (2/2) i etravirin (1/2).

Uticaj na elektrokardiogram

Uticaj rilpivirin hidrohlorida u preporučenoj dozi od 25 mg jednom dnevno na QTcF interval je bio procenjen u randomizovanom, kontrolisanom placebo i aktivnom kontrolom (moksifloksacin 400 mg jednom dnevno) ispitivanju ukrštenog dizajna u kome je učestvovalo 60 zdravih odraslih ispitanika, sa 13 merenja tokom 24 sata stanju dinamičke ravnoteže. Rilpivirin hidrohlorid, kad se uzima u preporučenoj dozi od 25 mg jednom dnevno, nije povezan sa klinički relevantnim efektom na QTc.

Kad su kod zdravih odraslih ispitanika ispitivane doze rilpivirin hidrohlorida od 75 mg jednom dnevno i 300 mg jednom dnevno, koje su bile veće od terapijskih doza, maksimalne srednje vremenski usklađene (95% gornja granica pouzdanosti) razlike u QTcF intervalu u odnosu na placebo, posle korekcije na osnovu početnih vrednosti, bile su 10,7 (15,3) odnosno 23,3 (28,4) ms. U stanju dinamičke ravnoteže, primena rilpivirin hidrohlorida u dozi od 75 mg jednom dnevno rezultirala je srednjom vrednosti C_{max} približno 2,6 puta većom, a primena doze od 300 mg jednom dnevno srednjom vrednosti C_{max} približno 6,7 puta većom od srednje vrednosti C_{max} u stanju dinamičke ravnoteže primećene uz preporučenu dozu rilpivirin hidrohlorida od 25 mg jednom dnevno.

Kliničko iskustvo

Pacijenti inficirani virusom HIV-1 koji prethodno nisu bili lečeni

Efikasnost leka Eviplera se zasniva na analizama podataka iz 96. nedelje dva randomizovana, dvostruko slepa, kontrolisana ispitivanja C209 i C215. Učestvovali su pacijenti inficirani virusom

HIV-1 koji prethodno nisu primali antiretrovirusnu terapiju (n = 1368), koji su u plazmi imali HIV-1 RNK \geq 5000 kopija/mL i koji su prošli *skrining* na osetljivost na N(t)RTI lekove i na odsustvo mutacija specifično povezanih sa rezistencijom na NNRTI. Ispitivanja su imala identičan dizajn, razlikovala su se samo u osnovnom terapijskom režimu. Pacijenti su bili randomizovani u odnosu 1:1 u grupu koja je uz osnovni terapijski režim primala rilpivirin hidrohlorid u dozi od 25 mg jednom dnevno (n = 686) i grupu koja je uz osnovni terapijski režim primala efavirenz u dozi od 600 mg jednom dnevno (n = 682). U ispitivanju C209 (n = 690) osnovni terapijski režim je bio emtricitabin/tenofovir-dizoproksil. U ispitivanju C215 (n = 678) osnovni terapijski režim se sastojao od dva N(t)RTI leka koje je izabrao istraživač: emtricitabin/tenofovir-dizoproksil (60%, n = 406) ili lamivudin/zidovudin (30%, n = 204) ili abakavir plus lamivudin (10%, n = 68).

U analizi objedinjenih podataka iz ispitivanja C209 i C215 za pacijente koji su primali osnovni terapijski režim koji se sastojao od emtricitabin/tenofovir-dizoproksila, demografske karakteristike i početne karakteristike su bile uravnotežene između rilpivirin i efavirenz grupe. Tabela 4 pokazuje odabrane demografske karakteristike i početne karakteristike bolesti. Mediana HIV-1 RNK u plazmi bila je 5,0 odnosno 5,0 \log_{10} kopija/mL, a mediana CD4+ je bila 247×10^6 ćelija/L odnosno 261×10^6 ćelija/L kod pacijenata randomizovanih u grupu koja je primala rilpivirin odnosno grupu koja je primala efavirenz.

Tabela 4: Demografske i početne karakteristike odraslih pacijenata inficiranih virusom HIV-1 koji prethodno nisu bili lečeni antiretrovirusnim lekovima, u ispitivanjima C209 i C215 (objedinjeni podaci za pacijente lečene rilpivirin hidrohloridom ili efavirenzom u kombinaciji sa emtricitabin/ tenofovir-dizoproksilom) u 96. nedelji

	Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovir- dizoproksil n = 550	Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovir- dizoproksil n = 546
Demografske karakteristike		
Mediana starosne dobi (raspon), godine	36,0 (18-78)	36,0 (19-69)
Pol		
Muški	78%	79%
Ženski	22%	21%
Etnička pripadnost		
Belci	64%	61%
Crnci/Afroamerikanci	25%	23%
Azijati	10%	13%
Ostali	1%	1%
Lokalni propisi ne dozvoljavaju pitanje o pripadnosti	1%	1%
Početne karakteristike bolesti		
Mediana početne vrednosti HIV-1 RNK (raspon) \log_{10} kopije/mL u plazmi	5,0 (2-7)	5,0 (3-7)
Mediana početnog broja ćelija CD4+ (raspon), $\times 10^6$ ćelija/L	247 (1-888)	261 (1-857)
Procenat pacijenata sa istovremenom infekcijom HBV/HCV	7,7%	8,1%

