ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Eviplera 200 mg/25 mg/245 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 200 mg di emtricitabina, 25 mg di rilpivirina (come cloridrato) e 245 mg di tenofovir disoproxil (come fumarato).

Eccipienti con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 277 mg di lattosio monoidrato e 4 microgrammi di lacca alluminio giallo arancio (E110).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa rosa-violacea, a forma di capsula, rivestita con film, di dimensioni di 19 mm x 8,5 mm, impressa da un lato con "GSI" e liscia dall'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Eviplera è indicato nel trattamento di adulti con infezione da virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1 (HIV-1) senza mutazioni note associate a resistenza alla classe degli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI), a tenofovir o a emtricitrabina e con carica virale ≤ 100.000 copie/mL di HIV-1 RNA (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1).

A guidare l'uso di Eviplera devono essere l'analisi genotipica delle resistenze e/o i dati anamnestici di resistenza (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia deve essere avviata da un medico con esperienza nel campo dell'infezione da HIV.

Posologia

Adulti
La dose raccomandata di Eviplera è di una compressa, assunta per via orale, una volta al giorno. Eviplera **deve essere assunto con del cibo** (vedere paragrafo 5.2).

Nel caso in cui fosse indicata l'interruzione della terapia con uno dei componenti di Eviplera, o fosse necessario modificarne la dose, sono disponibili formulazioni separate di emtricitabina, rilpivirina cloridrato e tenofovir disoproxil fumarato. Si rimanda al riassunto delle caratteristiche del prodotto di questi medicinali.

Se un paziente dimentica una dose di Eviplera entro 12 ore dall'ora abituale di assunzione, deve assumere Eviplera al più presto, con del cibo, e proseguire con lo schema posologico abituale. Se un paziente dimentica una dose di Eviplera per oltre 12 ore non deve assumere la dose dimenticata e proseguire semplicemente con lo schema posologico abituale.

Se un paziente vomita entro 4 ore dall'assunzione di Eviplera, deve assumere un'altra compressa di Eviplera con del cibo. Se un paziente vomita oltre 4 ore dopo l'assunzione di Eviplera, non è necessario che assuma un'ulteriore dose di Eviplera fino alla successiva dose normalmente programmata.

Aggiustamento della dose
Se Eviplera viene somministrato insieme a rifabutina, si raccomanda di assumere una compressa aggiuntiva da 25 mg di rilpivirina al giorno in contemporanea a Eviplera, per tutta la durata della co-somministrazione di rifabutina (vedere paragrafo 4.5).

Popolazioni speciali

Anziani
Eviplera non è stato studiato in pazienti di età superiore ai 65 anni. Eviplera deve essere somministrato con cautela ai pazienti anziani (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione renale
Il trattamento con Eviplera ha indotto precocemente un lieve aumento dei livelli sierici medi di creatinina, mantenutosi stabile nel tempo e considerato clinicamente non rilevante (vedere paragrafo 4.8).

Dati limitati ottenuti in studi clinici supportano la somministrazione una volta al giorno di Eviplera in pazienti con compromissione renale lieve (clearance della creatinina 50-80 mL/min). Non sono tuttavia stati valutati i dati di sicurezza a lungo termine per i componenti emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato di Eviplera nei pazienti con compromissione renale lieve. Pertanto, nei pazienti con compromissione renale lieve Eviplera deve essere utilizzato solo se i benefici potenziali del trattamento sono superiori ai rischi potenziali (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Eviplera non è raccomandato per i pazienti con compromissione renale moderata o severa (clearance della creatinina < 50 mL/min). Pazienti con compromissione renale moderata o severa necessitano di una modifica dell'intervallo tra le somministrazioni di emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato, che non si può ottenere con la compressa di associazione (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione epatica
Sono disponibili informazioni limitate sull'uso di Eviplera nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata (Child-Pugh-Turcotte (CPT) di grado A o B). Non è necessario alcun aggiustamento della dose di Eviplera nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata. Eviplera deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con compromissione epatica moderata.Eviplera non è stato studiato nei pazienti con compromissione epatica severa (CPT di grado C). Eviplera, quindi, non è raccomandato nei pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Se la terapia con Eviplera viene interrotta in pazienti co-infetti con virus HIV e virus dell'epatite B (HBV), questi pazienti devono essere tenuti sotto stretto controllo per rilevare esacerbazioni dell'epatite (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di Eviplera nei bambini al di sotto di 18 anni di età non sono state stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nel paragrafo 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Modo di somministrazione

Eviplera deve essere assunto per via orale una volta al giorno, con del cibo (vedere paragrafo 5.2). Si raccomanda di inghiottire Eviplera intero con un po' d'acqua. La compressa rivestita con film non deve essere masticata, frantumata o divisa, in quanto ciò potrebbe influenzare l'assorbimento di Eviplera.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Eviplera non deve essere somministrato insieme ai seguenti medicinali, in quanto potrebbero verificarsi riduzioni significative delle concentrazioni plasmatiche di rilpivirina (dovute all'induzione degli enzimi CYP3A o all'aumento del pH gastrico), che potrebbero indurre una perdita dell'effetto terapeutico di Eviplera:

- gli anticonvulsivanti carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoina;
- gli antimicobatterici rifampicina, rifapentina;
- inibitori della pompa protonica, quali omeprazolo, esomeprazolo, lansoprazolo, pantoprazolo, rabeprazolo;
- il glucocorticoide sistemico desametasone, tranne come trattamento a dose singola;
- Erba di San Giovanni/iperico (*Hypericum perforatum*).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Sebbene una efficace soppressione virale con la terapia antiretrovirale ha dimostrato di ridurre notevolmente il rischio di trasmissione sessuale, un rischio residuo non può essere escluso. Si devono prendere precauzioni per prevenire la trasmissione in accordo con le linee guida nazionali.

Fallimento virologico e sviluppo di resistenze

Eviplera non è stato studiato in pazienti con precedente fallimento virologico a una qualsiasi altra terapia antiretrovirale. Non vi sono dati sufficienti a giustificarne l'uso in pazienti in cui sia fallito un precedente trattamento con NNRTI. A guidare l'uso di Eviplera devono essere l'analisi delle resistenze e/o i dati anamnestici di resistenza (vedere paragrafo 5.1).

In un'analisi raggruppata dell'efficacia dei due studi clinici di fase III (C209 [ECHO] e C215 [THRIVE]) a 96 settimane, i pazienti trattati con emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato + rilpivirina con una carica virale al basale > 100.000 copie/mL di HIV-1 RNA hanno presentato un maggior rischio di fallimento virologico (17,6% con rilpivirina rispetto a 7,6% con efavirenz) rispetto ai pazienti con una carica virale al basale ≤ 100.000 copie/mL di HIV–1 RNA (5,9% con rilpivirina rispetto a 2,4% con efavirenz). Il tasso di fallimento virologico nei pazienti trattati con emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato + rilpivirina alla settimana 48 e alla settimana 96 è stato, rispettivamente, del 9,5% e dell'11,5%, mentre quello del braccio trattato con emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato + efavirenz è stato rispettivamente del 4,2% e del 5,1%. La differenza tra rilpivirina ed efavirenz nell'incidenza di nuovi fallimenti virologici evidenziata nelle analisi dalla settimana 48 alla settimana 96 non è stata statisticamente significativa. I pazienti con una carica virale al basale > 100.000 copie/mL di HIV-1 RNA che hanno manifestato un fallimento virologico hanno presentato un tasso superiore di resistenza emergente al trattamento alla classe degli NNRTI. Ha sviluppato resistenza associata a lamivudina/emtricitabina un numero maggiore di pazienti che hanno presentato fallimento virologico con rilpivirina rispetto a quelli che l'hanno presentato con efavirenz (vedere paragrafo 5.1).

Effetti cardiovascolari

A dosi sovraterapeutiche (75 mg e 300 mg una volta al giorno), rilpivirina è stata associata a un allungamento dell'intervallo QTc dell'elettrocardiogramma (ECG) (vedere paragrafi 4.5, 4.8 e 5.2). Rilpivirina alla dose raccomandata di 25 mg una volta al giorno non è associata a un effetto clinicamente rilevante sul QTc. Eviplera deve essere usato con cautela quando somministrato con medicinali con un rischio noto di Torsione di Punta.

Co-somministrazione con altri medicinali

Eviplera non deve essere somministrato in concomitanza con altri medicinali contenenti emtricitabina, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir alafenamide, o altri analoghi della citidina, come lamivudina (vedere paragrafo 4.5). Eviplera non deve essere somministrato in concomitanza con rilpivirina cloridrato a meno che non sia necessario per l'aggiustamento della dose nella somministrazione con rifabutina (vedere paragrafi 4.2 e 4.5). Eviplera non deve essere somministrato in concomitanza con adefovir dipivoxil (vedere paragrafo 4.5).

La co-somministrazione di Eviplera e didanosina non è raccomandata, in quanto l'esposizione alla didanosina aumenta in modo significativo in seguito a co-somministrazione con tenofovir disoproxil fumarato, incrementando il rischio di reazioni avverse correlate alla didanosina (vedere paragrafo 4.5). Raramente sono state riportate pancreatite e acidosi lattica, talvolta fatali.

Compromissione renale

Eviplera non è raccomandato nei pazienti con compromissione renale moderata o severa (clearance della creatinina < 50 mL/min). I pazienti con compromissione renale moderata o severa necessitano di una modifica dell'intervallo tra le somministrazioni di emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato, che non può essere ottenuta con la compressa di associazione (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). L'uso di Eviplera deve essere evitato in caso di uso concomitante o recente di medicinali nefrotossici (vedere paragrafo 4.5). Nel caso in cui l'uso concomitante di Eviplera ed agenti nefrotossici non possa essere evitato, si deve controllare settimanalmente la funzione renale (vedere paragrafo 4.5).

Dopo l'inizio della somministrazione di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) multipli o a dosi elevate, sono stati segnalati casi di insufficienza renale acuta in pazienti trattati con tenofovir disoproxil fumarato che presentavano fattori di rischio di disfunzioni renale. Se Eviplera viene somministrato congiuntamente a un FANS, si deve controllare in modo adeguato la funzione renale.