Analiza virusološkog odgovora (< 50 HIV-1 RNK kopija/mL) po podgrupama u 48. i 96. nedelji i virusološkog neuspeha prema početnom virusnom opterećenju (objedinjeni podaci iz kliničkih ispitivanja III faze - C209 i C215 za pacijente koji su bili na osnovnom režimu emtricitabin/tenofovir-dizoproksil) prikazana je u tabeli 5. Stopa odgovora (potvrđeno nedetektabilno

virusno opterećenje < 50 HIV-1 RNK kopija/mL) u 96. nedelji u grupama koje su primale rilpivirin bila je uporediva sa onom u grupama koje su primale efavirenz. U 96. nedelji je incidenca virusološkog neuspeha bila veća u grupama koje su primale rilpivirin nego u grupama koje su primale efavirenz; međutim, virusološki neuspeh većinom je nastao u prvih 48 nedelja lečenja. U 96. nedelji, prekidi lečenja zbog neželjenih događaja bili su češći u grupama koje su primale efavirenz nego u grupama koje su primale rilpivirin.

Tabela 5: Virusološki odgovori randomizovanog lečenja u ispitivanjima C209 i C215 (objedinjeni podaci za pacijente koji su primali rilpivirin hidrohlorid ili efavirenz u kombinaciji sa emtricitabin/ tenofoviridizoproksilom) u 48. nedelji (primarno) i 96. nedelji

	Rilpivirin + Emtricitabin/ Tenofoviridizoproksil n = 550	Efavirenz + Emtricitabin/ Tenofoviridizoproksil n = 546	Rilpivirin + Emtricitabin/ Tenofoviridizoproksil n = 550	Efavirenz + Emtricitabin/ Tenofoviridizoproksil n = 546
	48. nedelja		96. nedelja	
Ukupan odgovor (HIV-1 RNA < 50 kopija/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)
Prema početnom virusnom opterećenju (kopija/mL)				
≤ 100000	89,6% (258/288) (86,1; 93,1)	84,8% (217/256) (80,4; 89,2)	83,7% (241/288)	80,8% (206/255)
> 100000	76,7% (201/262) (71,6; 81,8)	80,3% (233/290) (75,8; 84,9)	69,5% (182/262)	74,2% (216/291)
Prema početnom broju CD4+ ćelija (x 10⁶ ćelija/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)
Bez odgovora				
Virusološki neuspeh (svi ispitanici)	9,5% (52/550)	4,2% (23/546)	11,5% (63/550) ^c	5,1% (28/546) ^d
Prema početnom virusnom opterećenju (kopija/mL)				
≤ 100000	4,2% (12/288)	2,3% (6/256)	5,9% (17/288)	2,4% (6/255)
> 100000	15,3% (40/262)	5,9% (17/290)	17,6% (46/262)	7,6% (22/291)
Smrt	0	0,2% (1/546)	0	0,7% (4/546)
Lečenje prekinuto zbog neželjenih događaja	2,2% (12/550)	7,1% (39/546)	3,6% (20/550)	8,1% (44/546)
Lečenje prekinuto iz drugih razloga, ne zbog neželjenih događaja ^e	4,9% (27/550)	6,0% (33/546)	8% (44/550)	8,8% (48/546)

n = ukupan broj pacijenata po terapijskoj grupi

a ITT TLOVR (engl. *Intention to Treat Time to loss of virologic response*) = vreme do gubitka virusološkog odgovora u grupi s namerom lečenja

b Razlika u stopi odgovora je 1% (95% interval pouzdanosti od -3% do 6%) koristeći normalnu aproksimaciju.

c Od primarne analize u 48. nedelji do 96. nedelje bilo je 17 novih slučajeva virusološkog neuspeha (6 pacijenata sa početnim virusnim opterećenjem ≤ 100000 kopija/mL i 11 pacijenata sa početnim virusnim opterećenjem od > 100000 kopija/mL). Bilo je i reklasifikacija u 48. nedelji kada se radila primarna analiza, najčešće iz grupe virusološkog neuspeha u grupu gde je lečenje prekinuto iz drugih razloga, ne zbog neželjenih događaja.

d Od primarne analize u 48. nedelji do 96. nedelje bilo je 10 novih slučajeva virusološkog neuspeha (3 pacijenta sa početnim virusnim opterećenjem ≤ 100000 kopija/mL i 7 pacijenata sa početnim virusnim opterećenjem od > 100000 kopija/mL). Bilo je i reklasifikacija u 48. nedelji kada se radila primarna analiza, najčešće iz grupe virusološkog neuspeha u grupu gde je lečenje prekinuto iz drugih razloga, ne zbog neželjenih događaja.

e npr. nedostupan za praćenje, nepridržavanje pravila, povučen pristanak.