Con l'impiego di tenofovir disoproxil fumarato nella pratica clinica sono stati riportati casi di insufficienza renale, compromissione renale, creatinina elevata, ipofosfatemia e tubulopatia prossimale (incluso sindrome di Fanconi) (vedere paragrafo 4.8).

Si raccomanda la misurazione della clearance della creatinina in tutti i pazienti prima di iniziare la terapia con Eviplera e la funzione renale (clearance della creatinina e fosfato sierico) deve essere monitorata dopo due-quattro settimane di trattamento, dopo tre mesi di trattamento e in seguito ogni tre-sei mesi nei pazienti senza fattori di rischio renali. Nei pazienti a rischio di compromissione renale è necessario un controllo più frequente della funzione renale.

Se il fosfato sierico è < 1,5 mg/dL (0,48 mmol/L) o la clearance della creatinina risulta inferiore a 50 mL/min in ciascun paziente che assume Eviplera, la funzione renale deve essere valutata nuovamente entro una settimana, includendo la misurazione delle concentrazioni di glucosio e potassio ematico e di glucosio nelle urine (vedere paragrafo 4.8, tubulopatia prossimale). Poiché Eviplera è un farmaco di associazione e l'intervallo tra le dosi dei singoli componenti non può essere modificato, il trattamento con Eviplera deve essere interrotto in pazienti con clearance della creatinina confermata inferiore a 50 mL/min o con decrementi del fosfato sierico a < 1,0 mg/dL (0,32 mmol/L). L'interruzione del trattamento con Eviplera deve essere presa in considerazione anche in caso di declino progressivo della funzione renale qualora non sia stata identificata alcuna altra causa. Quando è indicata la sospensione del trattamento con uno dei componenti di Eviplera o quando è necessaria una modifica della dose, sono disponibili formulazioni separate di emtricitabina, rilpivirina cloridrato e tenofovir disoproxil fumarato.

Effetti a livello osseo

Un sottostudio condotto mediante assorbimetria a raggi x a doppia energia (*dual energy x-ray absorptiometry*, DEXA) per entrambi gli studi di fase III (C209 e C215) ha valutato l'effetto di rilpivirina rispetto al controllo, globale e secondo il regime di base, sulle variazioni della densità

minerale ossea (*bone mineral density*, BMD) e del contenuto minerale osseo (*bone mineral content*, BMC) dell'organismo intero alla settimana 48 e alla settimana 96. I sottostudi DEXA hanno dimostrato che le riduzioni lievi, ma statisticamente significative, di BMD e BMC dell'organismo intero rispetto al basale sono state simili per rilpivirina e per il controllo alla settimana 48 e alla settimana 96. Non vi sono state differenze nella variazione rispetto al basale di BMD e BMC dell'organismo intero per rilpivirina rispetto al controllo nella popolazione globale e nei pazienti trattati con un regime di base comprendente tenofovir disoproxil fumarato.

In uno studio controllato condotto per 144 settimane, in cui tenofovir disoproxil fumarato è stato comparato con stavudina in associazione con lamivudina ed efavirenz in pazienti mai trattati in precedenza con antiretrovirali, sono state osservate lievi diminuzioni della BMD nell'anca e nella spina dorsale in entrambi i gruppi. Le diminuzioni della BMD nella spina dorsale e le variazioni dal basale nei bio-markers ossei sono state significativamente superiori nel gruppo trattato con tenofovir disoproxil fumarato alla 144ª settimana. Le diminuzioni della BMD nell'anca sono state significativamente più elevate in questo gruppo fino alla 96ª settimana. Tuttavia, non è stato rilevato un aumento del rischio di fratture o l'evidenza di rilevanti anomalie delle ossa dopo 144 settimane di trattamento.

In altri studi (prospettici e trasversali), le diminuzioni più marcate della BMD sono state osservate in pazienti trattati con tenofovir disoproxil fumarato come parte di un regime contenente un inibitore della proteasi boosterato. Per i pazienti con osteoporosi che presentano un alto rischio di fratture devono essere presi in considerazione regimi terapeutici alternativi.

Le anomalie delle ossa (che raramente conducono a fratture) possono essere associate a tubulopatia renale prossimale (vedere paragrafo 4.8). Se si sospettano anomalie delle ossa si deve richiedere un consulto appropriato.

Pazienti con HIV co-infetti con virus dell'epatite B o C

I pazienti con epatite cronica B o C sottoposti a trattamento con terapia antiretrovirale presentano un rischio maggiore di reazioni avverse epatiche gravi e potenzialmente fatali.

I medici devono fare riferimento alle attuali linee guida terapeutiche per il trattamento ottimale dell'infezione da HIV in pazienti co-infetti da HBV.

In caso di terapia antivirale concomitante per l'epatite B o C, si rimanda anche al relativo riassunto delle caratteristiche del prodotto di queste specialità medicinali.

La sicurezza e l'efficacia di Eviplera non sono state stabilite per il trattamento dell'infezione cronica da HBV. Emtricitabina e tenofovir, individualmente e in associazione, sono risultati attivi contro il virus HBV in studi di farmacodinamica (vedere paragrafo 5.1).

Nei pazienti co-infetti con HIV e HBV, l'interruzione della terapia con Eviplera può essere associata a gravi esacerbazioni acute dell'epatite. I pazienti co-infetti con HIV e HBV, che hanno interrotto la somministrazione di Eviplera devono essere tenuti sotto stretta osservazione, con un *follow up* sia clinico che di laboratorio, per almeno diversi mesi dopo l'interruzione del trattamento. Se appropriato, può essere giustificata la ripresa della terapia per l'epatite B. Nei pazienti con malattia epatica avanzata o cirrosi, l'interruzione del trattamento non è raccomandata in quanto l'esacerbazione dell'epatite post-trattamento può condurre a scompenso epatico.

Malattia epatica

La sicurezza e l'efficacia di Eviplera non sono state stabilite in pazienti con significative alterazioni epatiche di base. La farmacocinetica di emtricitabina non è stata studiata in pazienti con compromissione epatica. Emtricitabina non è metabolizzata in misura significativa dagli enzimi epatici, per cui l'effetto di un'eventuale compromissione epatica dovrebbe essere limitato. Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di rilpivirina cloridrato nei pazienti con compromissione

epatica lieve o moderata (CPT di grado A o B). Rilpivirina cloridrato non è stata studiata in pazienti con compromissione epatica severa (CPT di grado C). La farmacocinetica di tenofovir è stata studiata in pazienti con compromissione epatica e per questi pazienti non è richiesto alcun aggiustamento della dose.

È improbabile che sia necessaria una modifica della dose di Eviplera nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). Eviplera deve essere usato con cautela nei pazienti con compromissione epatica moderata (CPT di grado B) e non è raccomandato nei pazienti con compromissione epatica severa (CPT di grado C).

Pazienti con disfunzioni epatiche preesistenti, compresa l'epatite cronica attiva, durante la terapia antiretrovirale di associazione (*combination antiretroviral therapy*, CART) mostrano un aumento nella frequenza delle alterazioni della funzione epatica e devono essere controllati secondo la comune pratica clinica. Se si manifesta un peggioramento della patologia epatica in tali pazienti, si deve interrompere o sospendere il trattamento.

Severe reazioni cutanee

Nell'esperienza post-marketing con Eviplera sono stati segnalati casi di severe reazioni cutanee con sintomi sistemici, comprendenti ma non limitati a eruzioni cutanee accompagnate da febbre, vescicole, congiuntivite, angioedema, valori elevati della funzionalità epatica e/o eosinofilia. Questi sintomi si sono risolti dopo l'interruzione di Eviplera. Non appena si osservano gravi reazioni della cute e/o delle mucose, Eviplera deve essere interrotto e deve essere iniziata una terapia idonea.

Peso e parametri metabolici

Durante la terapia antiretrovirale si può verificare un aumento del peso e dei livelli ematici dei lipidi e del glucosio. Tali cambiamenti potrebbero in parte essere correlati al controllo della malattia e allo stile di vita. Per i lipidi, in alcuni casi vi è evidenza di un effetto del trattamento, mentre per l'aumento di peso non esiste un'evidenza forte che lo correli a un trattamento particolare. Per il monitoraggio dei livelli dei lipidi ematici e del glucosio si fa riferimento alle linee guida stabilite per il trattamento dell'HIV. I disturbi del metabolismo lipidico devono essere gestiti in maniera clinicamente appropriata.

Disfunzione mitocondriale dopo esposizione *in utero*

Gli analoghi nucleos(t)idici possono influire sulla funzione mitocondriale a livelli variabili, più pronunciati con stavudina, didanosina e zidovudina. Ci sono state segnalazioni di disfunzione mitocondriale in neonati HIV negativi esposti, *in utero* e/o dopo la nascita, ad analoghi nucleosidici; queste riguardavano prevalentemente regimi terapeutici contenenti zidovudina. Le principali reazioni avverse riportate sono disturbi ematologici (anemia, neutropenia) e disturbi del metabolismo (iperlattatemia, iperlipasemia). Questi eventi sono stati spesso transitori. Raramente sono stati riportati disordini neurologici ad insorgenza tardiva (ipertonia, convulsioni, comportamento anormale). Non è noto attualmente se tali disordini neurologici sono transitori o permanenti. Questi risultati devono essere tenuti in considerazione per qualsiasi bambino esposto *in utero* ad analoghi nucleos(t)idici che presenta manifestazioni cliniche severe di eziologia non nota, in particolare manifestazioni neurologiche. Questi risultati non modificano le attuali raccomandazioni nazionali di usare una terapia antiretrovirale nelle donne in gravidanza al fine di prevenire la trasmissione verticale dell'HIV.

Sindrome da riattivazione immunitaria

In pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria severa al momento della istituzione della CART, può insorgere una reazione infiammatoria a patogeni opportunisti asintomatici o residuali, causando condizioni cliniche serie, o il peggioramento dei sintomi. Tipicamente, tali reazioni sono state osservate entro le primissime settimane o mesi dall'inizio della CART. Esempi rilevanti di ciò sono le retiniti da citomegalovirus, le infezioni micobatteriche generalizzate e/o focali e la polmonite da

Pneumocystis jirovecii. Qualsiasi sintomo infiammatorio deve essere valutato e deve essere instaurato un trattamento, se necessario.

Nel contesto della riattivazione immunitaria è stato riportato anche il verificarsi di disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves); tuttavia il tempo di insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi anche molti mesi dopo l'inizio del trattamento.