Pokazano je da kombinacija emtricitabin/tenofovir-dizoproksil + rilpivirin hidrohlorid nije inferiorna u postizanju HIV-1 RNK < 50 kopija/mL u poređenju sa kombinacijom emtricitabin/tenofovir-dizoproksil + efavirenz.

U 96. nedelji srednje vrednosti promena u broju CD4+ ćelija od početnih vrednosti kod pacijenata koji su primali emtricitabin/tenofovir-dizoproksil kao osnovni terapijski režim, bile su +226 x 10⁶ ćelija/L u grupi lečenoj rilpivirinom, odnosno + 222 x 10⁶ ćelija/L u grupi lečenoj efavirenzom.

Nije bilo novih obrazaca unakrsne rezistencije u 96. nedelji u poređenju sa 48. nedeljom. Ishodi rezistencije za pacijente sa protokolom definisanim virusološkim neuspelom i fenotipskom rezistencijom u 96. nedelji prikazani su u tabeli 6:

Tabela 6: Rezultati ispitivanja fenotipske rezistencije iz studija C209 i C215 (objedinjeni podaci za pacijente koji su primali rilpivirin hidrohlorid ili efavirenz u kombinaciji sa emtricitabin/tenofovir-dizoproksilom) u 96. nedelji (na osnovu analize rezistencije)

	Rilpivirin + Emtricitabin/ Tenofovir- dizoproksil n = 550	Efavirenz + Emtricitabin/ Tenofovir- dizoproksil n = 546
Rezistencija na emtricitabin/lamivudin	7,3% (40/550)	0,9% (5/546)
Rezistencija na rilpivirin	5,6% (31/550)	0
Rezistencija na efavirenz	5,1% (28/550)	2,2% (12/546)

Za one pacijente kod kojih je terapija lekom Eviplera bila neuspešna i koji su razvili rezistenciju na lek Eviplera generalno se videla unakrsna rezistencija na druge odobrene NNRTI lekove (etravirin, efavirenz, nevirapin).

*Virusološki suprimirani pacijenti inficirani virusom HIV-1
Ispitivanje GS-US-264-0106*

Efikasnost i bezbednost prevođenja sa PI pojačanog ritonaviroom u kombinaciji sa dva NRTI leka na režim jednom tabletom leka Eviplera, procenjeni su u randomizovanom, otvorenom ispitivanju kod virusološki suprimiranih odraslih pacijenata inficiranih virusom HIV-1. Pacijenti su morali da budu na ili svom prvom ili na drugom antivirusnom režimu bez anamneze virusološkog neuspeha, nisu smeli da imaju sadašnju ili prethodnu rezistenciju ni na koju od tri komponente leka Eviplera i morali su da imaju stabilnu supresiju virusa (HIV-1 RNK < 50 kopija/mL) tokom najmanje 6 meseci pre odabira. Pacijenti su bili randomizovani u odnosu 2:1 za prevođenje ili na lek Eviplera na početku (grupa na leku Eviplera, n = 317) ili ostanak na svom početnom antiretrovirusnom režimu tokom 24 nedelje (grupa ostala na početnom režimu lečenja, n=159) pre prevođenja na lek Eviplera tokom dodatne 24 nedelje (grupa sa kasnim prebacivanjem, n = 152). Srednja starosna dob pacijenata bila je 42 godine (raspon 19-73), 88% bili su muškarci, 77% belci, 17% crnci, a 17% bili su hispano/latinoameričkog porekla. Srednja vrednost početnog broja CD4 ćelija iznosila je 584 x 10⁶ ćelija/L (raspon 42-1484). Randomizacija je bila stratifikovana prema primeni tenofovir-dizoproksila i/ili lopinavira/ritonavira u početnom lečenju.

Rezultati lečenja tokom 24 nedelje predstavljeni su u tabeli 7.

Tabela 7: Rezultati randomizovanog lečenja u ispitivanju GS-US-264-0106 u 24. nedelji^a

	Grupa na leku Eviplera n = 317	Grupa ostala na početnom režimu lečenja n = 159
Virusološki uspeh posle 24 nedelje lečenja^b HIV-1 RNA < 50 kopija/mL	94% (297/317)	90% (143/159)
Virusološki neuspeh^c	1% (3/317)	5% (8/159)
Ne postoje virusološki podaci u okviru 24 nedelje		
Prekid primene ispitivanog leka usled neželjenih događaja ili smrti ^d	2% (6/317)	0%
Prekid primene ispitivanog leka zbog drugih razloga, a poslednje dostupne vrednosti HIV-1 RNA < 50 kopija/mL ^e	3% (11/317)	3% (5/159)
Podaci o ispitivanom leku koji nedostaju u okviru ispitivanja	0%	2% (3/159)
Mediana povećanja broja CD4+ ćelija u odnosu na početak (x 10 ⁶ ćelija/L)	+10	+22

a Okvir 24 nedelje je između 127. i 210. dana (uključujući ove dane).