Osteonecrosi

Sebbene l'eziologia sia considerata multifattoriale (compreso l'impiego di corticosteroidi, il consumo di alcol, l'immunosoppressione severa, un più elevato indice di massa corporea), sono stati riportati casi di osteonecrosi soprattutto nei pazienti con malattia da HIV in stadio avanzato e/o esposti per lungo tempo alla CART. Ai pazienti deve essere raccomandato di rivolgersi al medico in caso di comparsa di fastidi, dolore e rigidità alle articolazioni, o difficoltà nel movimento.

Anziani

Eviplera non è stato studiato in pazienti di età superiore a 65 anni. Nei pazienti anziani la ridotta funzione renale è più probabile, pertanto il trattamento nei pazienti anziani con Eviplera deve essere somministrato con cautela (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Eccipienti

Eviplera contiene lattosio monoidrato. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp-lattasi, o con malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Eviplera contiene un colorante chiamato lacca alluminio giallo arancio (E110), che può causare reazioni allergiche.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Poiché Eviplera contiene emtricitabina, rilpivirina cloridrato e tenofovir disoproxil fumarato, qualsiasi interazione che sia stata osservata con questi principi attivi può anche verificarsi con Eviplera. Sono stati effettuati studi d'interazione con questi principi attivi solo negli adulti.

Rilpivirina è metabolizzata principalmente dal citocromo P450 (CYP3A). I medicinali che inducono o inibiscono CYP3A possono quindi influenzare la clearance di rilpivirina (vedere paragrafo 5.2).

Terapie concomitanti controindicate

È stato osservato che la co-somministrazione di Eviplera e di medicinali che inducono CYP3A determina una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di rilpivirina, che potrebbe potenzialmente indurre una perdita dell'efficacia terapeutica di Eviplera (vedere paragrafo 4.3).

È stato osservato che la co-somministrazione di Eviplera con inibitori della pompa protonica determina una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di rilpivirina a causa dell'aumento del pH gastrico, che potrebbe potenzialmente indurre una perdita dell'effetto terapeutico di Eviplera (vedere paragrafo 4.3).

Terapie concomitanti non raccomandate

Eviplera non deve essere somministrato in concomitanza con altri medicinali contenenti emtricitabina, tenofovir disoproxil fumarato o tenofovir alafenamide. Eviplera non deve essere somministrato in concomitanza con rilpivirina cloridrato a meno che non sia necessario per l'aggiustamento della dose nella somministrazione con rifabutina (vedere paragrafo 4.2).

A causa dell'analogia con emtricitabina, Eviplera non deve essere somministrato in concomitanza con altri analoghi della citidina, come lamivudina (vedere paragrafo 4.4). Eviplera non deve essere somministrato in concomitanza con adefovir dipivoxil.

Didanosina
La co-somministrazione di Eviplera e didanosina non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4 e Tabella 1).

Medicinali escreti per via renale
Dal momento che emtricitabina e tenofovir vengono principalmente eliminati dai reni, la co-somministrazione di Eviplera con medicinali che riducono la funzione renale o competono per la secrezione tubulare attiva (es. cidofovir) può incrementare le concentrazioni sieriche di emtricitabina, tenofovir e/o di altri medicinali co-somministrati.

L'uso di Eviplera deve essere evitato con l'uso concomitante o recente di medicinali nefrotossici. Alcuni esempi includono, ma non si limitano a: aminoglicosidi, amfotericina B, foscarnet, ganciclovir, pentamidina, vancomicina, cidofovir o interleukina-2 (chiamata anche aldesleukina).

Altri NNRTI
La co-somministrazione di Eviplera con altri NNRTI non è raccomandata.

Terapie concomitanti per cui è raccomandata cautela

Inibitori degli enzimi del citocromo P450
È stato osservato che la co-somministrazione di Eviplera con medicinali che inibiscono l'attività degli enzimi CYP3A determina un incremento delle concentrazioni plasmatiche di rilpivirina.

Medicinali che allungano l'intervallo QT
Eviplera deve essere usato con cautela quando somministrato con un medicinale a rischio noto di Torsione di Punta. Sono disponibili informazioni limitate sulle possibili interazioni farmacodinamiche tra rilpivirina e i medicinali che allungano l'intervallo QTc dell'elettrocardiogramma. In uno studio su soggetti sani, dosi sovraterapeutiche di rilpivirina (75 mg una volta al giorno e 300 mg una volta al giorno) hanno dimostrato di allungare l'intervallo QTc dell'ECG (vedere paragrafo 5.1).

Substrati della glicoproteina P
Rilpivirina inibisce *in vitro* la glicoproteina P (IC_{50} pari a 9,2 μM). In uno studio clinico, rilpivirina non ha esercitato alcun effetto significativo sulla farmacocinetica della digossina. Non si può tuttavia escludere completamente che rilpivirina possa aumentare l'esposizione ad altri medicinali trasportati dalla glicoproteina P e più sensibili all'inibizione della glicoproteina P intestinale (ad esempio dabigatran etexilato).

Rilpivirina è un inibitore *in vitro* del trasportatore MATE-2K, con una IC_{50} di < 2,7 nM. Attualmente, le conseguenze cliniche di questo risultato non sono note.

Altre interazioni

Le interazioni tra Eviplera o il suo singolo componente/i suoi singoli componenti e i medicinali co-somministrati sono riportate nella seguente Tabella 1 (l'aumento è indicato come "↑", la diminuzione come "↓", nessuna variazione come "↔").

Tabella 1: Interazioni tra Eviplera o il suo singolo componente/ isuoi singoli componenti e altri medicinali

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale. Variazione percentuale media di AUC, C_{max}, C_{min}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Eviplera
ANTI-INFETTIVI		
Antiretrovirali		
Inibitori nucleosidici o nucleotidici della trascrittasi inversa (NRTI/N[t]RTI)		
Didanosina/Emtricitabina	Interazione non studiata.	La co-somministrazione di Eviplera e didanosina non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).
Didanosina (400 mg una volta al giorno)/Rilpivirina[1]	Didanosina: AUC: ↑ 12% C_{min}: non determinato C_{max}: ↔ Rilpivirina: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	
Didanosina/Tenofovir disproxil fumarato	La co-somministrazione di tenofovir disoproxil fumarato e didanosina determina un aumento del 40-60% dell'esposizione sistemica a didanosina, che può incrementare il rischio di reazioni avverse correlate alla didanosina. Raramente sono state riportate pancreatite e acidosi lattica, talvolta fatali. La co-somministrazione di tenofovir disoproxil fumarato e didanosina alla dose giornaliera di 400 mg è stata associata a un decremento significativo della conta di cellule CD4, possibilmente dovuto ad un'interazione intracellulare che incrementa i livelli di didanosina fosforilata (attiva). La riduzione a 250 mg della dose di didanosina co-somministrata con tenofovir disoproxil fumarato è stata associata ad un'alta percentuale di fallimenti virologici nell'ambito di molte combinazioni testate per il trattamento dell'infezione da HIV-1.	
Inibitori delle proteasi (PI) – Potenziati (con co-somministrazione di ritonavir a basse dosi)		
Atazanavir/Ritonavir/Emtricitabina	Interazione non studiata.	L'uso concomitante di Eviplera e PI potenziati con ritonavir causa un aumento delle concentrazioni plasmatiche di rilpivirina (inibizione degli enzimi CYP3A) Non è richiesto alcun aggiustamento della dose
Atazanavir/Ritonavir/Rilpivirina	Interazione non studiata.	
Atazanavir (300 mg una volta al giorno)/Ritonavir (100 mg una volta al giorno)/Tenofovir disoproxil fumarato (300 mg una volta al giorno)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% C_{max}: ↓ 28% C_{min}: ↓ 26% Tenofovir: AUC: ↑ 37% C_{max}: ↑ 34% C_{min}: ↑ 29%	

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale. Variazione percentuale media di AUC, C_{max}, C_{min}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Eviplera
Darunavir/Ritonavir/Emtricitabina	Interazione non studiata.	
Darunavir (800 mg una volta al giorno)/Ritonavir (100 mg una volta al giorno)/Rilpivirina[1]	Darunavir: AUC: ↔ C_{min}: ↓ 11% C_{max}: ↔ Rilpivirina: AUC: ↑ 130% C_{min}: ↑ 178% C_{max}: ↑ 79%	
Darunavir (300 mg una volta al giorno)/Ritonavir (100 mg una volta al giorno)/Tenofovir disoproxil fumarato (300 mg una volta al giorno)	Darunavir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 22% C_{min}: ↑ 37%	
Lopinavir/Ritonavir/Emtricitabina	Interazione non studiata.	
Lopinavir (400 mg due volte al giorno)/Ritonavir (100 mg due volte al giorno)/Rilpivirina[1] (capsula morbida)	Lopinavir: AUC: ↔ C_{min}: ↓ 11% C_{max}: ↔ Rilpivirina: AUC: ↑ 52% C_{min}: ↑ 74% C_{max}: ↑ 29%	
Lopinavir (400 mg due volte al giorno)/Ritonavir (100 mg due volte al giorno)/Tenofovir disoproxil fumarato (300 mg una volta al giorno)	Lopinavir/Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 32% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 51%)	
Antagonisti del CCR5		
Maraviroc/Emtricitabina	Interazione non studiata.	Non è prevista alcuna interazione farmacologica clinicamente rilevante. Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Maraviroc/Rilpivirina	Interazione non studiata.	
Maraviroc (300 mg due volte al giorno)/ Tenofovir disoproxil fumarato (300 mg una volta al giorno)	AUC: ↔ C_{max}: ↔ Concentrazioni di tenofovir non misurate, nessun effetto previsto	
Inibitori dell'attività di strand transfer dell'integrasi		
Raltegravir/Emtricitabina	Interazione non studiata.	Non è prevista alcuna interazione farmacologica clinicamente rilevante. Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Raltegravir/Rilpivirina	Raltegravir: AUC: ↑ 9% C_{min}: ↑ 27% C_{max}: ↑ 10% Rilpivirina: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale. Variazione percentuale media di AUC, C_{max}, C_{min}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Eviplera
Raltegravir (400 mg due volte al giorno)/Tenofovir disoproxil fumarato	Raltegravir: AUC: ↑ 49% C_{12h}: ↑ 3% C_{max}: ↑ 64% (meccanismo d'interazione sconosciuto) Tenofovir: AUC: ↓ 10% C_{12h}: ↓ 13% C_{max}: ↓ 23%	
Agenti antivirali del virus dell'epatite C (HCV)		
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg una volta al giorno)/ Emtricitabina/Rilpivirina/Tenofovir disoproxil fumarato (200 mg/25 mg/300 mg una volta al giorno)	Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007[4]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rilpivirina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91%	Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose. L'aumentata esposizione a tenofovir potrebbe potenziare le reazioni avverse associate con tenofovir disoproxil fumarato, inclusi disturbi renali. La funzionalità renale deve essere strettamente monitorata (vedere paragrafo 4.4).
Sofosbuvir/Emtricitabina	Interazione non studiata.	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Sofosbuvir (400 mg una volta al giorno)/Rilpivirina (25 mg una volta al giorno)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 21% GS-331007[4]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Rilpivirina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	
Sofosbuvir/Tenofovir disoproxil fumarato	Interazione non studiata.	
Ribavirina/Tenofovir disoproxil fumarato	Ribavirina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: NC	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale. Variazione percentuale media di AUC, C_{max}, C_{min}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Eviplera
Telaprevir (750 mg ogni 8 ore)/ Rilpivirina	Telaprevir: AUC: ↓ 5% C_{min}: ↓ 11% C_{max}: ↓ 3% Rilpivirina: AUC: ↑ 78% C_{min}: ↑ 93% C_{max}: ↑ 49%	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Agenti antivirali Herpesvirus		
Famciclovir/Emtricitabina	Famciclovir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: NC Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: NC	Non è necessario alcun aggiustamento della dose
Antimicotici		
Ketoconazolo/Emtricitabina	Interazione non studiata.	L'uso concomitante di Eviplera con gli agenti antimicotici azolici può causare un incremento delle concentrazioni plasmatiche di rilpivirina (inibizione degli enzimi CYP3A). A una dose di 25 mg di rilpivirina non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Ketoconazolo (400 mg una volta al giorno)/Rilpivirina[1] Fluconazolo[2] Itraconazolo[2] Posaconazolo[2] Voriconazolo[2]	Ketoconazolo: AUC: ↓ 24% C_{min}: ↓ 66% C_{max}: ↔ Rilpivirina: AUC: ↑ 49% C_{min}: ↑ 76% C_{max}: ↑ 30%	
Ketoconazolo/Tenofovir disoproxil fumarato	Interazione non studiata.	
Antimicobatterici		
Rifabutina/Emtricitabina	Interazione non studiata.	È probabile che la co-somministrazione causi riduzioni significative delle concentrazioni plasmatiche di rilpivirina (induzione degli enzimi CYP3A). Quando Eviplera viene somministrato insieme a rifabutina, si raccomanda di assumere una compressa aggiuntiva da 25 mg di rilpivirina al giorno in contemporanea a Eviplera, per tutta la durata della co-somministrazione di rifabutina
Rifabutina (300 mg una volta al giorno)/Rilpivirina[3] Rifabutina (300 mg una volta al giorno)/Rilpivirina (25 mg una volta al giorno) Rifabutina (300 mg una volta al giorno)/Rilpivirina (50 mg una volta al giorno)	Rifabutina: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ 25-O-desacetil-rifabutina: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Rilpivirina: AUC: ↓ 42% C_{min}: ↓ 48% C_{max}: ↓ 31% Rilpivirina: AUC: ↑ 16%* C_{min}: ↔ * C_{max}: ↑ 43%* *rispetto a 25 mg una volta al giorno di rilpivirina da sola	
Rifabutina/Tenofovir disoproxil fumarato	Interazione non studiata.	

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale. Variazione percentuale media di AUC, C_{max}, C_{min}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Eviplera
Rifampicina/Emtricitabina	Interazione non studiata.	Eviplera non deve essere usato in associazione con rifampicina, in quanto è probabile che la co-somministrazione causi riduzioni significative delle concentrazioni plasmatiche di rilpivirina (induzione degli enzimi CYP3A). Ciò può indurre una perdita dell'effetto terapeutico di Eviplera (vedere paragrafo 4.3).
Rifampicina (600 mg una volta al giorno)/Rilpivirina[1]	Rifampicina: AUC: ↔ C_{min}: non determinato C_{max}: ↔ 25-desacetil-rifampicina: AUC: ↓ 9% C_{min}: non determinato C_{max}: ↔ Rilpivirina: AUC: ↓ 80% C_{min}: ↓ 89% C_{max}: ↓ 69%	
Rifampicina (600 mg una volta al giorno)/Tenofovir disoproxil fumarato (300 mg una volta al giorno)	Rifampicina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↔	
Rifapentina[2]	Interazione non studiata con alcuno dei componenti di Eviplera.	Eviplera non deve essere usato in associazione con rifapentina, in quanto è probabile che la co-somministrazione causi riduzioni significative delle concentrazioni plasmatiche di rilpivirina (induzione degli enzimi CYP3A). Ciò può indurre una perdita dell'effetto terapeutico di Eviplera (vedere paragrafo 4.3).
Antibiotici macrolidi		
Claritromicina Eritromicina	Interazione non studiata con alcuno dei componenti di Eviplera.	L'associazione di Eviplera con questi antibiotici macrolidi può causare un incremento delle concentrazioni plasmatiche di rilpivirina (inibizione degli enzimi CYP3A). Ove possibile, si devono prendere in considerazione alternative quali l'azitromicina.
ANTICONVULSIVANTI		
Carbamazepina Oxcarbazepina Fenobarbital Fenitoina	Interazione non studiata con alcuno dei componenti di Eviplera.	Eviplera non deve essere usato in associazione con questi anticonvulsivanti, in quanto la co-somministrazione può causare riduzioni significative delle concentrazioni plasmatiche di rilpivirina (induzione degli enzimi CYP3A). Ciò può indurre una perdita dell'effetto terapeutico di Eviplera (vedere paragrafo 4.3).

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale. Variazione percentuale media di AUC, C_{max}, C_{min}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Eviplera
GLUCOCORTICOIDI		
Desametasone (sistemico, tranne in dose singola)	Interazione non studiata con alcuno dei componenti di Eviplera.	Eviplera non deve essere usato in associazione con desametasone sistemico (tranne in dose singola), in quanto la co-somministrazione può causare riduzioni dose-dipendenti significative delle concentrazioni plasmatiche di rilpivirina (induzione degli enzimi CYP3A). Ciò può indurre una perdita dell'effetto terapeutico di Eviplera (vedere paragrafo 4.3). Devono essere prese in considerazione alternative, specialmente per l'uso a lungo termine.
INIBITORI DELLA POMPA PROTONICA		
Omeprazolo/Emtricitabina	Interazione non studiata.	Eviplera non deve essere usato in associazione agli inibitori della pompa protonica, in quanto è probabile che la co-somministrazione causi riduzioni significative delle concentrazioni plasmatiche di rilpivirina (riduzione dell'assorbimento, aumento del pH gastrico). Ciò può indurre una perdita dell'effetto terapeutico di Eviplera (vedere paragrafo 4.3).
Omeprazolo (20 mg una volta al giorno)/Rilpivirina[1] Lansoprazolo[2] Rabeprazolo[2] Pantoprazolo[2] Esomeprazolo[2]	Omeprazolo: AUC: ↓ 14% C_{min}: non determinato C_{max}: ↓ 14% Rilpivirina: AUC: ↓ 40% C_{min}: ↓ 33% C_{max}: ↓ 40%	
Omeprazolo/Tenofovir disoproxil fumarato	Interazione non studiata.	
ANTAGONISTI DEI RECETTORI H_2		
Famotidina/Emtricitabina	Interazione non studiata.	L'associazione di Eviplera con gli antagonisti dei recettori H_2 deve essere usata con particolare cautela, in quanto la co-somministrazione può causare riduzioni significative delle concentrazioni plasmatiche di rilpivirina (riduzione dell'assorbimento, aumento del pH gastrico). Possono essere utilizzati solo gli antagonisti dei recettori H_2 che possono essere somministrati una volta al giorno. Si deve usare uno schema posologico rigido con assunzione degli antagonisti dei recettori H_2 almeno 12 ore prima o almeno 4 ore dopo Eviplera.
Famotidina (40 mg in dose singola assunta 12 ore prima di rilpivirina)/Rilpivirina[1] Cimetidina[2] Nizatidina[2] Ranitidina[2]	Rilpivirina: AUC: ↓ 9% C_{min}: non determinato C_{max}: ↔	
Famotidina (40 mg in dose singola assunta 2 ore prima di rilpivirina)/Rilpivirina[1]	Rilpivirina: AUC: ↓ 76% C_{min}: non determinato C_{max}: ↓ 85%	
Famotidina (40 mg in dose singola assunta 4 ore dopo rilpivirina)/Rilpivirina[1]	Rilpivirina: AUC: ↑ 13% C_{min}: non determinato C_{max}: ↑ 21%	
Famotidina/Tenofovir disoproxil fumarato	Interazione non studiata.	

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale. Variazione percentuale media di AUC, C_{max}, C_{min}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Eviplera
ANTIACIDI		
Antiacidi (ad es. idrossido di alluminio o di magnesio, carbonato di calcio)	Interazione non studiata con alcuno dei componenti di Eviplera.	L'associazione di Eviplera con gli antiacidi deve essere usata con cautela, in quanto la co-somministrazione può causare riduzioni significative delle concentrazioni plasmatiche di rilpivirina (riduzione dell'assorbimento, aumento del pH gastrico). Gli antiacidi devono essere somministrati almeno 2 ore prima o almeno 4 ore dopo Eviplera.
ANALGESICI NARCOTICI		
Metadone/Emtricitabina	Interazione non studiata.	Non è necessario alcun aggiustamento della dose quando si inizia una co-somministrazione di metadone e Eviplera. Si consiglia però un monitoraggio clinico, in quanto in alcuni pazienti potrebbe essere necessario aggiustare la terapia di mantenimento con il metadone.
Metadone (60-100 mg una volta al giorno, dose personalizzata)/Rilpivirina	R(-) metadone: AUC: ↓ 16% C_{min}: ↓ 22% C_{max}: ↓ 14% Rilpivirina: AUC: ↔* C_{min}: ↔* C_{max}: ↔* *in base ai dati storici	
Metadone/Tenofovir disoproxil fumarato	Metadone: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	
ANALGESICI		
Paracetamolo/Emtricitabina	Interazione non studiata.	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Paracetamolo (500 mg in dose singola)/Rilpivirina[1]	Paracetamolo: AUC: ↔ C_{min}: non determinato C_{max}: ↔ Rilpivirina: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 26% C_{max}: ↔	
Paracetamolo/Tenofovir disoproxil fumarato	Interazione non studiata.	