b Analiza snimka.

c Obuhvata pacijente koji su imali HIV-1 RNA \geq 50 kopija/mL u okviru 24 nedelje, pacijenti koji su rano prekinuli lečenje usled nedostatka ili gubitka efikasnosti, pacijenti koji su prekinuli lečenje iz nekih drugih razloga koji nisu neželjeni događaj ili smrt, a u vreme prestanka lečenja imali su količinu virusa \geq 50 kopija/mL.

d Obuhvata pacijente koji su prekinuli lečenje usled neželjenog događaja ili smrti u bilo kom trenutku od 1. dana do 24. nedelje što je rezultiralo nedostatkom virusoloških podataka o lečenju tokom navedenog vremenskog okvira.

e Obuhvata pacijente koji su prekinuli lečenje iz nekih drugih razloga koji nisu neželjeni događaj, smrt ili nedostatak ili gubitak efikasnosti, npr. povučen pristanak, gubitak mogućnosti praćenja itd.

Prevođenje na lek Eviplera nije bilo inferiorno u održavanju vrednosti HIV-1 RNA < 50 kopija/mL u poređenju sa pacijentima koji su ostali na PI pojačanom ritonavirovom u kombinaciji sa dva NRTI leka [razlika u lečenju (95% CI): + 3,8% (od -1,6% do 9,1%)].

Među pacijentima u grupi koja je ostala na početnom režimu lečenja tokom 24 nedelje i potom prevedena na lek Eviplera, 92% (140/152) pacijenata imalo je HIV-1 RNK < 50 kopija/mL nakon 24 nedelje lečenja lekom Eviplera, što je u skladu sa rezultatima u 24. nedelji za pacijente prevedene na lek Eviplera na početku.

U 48. nedelji, 89% (283/317) pacijenata randomizovano za prevođenje na lek Eviplera na početku (Eviplera) imalo je HIV-1 RNK < 50 kopija/mL, 3% (8/317) smatralo se virusološkim neuspehom (HIV RNK \geq 50 kopija/mL), dok 8% (26/317) nije imalo dostupne podatke u okviru 48 nedelja. Od 26 pacijenata bez dostupnih podataka u okviru 48 nedelja, 7 pacijenata prekinulo je lečenje zbog neželjenog događaja ili smrti, 16 pacijenata prekinulo je lečenje zbog drugih razloga, a za 3 pacijenta nije bilo podataka, ali nastavili su sa uzimanjem ispitivanog leka. Medijana promene broja CD4+ ćelija u 48. nedelji iznosila je +17 x 10⁶ ćelija/L u analizi grupe na lečenju.

U grupi na leku Eviplera bilo je 7/317 pacijenata (2%), a u grupi sa odloženim prevođenjem 6/152 (4%) pacijenata koji su trajno prekinuli uzimanje ispitivanog leka zbog neželjenog događaja koji se pojavio uz lečenje. Nijedan pacijent u grupi koja je ostala na početnom režimu lečenja nije prekinuo učestvovanje u ispitivanju zbog neželjenih događaja koji su se pojavili uz lečenje.

Ispitivanje GS-US-264-0111:

Efikasnost, bezbednost i farmakokinetika prevođenja sa efavirenza/emtricitabina/tenofoviridizoproksila u istoj tableti na lek Eviplera (režim lečenja jednom tabletom) procenjeni su u otvorenom ispitivanju kod virusološki suprimiranih odraslih pacijenata inficiranih virusom HIV-1. Pacijenti su morali prethodno da primaju samo efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoproksil kao prvi režim antivirusnog lečenja tokom barem tri meseca, a želeli su da promene režime zbog nepodnošenja efavirenza. Trebalo je da pacijenti imaju stabilnu supresiju najmanje 8 nedelja pre ulaska u ispitivanje, nisu smeli da imaju, ni tada ni pre, rezistenciju na neku od tri komponente leka Eviplera, te su morali da imaju količinu 32 HIV-1 RNK < 50 kopija/mL prilikom odabira. Pacijenti su bili prevedni sa efavirenza/emtricitabina/tenofoviridizoproksila na lek Eviplera bez perioda eliminacije iz organizma (*engl. washout period*) prethodno uzimanih lekova. Od 49 pacijenata koji su primili barem jednu dozu leka Eviplera, 100% pacijenata ostalo je suprimirano (HIV-1 RNK < 50 kopija/mL) u 12. i 24. nedelji. U 48. nedelji, 94% (46/49) pacijenata ostalo je suprimirano, a 4% (2/49) smatrano je virusološkim neuspehom (HIV-1 RNK ≥ 50 kopija/mL). Za jednog pacijenta (2%) nije bilo dostupnih podataka u okviru 48 nedelja; prekinuto je davanje ispitivanog leka zbog kršenja protokola (tj. razlog prekida nije bio neželjeni događaj ili smrt), a poslednji dostupni uzorak je sadržavao HIV-1 RNK < 50 kopija/mL.