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale. Variazione percentuale media di AUC, C_{max}, C_{min}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Eviplera
CONTRACCETTIVI ORALI		
Etinilestradiolo/Noretindrone/ Emtricitabina	Interazione non studiata.	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Etinilestradiolo (0,035 mg una volta al giorno)/Rilpivirina Noretindrone (1 mg una volta al giorno)/Rilpivirina	Etinilestradiolo: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↑ 17% Noretindrone: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Rilpivirina: AUC: ↔* C_{min}: ↔* C_{max}: ↔* *in base ai dati storici	
Etinilestradiolo/Noretindrone/ Tenofovir disoproxil fumarato	Etinilestradiolo: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↔	
Norgestimato/Etinilestradiolo/Tenofovir disoproxil fumarato	Norgestimato: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: NC Etinilestradiolo: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
ANTIARITMICI		
Digossina/Emtricitabina	Interazione non studiata.	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Digossina/Rilpivirina	Digossina: AUC: ↔ C_{min}: non determinato C_{max}: ↔	
Digossina/Tenofovir disoproxil fumarato	Interazione non studiata.	
ANTICOAGULANTI		
Dabigatran etexilato	Interazione non studiata con nessuno dei componenti di Eviplera.	Non si può escludere il rischio che aumentino le concentrazioni plasmatiche di dabigatran (inibizione della glicoproteina P intestinale). L'associazione di Eviplera e di dabigatran etexilato deve essere usata con cautela.

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale. Variazione percentuale media di AUC, C_{max}, C_{min}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Eviplera
IMMUNOSOPPRESSORI		
Tacrolimus/Tenofovir disoproxil fumarato/Emtricitabina	Tacrolimus: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: NC Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: NC Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: NC	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
ANTIDIABETICI		
Metformina/Emtricitabina	Interazione non studiata.	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Metformina (850 mg in dose singola)/ Rilpivirina	Metformina: AUC: ↔ C_{min}: non determinato C_{max}: ↔	
Metformina/ Tenofovir disoproxil fumarato	Interazione non studiata.	
PRODOTTI ERBORISTICI		
Erba di San Giovanni/iperico (*Hypericum perforatum*)	Interazione non studiata con nessuno dei componenti di Eviplera.	Eviplera non deve essere usato in associazione a prodotti contenenti iperico , in quanto la co-somministrazione può causare riduzioni significative delle concentrazioni plasmatiche di rilpivirina. Ciò può indurre una perdita dell'effetto terapeutico di Eviplera (vedere paragrafo 4.3).
INIBITORI DELLA HMG Co-A REDUTTASI		
Atorvastatina/Emtricitabina	Interazione non studiata.	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Atorvastatina (40 mg una volta al giorno)/Rilpivirina[1]	Atorvastatina: AUC: ↔ C_{min}: ↓ 15% C_{max}: ↑ 35% Rilpivirina: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↓ 9%	
Atorvastatina/Tenofovir disoproxil fumarato	Interazione non studiata.	

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale. Variazione percentuale media di AUC, C_{max}, C_{min}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Eviplera
INIBITORI DELLA FOSFODIESTERASI DI TIPO 5 (PDE-5)		
Sildenafil/Emtricitabina	Interazione non studiata.	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Sildenafil (50 mg in dose singola)/Rilpivirina[1] Vardenafil[2] Tadalafil[2]	Sildenafil: AUC: ↔ C_{min}: non determinato C_{max}: ↔ Rilpivirina: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	
Sildenafil/Tenofovir disoproxil fumarato	Interazione non studiata.	

NC = non calcolato

[1] Questo studio d'interazione è stato condotto con una dose di rilpivirina cloridrato superiore a quella raccomandata per la valutazione dell'effetto massimo sul medicinale co-somministrato. La raccomandazione sulla dose è applicabile alla dose raccomandata di rilpivirina di 25 mg una volta al giorno.

[2] Sono medicinali appartenenti a classi per cui si possono prevedere interazioni simili.

[3] Questo studio d'interazione è stato condotto con una dose di rilpivirina cloridrato superiore a quella raccomandata per la valutazione dell'effetto massimo sul medicinale co-somministrato.

[4] Il principale metabolita circolante di sofosbuvir.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili/contraccezione negli uomini e nelle donne

L'uso di Eviplera deve essere accompagnato dall'uso di contraccettivi efficaci (vedere paragrafo 4.5).

Gravidanza

Non vi sono studi adeguati e ben controllati su Eviplera o sui suoi componenti in donne in gravidanza. Non ci sono dati o sono limitati (meno di 300 esiti di gravidanza) relativi all'uso di rilpivirina in donne in gravidanza. Un grande quantitativo di dati su donne in gravidanza (più di 1000 esiti di gravidanza) non indica alcuna malformazione nè tossicità fetale/neonatale associata a emtricitabina e tenofovir disoproxil.

Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti rispetto alla tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3) con i componenti di Eviplera.

Come misura precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Eviplera durante la gravidanza.

Allattamento

Emtricitabina e tenofovir disoproxil sono escreti nel latte materno. Non è noto se rilpivirina sia escreta nel latte materno.

Esistono informazioni insufficienti relative agli effetti di Eviplera su neonati/lattanti. L'allattamento con latte materno deve essere interrotto durante il trattamento con Eviplera.

Per evitare la trasmissione del virus HIV al neonato, si raccomanda che le donne infette da HIV non allattino i propri neonati, in nessuna circostanza.

Fertilità

Non sono disponibili dati sull'effetto di Eviplera sulla fertilità negli esseri umani. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi di emtricitabina, rilpivirina cloridrato o tenofovir disoproxil fumarato sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Eviplera non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Tuttavia, i pazienti devono essere informati che sono stati riportati episodi di affaticamento, capogiro e sonnolenza durante il trattamento con i componenti di Eviplera (vedere paragrafo 4.8). Questi effetti devono essere presi in considerazione quando si valuta la capacità di un paziente di guidare veicoli o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza

L'associazione di emtricitabina, rilpivirina e tenofovir disoproxil fumarato è stata studiata per ogni singolo componente in pazienti mai trattati in precedenza (studi di fase III C209 e C215). Il regime terapeutico a compressa singola, Eviplera, è stato studiato in pazienti con soppressione virologica precedentemente trattati con un regime contenente un inibitore della proteasi potenziato con ritonavir (studio di fase III GS-US-264-0106) o con efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (studio di fase IIb GS-US-264-0111). Nei pazienti mai trattati in precedenza, le reazioni avverse più frequentemente riportate, considerate possibilmente o probabilmente correlate a rilpivirina cloridrato ed emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato sono state nausea (9%), capogiro (8%), sogni anomali (8%), cefalea (6%), diarrea (5%) e insonnia (5%) (dati complessivi degli studi clinici di fase III C209 e C215, vedere paragrafo 5.1). Nei pazienti con soppressione virologica passati a Eviplera, le reazioni avverse più frequentemente riportate, considerate possibilmente o probabilmente correlate a Eviplera, sono state affaticamento (3%), diarrea (3%), nausea (2%) e insonnia (2%) (dati a 48 settimane dello studio di fase III GS-US-264-0106). In questi studi, il profilo di sicurezza di emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato è risultato essere coerente a quello precedentemente sperimentato con gli stessi agenti somministrati singolarmente con altri agenti antiretrovirali.

Nei pazienti che assumono tenofovir disoproxil fumarato, sono stati riportati, quali eventi rari, compromissione renale, insufficienza renale e tubulopatia renale prossimale (inclusa la sindrome di Fanconi), che talvolta inducono alterazioni delle ossa (e raramente fratture). Il monitoraggio della funzione renale è raccomandato nei pazienti che assumono Eviplera (vedere paragrafo 4.4).

Nei pazienti co-infetti con HIV e HBV, l'interruzione della terapia con Eviplera può essere associata a gravi esacerbazioni acute dell'epatite (vedere paragrafo 4.4).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse da studi clinici e dall'esperienza post-marketing, considerate possibilmente correlate al trattamento con i componenti di Eviplera, sono di seguito elencate nella Tabella 2, suddivisi per classificazione per sistemi e organi e per frequenza. All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità. Le frequenze sono definite come: molto comune (≥ 1/10), comune (≥ 1/100, < 1/10), non comune (≥ 1/1.000, < 1/100) o raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000).