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove izuzela je obavezu podnošenja rezultata ispitivanja leka Eviplera u svim podgrupama pedijatrijske populacije u lečenju virusa HIV-1 (videti odeljak 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primeni).

Trudnoća

Rilpivirin (uziman kao lek Eviplera kod 16 od 19 pacijentkinja i kao drugi osnovni režim kod 3 od 19 pacijentkinja) procenjivan je u ispitivanju TMC114HIV3015 kod trudnica tokom 2. i 3. trimestra i nakon porođaja. Farmakokinetički podaci pokazuju da je ukupna izloženost (PIK) rilpivirinu, kao delu antiretrovirusnog režima, bila približno 30% manja tokom trudnoće nego u periodu nakon porođaja (6-12 nedelja). Virusološki odgovor je uglavnom bio očuvan tokom trajanja ispitivanja: od 12 pacijentkinja koje su završile ispitivanje, 10 pacijentkinja je bilo suprimirano na kraju ispitivanja; kod druge dve pacijentkinje je primećeno povećanje virusnog opterećenja samo nakon porođaja, kod najmanje jedne pacijentkinje zbog sumnje na neodgovarajuće pridržavanje terapije. Nije došlo do prenosa sa majke na dete ni kod jednog od 10 novorođenčadi rođenih od majki koje su završile ispitivanje i za koje je HIV status bio dostupan. Rilpivirin se dobro podnosio tokom trudnoće i u periodu nakon porođaja. Nije bilo novih bezbednosnih podataka u poređenju s poznatim bezbednosnim profilom rilpivirina kod odraslih inficiranih HIV-1 virusom (videti odeljke 4.2, 4.4 i 5.2).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Bioekvivalencija jedne Eviplera film tablete sa jednom emtricitabin 200 mg tvrdom kapsulom, jednom tenofoviridizoproksil 245 mg film tabletom i jednom rilpivirin (u obliku hidrohlorida) 25 mg film tabletom, utvrđena je posle pojedinačne doze date zdravim ispitanicima nakon obroka. Posle peroralne primene leka Eviplera sa hranom, emtricitabin se brzo i u velikom obimu resorbuje i postiže maksimalnu koncentraciju u plazmi u roku od 2,5 sata posle uzimanja doze. Maksimalne koncentracije tenofovira u plazmi su zabeležene u roku od 2 sata, a maksimalne koncentracije

rilpivarina u plazmi generalno se postižu u roku od 4 do 5 sati. Posle peroralne primene kod pacijenata sa HIV infekcijom, tenofovidizoproksil se brzo resorbuje i konvertuje u tenofovir. Procenjeno je da je apsolutna bioraspoloživost emtricitabina iz 200 mg tvrde kapsule bila 93%. Bioraspoloživost tenofovira iz tableta tenofovidizoproksila, kad se uzme natašte, bila je približno 25%. Apsolutna bioraspoloživost rilpivirina nije poznata. Primena leka Eviplera kod zdravih odraslih ispitanika, bilo sa laganim obrokom (390 kcal) ili standardnim obrokom (540 kcal) rezultirala je u povećanoj izloženosti rilpivirinu i tenofoviru u odnosu na izloženost nakon primene natašte. C_{max} i PIK tenofovira povećali su se za 12% i 28% (lagani obrok), odnosno za 32% i 38% (standardni obrok). Hrana nije uticala na izloženost emtricitabinu. Da bi se osigurala optimalna resorpcija, lek Eviplera se mora uzimati uz obrok (videti odeljak 4.2).

Distribucija

Posle intravenske primene, volumen distribucije pojedinačnih komponenti emtricitabina i tenofovira iznosio je približno 1400 mL/kg za emtricitabin i 800 mL/kg za tenofovir. Posle peroralne primene pojedinačnih komponenti emtricitabina i tenofovidizoproksila, emtricitabin i tenofovir su bili široko distribuirani po celom organizmu. *In vitro* vezivanje emtricitabina za proteine plazme bilo je < 4% i nije zavisilo od koncentracija u rasponu od 0,02 do 200 mikrograma/mL. *In vitro* vezivanje rilpivirina za proteine plazme, bilo je približno 99,7%, prvenstveno za albumin. *In vitro* vezivanje tenofovira za proteine plazme ili seruma bilo je manje od 0,7% odnosno 7,2% u rasponu koncentracija od 0,01 do 25 mikrograma/mL.