Tabella 2: Tabella delle reazioni avverse a Eviplera sulla base degli studi clinici e dell'esperienza post-marketing con Eviplera e i suoi singoli componenti

Frequenza	Reazione avversa
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Comune:	Neutropenia[1], riduzione della conta leucocitaria[2], riduzione dell'emoglobina[2], riduzione della conta piastrinica[2]
Non comune:	anemia[1, 4]
Disturbi del sistema immunitario	
Comune:	reazione allergica[1]
Non comune:	sindrome da riattivazione immunitaria
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune:	aumento del colesterolo totale (a digiuno)[2], aumento del colesterolo LDL (a digiuno)[2], ipofosfatemia[3, 5]
Comune:	Ipertrigliceridemia[1, 2], iperglicemia[1], riduzione dell'appetito[2]
Non comune:	ipocalemia[3, 5]
Raro:	acidosi lattica[3]
Disturbi psichiatrici	
Molto comune:	insonnia[1, 2]
Comune:	depressione[2], umore depresso[2], disturbi del sonno[2], sogni anomali[1, 2]
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune:	cefalea[1, 2, 3], capogiro[1, 2, 3]
Comune:	sonnolenza[2]
Patologie gastrointestinali	
Molto comune:	aumento dell'amilasi pancreatica[2], vomito[1, 2, 3], diarrea[1, 3], nausea[1, 2, 3]
Comune:	aumento dell'amilasi incluso aumento dell'amilasi pancreatica[1], aumento della lipasi sierica[1, 2], dolore addominale, fastidio addominale[1, 2, 3], distensione addominale[3], dispepsia[1], flatulenza[3], bocca secca[2]
Non comune:	pancreatite[3]
Patologie epatobiliari	
Molto comune:	aumento delle transaminasi (AST e/o ALT)[1, 2, 3]
Comune:	aumento della bilirubina[1, 2]
Raro:	epatite[3], steatosi epatica[3]
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Molto comune:	eruzione cutanea[1, 2, 3]
Comune:	eruzione vescicolobollosa[1], eruzione pustolosa[1], orticaria[1], alterazione del colore cutaneo (aumento della pigmentazione)[1, 4], eruzione maculopapulare[1], prurito[1]
Non comune:	angioedema[1, 3, 6], severe reazioni cutanee con sintomi sistemici[7]
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del sistema connettivo	
Molto comune:	aumento della creatina chinasi[1]
Non comune:	rabdomiolisi[3, 5], debolezza muscolare[3, 5]
Raro:	osteomalacia (manifestata come dolore osseo, conduce raramente a fratture)[3, 5, 8], miopatia[3, 5]
Patologie renali e urinarie	
Non comune:	tubulopatia renale prossimale inclusa sindrome di Fanconi[3], aumento della creatinina[3], proteinuria[3]
Raro:	insufficienza renale (acuta e cronica)[3], necrosi tubulare acuta[3], nefrite (inclusa nefrite interstiziale acuta)[3, 8], diabete insipido nefrogenico[3]
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune:	astenia[1, 3]
Comune:	dolore[1], affaticamento[2]

[1] Reazione avversa identificata per emtricitabina.
[2] Reazione avversa identificata per rilpirivina cloridrato.
[3] Reazione avversa identificata per tenofovir disoproxil fumarato.
[4] L'anemia era comune e il cambiamento di colore della pelle (pigmentazione aumentata) erano molto comuni quando emtricitabina era somministrata a pazienti pediatrici (vedere paragrafo 4.8, *Popolazione pediatrica*).
[5] Questa reazione avversa può comparire come conseguenza di una tubulopatia renale prossimale. In assenza di tale condizione non viene considerata correlata a tenofovir disoproxil fumarato.
[6] Questa era una reazione avversa rara per tenofovir disoproxil fumarato. È stata inoltre identificata come reazione avversa per emtricitabina attraverso la sorveglianza post-marketing, ma non è stata osservata negli studi clinici randomizzati controllati in adulti o in studi clinici pediatrici sull'HIV con emtricitabina. La frequenza non comune è stata stimata con un calcolo statistico basato sul numero totale di pazienti esposti a emtricitabina in questi studi clinci (n = 1.563).

[7] Questa reazione avversa è stata identificata tramite sorveglianza post-marketing per Eviplera (combinazione a dose fissa), ma non è stata osservata in studi clinici randomizzati controllati per Eviplera. La frequenza è stata valutata da un calcolo statistico basato sul numero totale di pazienti esposti a Eviplera o a tutti i suoi componenti in studi clinici randomizzati controllati (n = 1.261). Vedere paragrafo 4.8, *Descrizione di alcune reazioni avverse*.

[8] Questa reazione avversa è stata identificata tramite sorveglianza post-marketing per tenofovir disoproxil fumarato. ma non è stata osservata durante gli studi clinici randomizzati controllati o nei programmi di accesso allargato per tenofovir disoproxil fumaratoLa frequenza è stata valutata mediante un calcolo statistico basato sul numero totale di pazienti esposti a tenofovir disoproxil fumarato durante gli studi clinici randomizzati controllati e i programmi di accesso allargato (n = 7.319).

Anomalie delle analisi di laboratorio

Lipidi
Negli studi raggruppati di fase III C209 e C215, condotti in pazienti mai trattati in precedenza, nel braccio trattato con rilpivirina, a 96 settimane, la variazione media rispetto al basale del colesterolo totale (a digiuno) è stata di 5 mg/dL, del colesterolo HDL (a digiuno) di 4 mg/dL, del colesterolo LDL (a digiuno) di 1 mg/dL e dei trigliceridi (a digiuno) di -7 mg/dL. Nello studio di fase III GS-US-264-0106, condotto in pazienti con soppressione virologica passati a Eviplera da un regime contenente un inibitore della proteasi potenziato con ritonavir, a 48 settimane, la variazione media rispetto al basale del colesterolo totale (a digiuno) è stata di -24 mg/dL, del colesterolo HDL (a digiuno) di -2 mg/dL, del colesterolo LDL (a digiuno) di -16 mg/dL e dei trigliceridi (a digiuno) di -64 mg/dL.

Descrizione di alcune reazioni avverse

Compromissione renale
Poiché Eviplera può causare un danno renale, si raccomanda il monitoraggio della funzione renale (vedere paragrafi 4.4 e 4.8 *Sintesi del profilo di sicurezza*). La tubulopatia renale prossimale si è generalmente risolta o è migliorata in seguito a interruzione del trattamento con tenofovir disoproxil fumarato. In alcuni pazienti, tuttavia, la riduzione della clearance della creatinina non si è risolta completamente malgrado l'interruzione del trattamento con tenofovir disoproxil fumarato. Nei pazienti a rischio di compromissione renale (come i pazienti con fattori di rischio renali al basale, malattia da HIV in stato avanzato o i pazienti che assumono contemporaneamente medicinali nefrotossici) è più probabile che il ripristino della funzione renale sia incompleto malgrado l'interruzione del trattamento con tenofovir disoproxil fumarato (vedere paragrafo 4.4).

Interazioni con didanosina
La co-somministrazione di Eviplera e didanosina non è raccomandata in quanto determina un aumento del 40-60% dell'esposizione sistemica a didanosina e può comportare l'aumento del rischio di reazioni avverse didanosina-correlate (vedere paragrafo 4.5). Raramente sono state riportate pancreatite e acidosi lattica, talvolta fatali.

Parametri metabolici
Durante la terapia antiretrovirale il peso e i livelli ematici dei lipidi e del glucosio possono aumentare (vedere paragrafo 4.4).

Sindrome da riattivazione immunitaria
In pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria severa al momento dell'inizio della CART, può insorgere una reazione infiammatoria a infezioni opportunistiche asintomatiche o residuali. Sono stati riportati anche disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves); tuttavia il tempo di insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi anche molti mesi dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Osteonecrosi
Casi di osteonecrosi sono stati riportati soprattutto in pazienti con fattori di rischio generalmente noti, con malattia da HIV in stadio avanzato e/o esposti per lungo tempo alla CART. La frequenza di tali casi è sconosciuta (vedere paragrafo 4.4).

Severe reazioni cutanee
Nell'esperienza post-marketing con Eviplera sono state segnalate severe reazioni cutanee con sintomi sistemici, comprendenti eruzioni cutanee accompagnate da febbre, vescicole, congiuntivite, angioedema, valori elevati della funzionalità epatica e/o eosinofilia (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

Non sono disponibili dati sufficienti per i bambini di età inferiore a 18 anni. Eviplera non è raccomandato in questa popolazione di pazienti (vedere paragrafo 4.2).

Quando emtricitabina (uno dei componenti di Eviplera) è stato somministrato a pazienti pediatrici, le seguenti reazioni avverse sono state osservate più frequentemente in aggiunta alle reazioni avverse riportate negli adulti: l'anemia era comune (9,5%) e il cambiamento di coloredella pelle (aumento della pigmentazione) era molto comune (31,8%) nei pazienti pediatrici (vedere paragrafo 4.8, Tabella delle reazioni avverse).

Altre popolazioni speciali

Anziani
Eviplera non è stato studiato nei pazienti di età superiore a 65 anni. E' più probabile che i pazienti anziani abbiano una funzione renale ridotta, pertanto Eviplera deve essere usato con cautela nel trattamento di questi pazienti (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti con compromissione renale
Dal momento che tenofovir disoproxil fumarato può causare tossicità renale, si raccomanda il monitoraggio stretto della funzione renale nei pazienti con compromissione renale trattati con Eviplera (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.2).

Pazienti co-infetti HIV/HBV o HCV
Il profilo delle reazioni avverse di emtricitabina, rilpivirina cloridrato e tenofovir disoproxil fumarato in pazienti co-infetti da HIV/HBV o HIV/HCV è risultato simile a quello osservato in pazienti infetti da HIV senza co-infezione da HBV. Tuttavia, come prevedibile in questa popolazione di pazienti, l'innalzamento di AST e ALT si è verificato più frequentemente che nella popolazione generale infetta da HIV.

Esacerbazioni dell'epatite dopo interruzione del trattamento
Nei pazienti infetti da HIV con co-infezione da HBV, dopo interruzione del trattamento, sono comparse evidenze cliniche e di laboratorio di esacerbazioni dell'epatite (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Un aumento del rischio di reazioni avverse associate a Eviplera e ai suoi singoli componenti può essere osservato in caso di sovradosaggio.

In caso di sovradosaggio è necessario monitorare il paziente per rilevare eventuali segni di tossicità (vedere paragrafo 4.8) e, all'occorrenza, applicare l'usuale terapia di supporto, con osservazione dello stato clinico del paziente, monitoraggio dei segni vitali ed ECG (intervallo QT).

Non esiste alcun antidoto specifico in caso di sovradosaggio di Eviplera.Fino al 30% della dose di emtricitabina e approssimativamente fino al 10% della dose di tenofovir possono essere eliminate per emodialisi. Non è noto se emtricitabina possa essere eliminata per dialisi peritoneale. Poiché rilpivirina presenta un forte legame con le proteine, è improbabile che con la dialisi si ottenga una rimozione significativa del principio attivo.

La somministrazione di carbone attivo può facilitare la rimozione della porzione di rilpivirina cloridrato non assorbita.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antivirali per uso sistemico; antivirali per il trattamento delle infezioni da HIV, associazioni. Codice ATC: J05AR08.

Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici

Emtricitabina è un analogo sintetico nucleosidico della citidina. Tenofovir disoproxil fumarato viene convertito *in vivo* nella sostanza attiva tenofovir, che è un analogo nucleosidico monofosfato (nucleotide) dell'adenosina monofosfato. Sia emtricitabina che tenofovir hanno un'attività specifica nei confronti del virus dell'immunodeficienza umana (HIV-1 e HIV-2) e del virus dell'epatite B.

Rilpivirina è un NNRTI diarilpirimidinico di HIV-1. L'attività di rilpivirina è mediata dall'inibizione non competitiva della trascrittasi inversa (RT) di HIV-1.

Emtricitabina e tenofovir sono fosforilati dagli enzimi cellulari per formare rispettivamente emtricitabina trifosfato e tenofovir difosfato. Studi *in vitro* hanno dimostrato che sia emtricitabina che tenofovir possono essere completamente fosforilati quando combinati insieme nelle cellule. Emtricitabina trifosfato e tenofovir difosfato inibiscono competitivamente la HIV-1 RT, provocando l'interruzione della catena del DNA.

Sia emtricitabina trifosfato che tenofovir difosfato sono deboli inibitori delle DNA polimerasi dei mammiferi e non vi è stata evidenza di tossicità per i mitocondri né *in vitro* né *in vivo*. Rilpivirina non inibisce le DNA polimerasi α e β cellulari umane e la DNA polimerasi γ mitocondriale.

Attività antivirale *in vitro*

Con la tripla associazione di emtricitabina, rilpivirina e tenofovir è stata osservata un'attività antivirale sinergica in colture cellulari.

L'attività antivirale di emtricitabina nei confronti di isolati clinici e di laboratorio di HIV-1 è stata valutata in linee cellulari linfoblastoidi, nella linea cellulare MAGI-CCR5 e in cellule mononucleate del sangue periferico. I valori di concentrazione efficace al 50% (EC_{50}) per emtricitabina sono stati compresi nell'intervallo 0,0013-0,64 μM.

Emtricitabina ha mostrato attività antivirale in colture cellulari nei confronti dei sottotipi A, B, C, D, E, F e G di HIV-1 (valori di EC_{50} compresi tra 0,007 e 0,075 μM) e ha mostrato attività specifica per il ceppo nei confronti di HIV-2 (valori di EC_{50} compresi tra 0,007 e 1,5 μM).

In studi di associazione su emtricitabina associata a NRTI (abacavir, didanosina, lamivudina, stavudina, tenofovir e zidovudina), NNRTI (delavirdina, efavirenz, nevirapina e rilpivirina) e PI (amprenavir, nelfinavir, ritonavir e saquinavir) sono stati osservati effetti da additivi a sinergici.

Rilpivirina ha dimostrato attività nei confronti di ceppi di laboratorio di HIV-1 di tipo selvaggio in una linea di cellule T acutamente infettata, con un valore mediano di EC_{50} per HIV-1/IIIB di 0,73 nM (0,27 ng/mL). Sebbene rilpivirina abbia dimostrato un'attività limitata *in vitro* nei confronti di HIV-2, con valori di EC_{50} compresi tra 2.510 e 10.830 nM (tra 920 e 3.970 ng/mL), il trattamento dell'infezione da HIV-2 con rilpivirina cloridrato non è raccomandato in assenza di dati clinici.

Rilpivirina ha anche dimostrato attività antivirale nei confronti di un ampio spettro di isolati primari di HIV-1 del gruppo M (sottotipo A, B, C, D, F, G, H), con valori di EC_{50} compresi tra 0,07 e 1,01 nM (tra 0,03 e 0,37 ng/mL) e di isolati primari del gruppo O con valori di EC_{50} compresi tra 2,88 e 8,45 nM (tra 1,06 e 3,10 ng/mL).

L'attività antivirale di tenofovir nei confronti di isolati clinici e di laboratorio di HIV-1 è stata valutata su linee cellulari linfoblastoidi, su monociti/macrofagi primari e su linfociti del sangue periferico. I valori di EC_{50} per tenofovir sono stati compresi nell'intervallo 0,04-8,5 μM).

Tenofovir ha mostrato attività antivirale su culture cellulari nei confronti dei sottotipi A, B, C, D, E, F, G e O di HIV-1 (valori di EC_{50} compresi tra 0,5 e 2,2 μM) e attività specifica per il ceppo nei confronti di HIV-2 (valori di EC_{50} compresi tra 1,6 e 5,5 μM).

In studi di associazione su tenofovir associato a NRTI (abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina, stavudina e zidovudina), NNRTI (delavirdina, efavirenz, nevirapina e rilpivirina) e PI (amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir e saquinavir) sono stati osservati effetti da additivi a sinergici.

Resistenza

Considerando tutti i dati disponibili *in vitro* e i dati derivati da pazienti mai trattati in precedenza, le seguenti mutazioni associate a resistenza della trascrittasi inversa di HIV-1, se presenti al basale, possono influenzare l'attività di Eviplera: K65R, K70E, K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138Q, E138R, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, M184I, M184V, Y188L, H221Y, F227C, M230I, M230L e la combinazione di L100I e K103N.

Non si può escludere un effetto negativo di mutazioni associate a resistenza agli NNRTI diverse da quelle sopra elencate (ad esempio le mutazioni K103N o L100I da sole), in quanto esse non sono state studiate *in vivo* in un numero sufficiente di pazienti.

Come con altri medicinali antiretrovirali, a guidare l'uso di Eviplera devono essere l'analisi delle resistenze e/o i dati anamnestici di resistenza (vedere paragrafo 4.4).

In colture cellulari
In vitro e in alcuni pazienti infetti da HIV-1 è stata osservata resistenza a emtricitabina o tenofovir a causa dello sviluppo della sostituzione M184V o M184I nella RT con emtricitabina o della sostituzione K65R nella RT con tenofovir. Inoltre, con tenofovir è stata selezionata una sostituzione K70E nella trascrittasi inversa di HIV-1 che determina una suscettibilità leggermente ridotta ad abacavir, emtricitabina, tenofovir e lamivudina. Non sono state identificate altre sequenze di resistenza a emtricitabina o tenofovir. I virus resistenti a emtricitabina con mutazione M184V/I hanno presentato resistenza crociata alla lamivudina, ma hanno mantenuto la sensibilità alla didanosina, stavudina, tenofovir, zalcitabina e zidovudina. La mutazione K65R può essere anche selezionata da abacavir o didanosina e risultare in una ridotta suscettibilità a questi agenti e a lamivudina, emtricitabina e tenofovir. Tenofovir disoproxil fumarato deve essere evitato in pazienti HIV-1 che presentano la mutazione K65R. I mutanti HIV-1 K65R, M184V e K65R+M184V conservano la sensibilità a rilpivirina.

Ceppi resistenti a rilpivirina sono stati selezionati in colture cellulari a partire da HIV-1 selvaggio di diverse origini e sottotipi, oltre a HIV-1 resistenti agli NNRTI. Le mutazioni associate a resistenza più frequentemente osservate hanno incluso L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C e M230I.

In pazienti infetti da HIV-1 mai trattati in precedenza
Per le analisi della resistenza è stata impiegata una definizione più ampia di fallimento virologico rispetto alle analisi dell'efficacia primaria. Nell'analisi raggruppata cumulativa della resistenza alla settimana 96 per i pazienti che assumevano rilpivirina in associazione con emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato, nelle prime 48 settimane di tali studi è stato osservato un maggior rischio di fallimento virologico nei pazienti del braccio trattato con rilpivirina (11,5% nel braccio trattato con rilpivirina e 4,2% nel braccio trattato con efavirenz) mentre bassi tassi di fallimento virologico, simili nei due bracci di trattamento, sono stati osservati nell'analisi dalla settimana 48 alla settimana 96 (15 pazienti o il 2,7% nel braccio trattato con rilpivirina e 14 pazienti o il 2,6% nel braccio trattato con efavirenz). Di questi fallimenti virologici, 5/15 (rilpivirina) e 5/14 (efavirenz) si sono verificati in pazienti con una carica virale al basale ≤ 100.000 copie/mL.

In un'analisi raggruppata della resistenza a 96 settimane su pazienti che assumevano emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato + rilpivirina cloridrato negli studi clinici di fase III C209 e C215 sono stati osservati 78 pazienti con fallimento virologico; per 71 di tali pazienti erano disponibili informazioni sulla resistenza genotipica. In questa analisi, le mutazioni associate a resistenza agli NNRTI che si sono sviluppate più frequentemente in questi pazienti sono state V90I, K101E, E138K/Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y e F227C. Le mutazioni più frequenti erano le stesse nella analisi a 48 e a 96 settimane. La presenza delle mutazioni V90I e V189I al basale non ha influenzato la risposta negli studi. La sostituzione E138K è comparsa più frequentemente durante il trattamento con rilpivirina, spesso in associazione alla sostituzione M184I. Il 52% dei pazienti con fallimento virologico nel braccio trattato con rilpivirina ha sviluppato mutazioni concomitanti per gli NNRTI e NRTI. Le mutazioni associate alla resistenza agli NRTI che si sono sviluppate durante il periodo di trattamento in 3 o più pazienti sono state K65R, K70E, M184V/I e K219E.

A 96 settimane, un numero inferiore di pazienti del braccio trattato con rilpivirina e carica virale al basale ≤ 100.000 copie/mL presentava sostituzioni emergenti associate a resistenza e/o resistenza fenotipica alla rilpivirina (7/288) rispetto ai pazienti con carica virale al basale > 100.000 copie/mL (30/262). Tra i pazienti che hanno sviluppato una resistenza alla rilpivirina, 4/7 pazienti con carica virale al basale ≤ 100.000 copie/mL e 28/30 pazienti con carica virale al basale > 100.000 copie/mL presentavano una resistenza crociata ad altri NNRTI.

In pazienti con infezione da HIV-1 con soppressione virologica
Studio GS-US-264-0106: Dei 469 pazienti trattati con Eviplera [317 pazienti passati a Eviplera al basale (braccio Eviplera) e 152 pazienti passati a Eviplera alla settimana 24 (braccio del passaggio ritardato)], un totale di 7 pazienti è stato valutato in merito allo sviluppo di resistenza; in questi pazienti erano disponibili tutti i dati genotipici e fenotipici. A 24 settimane, due pazienti passati a Eviplera al basale (2 pazienti su 317, 0,6%) e un paziente che ha proseguito con il regime a base di inibitore della proteasi potenziato con ritonavir [braccio del proseguimento del regime basale] (1 paziente su 159, 0,6%) hanno sviluppato resistenza genotipica e/o fenotipica ai medicinali sperimentali. Dopo la settimana 24, l'HIV-1 di altri 2 pazienti del braccio Eviplera ha sviluppato resistenza entro la settimana 48 (per un totale di 4 pazienti su 469, 0,9%). I rimanenti 3 pazienti trattati con Eviplera non hanno presentato alcuna resistenza emergente.