Biotransformacija

Emtricitabin se ograničeno metaboliše. Biotransformacija emtricitabina obuhvata oksidaciju tiolnog dela čime nastaju 3'-sulfoksid diastereomeri (približno 9% doze) i konjugaciju sa glukuronskom kiselinom čime nastaje 2'-O-glukuronid (približno 4% doze). *In vitro* eksperimenti pokazuju da rilpivirin hidrohlorid prolazi prvenstveno kroz oksidativni metabolizam posredstvom sistema CYP3A. *In vitro* ispitivanja su pokazala da ni tenofovidizoproksil ni tenofovir nisu supstrati za CYP450 enzime. Ni emtricitabin ni tenofovir nisu *in vitro* inhibirali metabolizam lekova koji je posredovan bilo kojim od glavnih izoformi ljudskog CYP450 koji učestvuju u biotransformaciji lekova. Takođe, emtricitabin nije inhibirao uridin-5'-difosfoglukuronil transferazu, enzim odgovoran za glukuronidaciju.

Eliminacija

Emtricitabin se primarno izlučuje preko bubrega, pri čemu se kompletna doza eliminiše preko urina (oko 86%) i stolice (oko 14%). Trinaest procenata doze emtricitabina se javlja u urinu u obliku tri metabolita. Sistemski klirens emtricitabina u proseku je iznosio 307 mL/min. Posle peroralne primene, poluvreme eliminacije emtricitabina je oko 10 sati.

Poluvreme eliminacije rilpivirina iznosi oko 45 sati. Posle pojedinačne peroralne doze [¹⁴C]-rilpivirina, moglo je da se otkrije u proseku 85% radioaktivnosti u stolici i 6,1% u urinu. U stolici je neizmenjeni rilpivirin predstavljao u proseku 25% primenjene doze. U urinu su otkrivene samo količine neizmenjenog rilpivirina u tragovima (< 1% doze).

Tenofovir se primarno izlučuje preko bubrega, kako filtracijom, tako i aktivnim transportnim sistemom tubula (humani transporter organskih anjona 1 [engl. human organic anion transporter 1, hOAT1]), uz približno 70-80% doze izlučene u neizmenjenom obliku u urinu nakon intravenske primene. Prividni klirens tenofovira u proseku je iznosio približno 307 mL/min. Procenjeno je da bubrežni klirens iznosi približno 210 mL/min, što je više od brzine glomerularne filtracije. To pokazuje da je aktivna tubularna sekrecija važan put eliminacije tenofovira. Nakon peroralne primene, poluvreme eliminacije tenofovira je približno 12 do 18 sati.

Farmakokinetika kod posebnih populacija

Starije osobe

Populaciona farmakokinetička analiza kod pacijenata inficiranih HIV-om pokazala je da se farmakokinetika rilpivirina ne razlikuje unutar procenjenog starosnog raspona (18 do 78 godina), s time da su samo 2 pacijenta bila starosne dobi od 65 ili više godina.

Pol

Farmakokinetika emtricitabina i tenofovira slične su u pacijenata muškog i ženskog spola. Nisu opažene klinički važne razlike u farmakokinetici rilpivirina između muškaraca i žena.

Etnička pripadnost

Nisu utvrđene klinički važne farmakokinetičke razlike u vezi sa etničkom pripadnošću.

Pedijatrijska populacija

Generalno je farmakokinetika emtricitabina kod odojčadi, dece i adolescenata (uzrasta od 4 meseca do 18 godina) slična onoj kod odraslih osoba. Farmakokinetika rilpivirina i tenofoviridizoproksila kod dece i adolescenata još uvek se ispituje. Ne mogu se dati preporuke za doziranje kod pedijatrijskih pacijenata jer nema dovoljno podataka (videti odeljak 4.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Ograničeni podaci iz kliničkih ispitivanja podržavaju doziranje leka Eviplera jednom dnevno kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije bubrega (CrCl 50-80 mL/min). Međutim, podaci o dugoročnoj bezbednosti komponenti leka Eviplera, emtricitabina i tenofoviridizoproksila, nisu procenjeni kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije bubrega. Stoga kod pacijenata s blagim oštećenjem funkcije bubrega lek Eviplera treba primenjivati samo ako se smatra da je moguća korist lečenja veća od mogućih rizika (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Lek Eviplera se ne preporučuje za pacijente s umerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (CrCl < 50 mL/min). Pacijentima s umerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega potrebno je prilagođavanje intervala doziranja emtricitabina i tenofoviridizoproksila koje se ne može postići kombinovanom tabletom (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Farmakokinetički parametri određeni su uglavnom nakon primene pojedinačnih doza od 200 mg emtricitabina ili 245 mg tenofoviridizoproksila kod pacijenata koji nisu bili inficirani virusom HIV-a, a imali su različiti stupanj oštećenja funkcije bubrega. Stupanj oštećenja funkcije bubrega definisao se prema početnom CrCl (funkcija bubrega je normalna kada je CrCl > 80 mL/min; blago oštećena kada je CrCl = 50-79 mL/min; umereno oštećena kada je CrCl = 30-49 mL/min i teško oštećena kada je CrCl = 10-29 mL/min).

Srednja vrednost (% koeficijenta varijacije, CV) izloženosti emtricitabinu je porasla sa 12 (25%) mikrogram•h/mL kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega na 20 (6%) mikrogram•h/mL kod pacijenata sa blagim, 25 (23%) mikrogram•h/mL kod pacijenata sa umerenim i 34 (6%) mikrogram•h/mL kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega.

Srednja vrednost (%CV) izloženosti tenofovirusu je porasla sa 2185 (12%) nanogram•h/mL kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega na 3064 (30%) nanogram•h/mL kod pacijenata sa blagim, 6009 (42%) nanogram•h/mL kod pacijenata sa umerenim i 15985 (45%) nanogram•h/mL kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega.

Kod pacijenata u terminalnom stadijumu bolesti bubrega kojima je bila potrebna hemodijaliza, izloženost lekovima između dijaliza znatno je porasla i to na 53 mikrogram•h/mL (19%) za emtricitabin tokom 72 sata i na 42857 nanogram•h/mL (29%) za tenofovir tokom 48 sati.

Sprovedeno je malo kliničko ispitivanje da bi se procenili bezbednost, antivirusna aktivnost i farmakokinetika tenofoviridizoproksila u kombinaciji sa emtricitabinom kod pacijenata inficiranih HIV-om sa oštećenjem funkcije bubrega. Podgrupa pacijenata sa početnim CrCl između 50 i 60 mL/min, koji su primali dozu jednom dnevno, imala je 2 do 4 puta povećanu izloženost tenofovirusu i pogoršanje funkcije bubrega.

Farmakokinetika rilpivirina nije ispitana kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom. Bubrežna eliminacija rilpivirina je zanemarljiva. Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega ili u terminalnom stadijumu bolesti bubrega, koncentracije u plazmi mogu biti povećane zbog promena u resorpciji, distribuciji i/ili metabolizmu leka koje nastaju skao posledica poremećaja funkcije bubrega. Budući da je rilpivirin u visokom procentu vezan za proteine plazme, verovatno se neće moći u značajnoj meri ukloniti hemodijalizom ili peritonealnom dijalizom (videti odeljak 4.9).

Oštećenje funkcije jetre

Ne predlaže se prilagođavanje doze leka Eviplera, ali se savetuje oprez kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije jetre. Lek Eviplera nije ispitan kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (CPT klasa C). Stoga se lek Eviplera ne preporučuje kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Farmakokinetika emtricitabina nije bila ispitivana kod pacijenata sa različitim stepenima insuficijencije jetre.

Rilpivirin hidrohlorid prvenstveno se metaboliše u jetri i eliminiše putem jetre. U ispitivanju u kojem se poredilo 8 pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre (CPT klasa A) sa 8 odgovarajućih kontrolnih pacijenata i 8 pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije jetre (CPT klasa B) sa 8 odgovarajućih kontrolnih pacijenata, izloženost nakon višestrukih doza rilpivirina bila je 47% veća kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre i 5% veća kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije jetre. Rilpivirin nije ispitan kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (CPT klasa C) (videti odeljak 4.2). Međutim, ne može se isključiti da je izloženost farmakološki aktivnom, nevezanom rilpivirinu značajno povećana kod umerenog oštećenja funkcije jetre.

Pojedinačna doza tenofoviridizoproksila od 245 mg data je ispitanicima bez infekcije HIV-om, koji su imali različiti stepen oštećenja funkcije jetre definisan prema klasifikaciji CPT. Farmakokinetika tenofovira nije se bitno izmijenila kod ispitanika sa oštećenjem funkcije jetre, što navodi na zaključak da kod tih ispitanika nije potrebno prilagođavati dozu. Kod ispitanika sa očuvanom funkcijom jetre srednje vrednosti (%CV) C_{max} i $PIK_{0-\infty}$ tenofovira bile su 223 (34,8%) nanogram/mL, odnosno 2,050 (50,8%) nanogram•h/mL, u poređenju sa 289 (46,0%) nanogram/mL i 2,310 (43,5%) nanogram•h/mL kod ispitanika sa umerenim oštećenjem funkcije jetre, odnosno 305 (24,8%) nanogram/mL i 2,740 (44,0%) nanogram•h/mL kod ispitanika sa teškim oštećenjem funkcije jetre.

Istovremena infekcija virusom hepatitisa B i/ili hepatitisa C

Generalno je farmakokinetika emtricitabina kod pacijenata inficiranih HBV-om bila slična onoj kod zdravih ispitanika i pacijenata inficiranih HIV-om.

Populaciona farmakokinetička analiza pokazala je da istovremena infekcija virusom hepatitisa B i/ili C nema klinički značajan efekat na izloženost rilpivirinu.

Prevođenje sa režima na bazi efavirenza

Podaci o efikasnosti iz ispitivanja GS-US-264-0111 (videti odeljak 5.1) pokazuju da kratko razdoblje manje izloženosti rilpivirinu ne utiče na antivirusnu efikasnost leka Eviplera. Zbog pada koncentracije efavirenza u plazmi, induktivni efekat se smanjio, a koncentracije rilpivirina su počele da se normalizuju. Tokom razdoblja u kojem su se koncentracije efavirenza u plazmi smanjivale, a koncentracije rilpivirina u plazmi se povećavale nakon prevođenja, ni kod jednog pacijenta nisu

istovremeno koncentracije efavirena ili rilpivirina bile ispod njihove odgovarajuće IC₉₀. Nije potrebno prilagođavanje doze nakon prevođenja sa režima koji sadrži efavirenz.

Trudnoća i period nakon porođaja

Nakon uzimanja rilpivirina u dozi od 25 mg jednom dnevno kao dela antiretrovirusnog režima, ukupna izloženost rilpivirinu bila je manja tokom trudnoće (slična u 2. i 3. trimestru) nego tokom perioda nakon porođaja. Smanjenje izloženosti nevezanoj slobodnoj frakciji rilpivirina (tj. aktivnoj) tokom trudnoće u poređenju s periodom nakon porođaja, bilo je manje izraženo nego kod ukupne izloženosti rilpivirinu.

Kod žena koje su primale rilpivirin u dozi od 25 mg jednom dnevno tokom 2. trimestra trudnoće, srednje intraindividualne vrednosti C_{max}, PIK_{24sata} i C_{min} za ukupni rilpivirin bile su, redom, 21%, 29% i 35% manje u poređenju s periodom nakon porođaja; tokom 3. trimestra trudnoće, vrednosti C_{max}, PIK_{24sata} i C_{min} bile su, redom, 20%, 31% i 42% manje u poređenju s periodom nakon porođaja.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci o emtricitabinu ne ukazuju na poseban rizik za ljude na osnovu konvencionalnih ispitivanja farmakološke bezbednosti, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenosti, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

Pretklinički podaci o rilpivirin hidrohloridu ne ukazuju na poseban rizik za ljude na osnovu konvencionalnih ispitivanja farmakološke bezbednosti, farmakokinetike leka, genotoksičnosti, kancerogenosti, reproduktivne i razvojne toksičnosti. Hepatička toksičnost povezana sa indukcijom enzima jetre bila je zapažena kod glodara. Kod pasa su zabeleženi efekti slični holestazi.

Ispitivanja kancerogenosti rilpivirina kod miševa i pacova pokazala su tumorogeni potencijal specifičan za te vrste, ali to se ne smatra relevantnim za ljude.

Ispitivanja na životinjama pokazala su ograničenu prolaznost rilpivirina kroz placentu. Nije poznato prelazi li rilpivirin kroz placentu kod trudnica. Nije dokazana teratogenost sa rilpivirinom kod pacova i kunića.

Pretklinički podaci o tenofovirdizoproksilu ne ukazuju na poseban rizik za ljude na osnovu konvencionalnih ispitivanja farmakološke bezbednosti, genotoksičnosti, kancerogenosti, reproduktivne i razvojne toksičnosti. Nalazi ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza kod pacova, pasa i majmuna pri nivoima izloženosti većim ili jednakim nivoima kliničke izloženosti i sa mogućom relevantnošću za kliničku primenu, uključivali su promene na bubrezima i kostima i smanjenje koncentracije fosfata u serumu. Toksičnost za kosti dijagnostikovana je kao osteomalacija (majmuni) i smanjena mineralna gustina kostiju (pacovi i psi).

Ispitivanja genotoksičnosti i toksičnosti ponovljenih doza, koja su trajala mesec dana ili kraće sa kombinacijom emtricitabina i tenofovirdizoproksila nisu pokazala pogoršanje toksikoloških efekata u poređenju sa ispitivanjima izvedenim sa odvojenim komponentama.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:

Kroskarmeloza-natrijum

Laktoza, monohidrat

Magnezijum-stearat

Celuloza, mikrokristalna
Polisorbat 20
Povidon
Skrob, preželatinizovan

Film (obloga) tablete:
Opadry II Purple 33G100000, sastava:

Hipromeloza
Indigo karmin aluminium lake
Laktoza, monohidrat
Polietilenglikol
Gvožđe (III)-oksid, crveni
Sunset yellow aluminium lake (E110)
Titan-dioksid
Triacetin

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine

6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage. Čuvati bocu dobro zatvorenu.

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Unutrašnje pakovanje je boca od polietilena visoke gustine (HDPE) sa polipropilenskim sigurnosnim zatvaračem za decu, koja sadži 30 film tableta i silika gel kao sredstvo za sušenje (desikant).

Spoljašnje pakovanje je kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna boca sa 30 film tableta i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

MEDICOPHARMACIA DOO BEOGRAD
Partizanske Avijacije 4
Beograd-Novi Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

515-01-04585-19-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE/OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 19.02.2015.

Datum poslednje obnove dozvole: 10.11.2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Novembar, 2020.