Le mutazioni di resistenza emergenti più comuni nei pazienti trattati con Eviplera sono state M184V/I e E138K per la trascrittasi inversa. Tutti i pazienti hanno mantenuto la sensibilità a tenofovir. Dei 24 pazienti trattati con Eviplera che al basale presentavano nell'HIV-1 la sostituzione preesistente K103N associata a NNRTI, 17 pazienti su 18 nel braccio Eviplera e 5 pazienti su 6 nel braccio di proseguimento del regime basale, dopo il passaggio a Eviplera, hanno mantenuto la soppressione virologica, rispettivamente per 48 settimane e 24 settimane di trattamento. Un paziente con sostituzione K103N preesistente al basale ha presentato fallimento virologico con ulteriore resistenza emergente entro la settimana 48.

Studio GS-US-264-0111: A 48 settimane non si è sviluppata alcuna resistenza emergente nei 2 pazienti con fallimento virologico tra quelli passati a Eviplera da efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil (0 pazienti su 49).

Resistenza crociata

Non è stata dimostrata alcuna resistenza crociata significativa tra varianti di HIV-1 resistenti a rilpivirina ed emtricitabina o tenofovir o tra varianti resistenti a emtricitabina o tenofovir e rilpivirina.

In colture cellulari
Emtricitabina
I virus resistenti a emtricitabina con la sostituzione M184V/I presentavano una resistenza crociata a lamivudina, ma sono rimasti sensibili a didanosina, stavudina, tenofovir e zidovudina.

I virus che presentano sostituzioni che conferiscono una ridotta sensibilità a stavudina e zidovudina (mutazioni degli analoghi della timidina, TAM) (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, K219Q/E) o didanosina (L74V) sono rimasti sensibili a emtricitabina. HIV-1 contenenti la sostituzione K103N o altre sostituzioni associate alla resistenza a rilpivirina e ad altri NNRTI erano sensibili a emtricitabina.

Rilpivirina cloridrato
In un insieme di 67 ceppi ricombinanti di HIV-1 di laboratorio con una mutazione associata a resistenza nelle posizioni RT associate alla resistenza agli NNRTI, incluse le più comuni K103N e Y181C, rilpivirina ha mostrato un'attività antivirale nei confronti di 64 (96%) di questi ceppi. Le mutazioni singole associate a resistenza correlate a una perdita di sensibilità a rilpivirina sono state: K101P e Y181V/I. La sostituzione K103N da sola non ha determinato una riduzione della sensibilità a rilpivirina, ma l'associazione di K103N e L100I ha determinato una riduzione di 7 volte della sensibilità a rilpivirina. In un altro studio, la sostituzione Y188L ha determinato una riduzione della sensibilità a rilpivirina di 9 volte per gli isolati clinici e di 6 volte per i mutanti sito-diretti.

Tenofovir disoproxil fumarato
La sostituzione K65R e anche la sostituzione K70E determinano una ridotta sensibilità ad abacavir, didanosina, lamivudina, emtricitabina e tenofovir, ma mantengono la sensibilità a zidovudina.

I pazienti con HIV-1 che presentano 3 o più TAM che includono sia le sostituzioni M41L o L210W della transcrittasi inversa hanno dimostrato ridotta risposta al tenofovir disoproxil fumarato.

La risposta virologica a tenofovir disoproxil fumarato non si è ridotta nei pazienti affetti da HIV-1 che esprimevano la sostituzione M184V associata a resistenza ad abacavir/emtricitabina/lamivudina.

I ceppi di HIV-1 contenenti le sostituzioni K103N, Y181C o associate a rilpivirina con resistenza agli NNRTI erano sensibili a tenofovir.

In pazienti mai trattati in precedenza
Gli esiti di resistenza, inclusa la resistenza crociata agli altri NNRTI, in pazienti che ricevevano rilpivirina cloridrato in associazione con emitricitabina/tenofovir disoproxil fumarato in studi di fase III (dati raggruppati degli studi C209 e C215) e che hanno presentato fallimento virologico, sono riportati nella Tabella 3.

Tabella 3: Esiti di resistenza fenotipica e resistenza crociata derivati dagli studi C209 e C215 (dati raggruppati) per pazienti che ricevevano rilpivirina cloridrato in associazione con emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato alla settimana 96 (basati sull'analisi della resistenza)

	In pazienti con dati fenotipici (n = 66)	In pazienti con BLVL[1] ≤ 100.000 copie/mL (n = 22)	In pazienti con BLVL[1] > 100.000 copie/mL (n = 44)
Resistenza a rilpivirina[2]	31/66	4/22	27/44
Resistenza crociata[3] a			
etravirina	28/31	3/4	25/27
efavirenz	27/31	3/4	24/27
nevirapina	13/31	1/4	12/27
Resistanza a emtricitabina/lamivudina (M184I/V)	40/66	9/22	31/44
Resistenza a tenofovir (K65R)	2/66	0/22	2/44

[1] BLVL = *Baseline viral load* (carica virale al basale).
[2] Resistenza fenotipica alla rilpivirina (variazione > 3,7 volte rispetto al controllo).
[3] Resistenza fenotipica (Antivirogram).

In pazienti con infezione da HIV-1 con soppressione virologica
Nello studio GS-US-264-0106, in 4 dei 469 pazienti passati a Eviplera da un regime a base di inibitore della proteasi potenziato con ritonavir, l'HIV-1 presentava una ridotta suscettibilità ad almeno un componente di Eviplera a 48 settimane. Una resistenza *de novo* a emtricitabina/lamivudina è stata osservata in 4 casi e anche a rilpivirina in 2 casi, con conseguente resistenza crociata a efavirenz (2/2), nevirapina (2/2) ed etravirina (1/2).

Effetti sull'elettrocardiogramma

L'effetto di rilpivirina cloridrato alla dose raccomandata di 25 mg una volta al giorno sull'intervallo QTcF è stato valutato in uno studio in crossover, randomizzato, controllato verso placebo e principio attivo (moxifloxacina 400 mg una volta al giorno), su 60 adulti sani, con 13 misurazioni nell'arco di 24 ore allo stato stazionario. Rilpivirina cloridrato, alla dose raccomandata di 25 mg una volta al giorno, non è associata a effetti clinicamente rilevanti sul QTc.

Quando sono state studiate dosi sovraterapeutiche di 75 mg una volta al giorno e 300 mg una volta al giorno di rilpivirina cloridrato in adulti sani, le differenze medie massime accoppiate al tempo (limite di confidenza superiore al 95%) dell'intervallo QTcF rispetto al placebo dopo correzione basale sono state rispettivamente 10,7 (15,3) e 23,3 (28,4) msec. La somministrazione allo stato stazionario di rilpivirina cloridrato 75 mg una volta al giorno e 300 mg una volta al giorno ha determinato una C_{max} media rispettivamente 2,6 e 6,7 volte circa più alta della C_{max} media allo stato stazionario osservata con la dose raccomandata di 25 mg al giorno di rilpivirina cloridrato.

Esperienza clinica

Pazienti infetti da HIV-1 mai trattati in precedenza
L'efficacia di Eviplera si basa sulle analisi dei dati a 96 settimane dei due studi randomizzati, in doppio cieco e controllati C209 e C215. Sono stati arruolati pazienti infetti da HIV-1 mai trattati in precedenza con antivirali (n = 1.368) che avevano un HIV RNA plasmatico ≥ 5.000 copie/mL ed erano sottoposti a screening per la sensibilità agli N(t)RTI e per l'assenza di mutazioni associate alla resistenza a NNRTI specifici. Gli studi presentano un disegno identico ad eccezione del regime di base (*background regimen*, BR). I pazienti sono stati randomizzati con un rapporto 1:1 a ricevere rilpivirina cloridrato 25 mg (n = 686) una volta al giorno o efavirenz 600 mg (n = 682) una volta al giorno in aggiunta a un BR. Nello studio C209 (n = 690), il BR era emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato. Nello studio C215 (n = 678) il BR consisteva in 2 N(t)RTI scelti dallo sperimentatore: emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (60%, n = 406) o lamivudina/zidovudina (30%, n = 204) o abacavir più lamivudina (10%, n = 68).

Nell'analisi raggruppata dei dati di C209 e C215 su pazienti che avevano ricevuto un trattamento di base con emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato, le caratteristiche demografiche e basali erano equilibrate tra il braccio trattato con rilpivirina e quello trattato con efavirenz. La Tabella 4 mostra le caratteristiche demografiche e basali scelte della malattia. L'HIV-1 RNA medio plasmatico era rispettivamente di 5,0 e 5,0 $\log_{10}$ copie/mL e la conta mediana di CD4 era rispettivamente di 247 x 10^6 cellule/L e 261 x 10^6 cellule/L nei pazienti randomizzati ad assumere rilpivirina ed efavirenz.

Tabella 4: Caratteristiche demografiche e basali dei pazienti adulti mai trattati in precedenza con antiretrovirali infetti da HIV-1 negli studi C209 e C215 (dati raggruppati per i pazienti che ricevevano rilpivirina cloridrato o efavirenz in associazione a emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato) alla settimana 96.

	Rilpivirina + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil fumarato n = 550	**Efavirenz + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil fumarato n = 546**
Caratteristiche demografiche		
Età mediana (intervallo), anni	36,0 (18-78)	36,0 (19-69)
Sesso		
Maschile	78%	79%
Femminile	22%	21%
Etnia		
Bianca	64%	61%
Nera/Afroamericana	25%	23%
Asiatica	10%	13%
Altro	1%	1%
Non permesso chiedere in base ai regolamenti locali	1%	1%
Caratteristiche della malattia al basale		
HIV-1 RNA plasmatico mediano al basale (intervallo), $\log_{10}$ copie/mL	5,0 (2-7)	5,0 (3-7)
Conta mediana al basale delle cellule CD4+ (intervallo) x10^6 cellule/L	247 (1-888)	261 (1-857)
Percentuale di pazienti con co-infezione da virus dell'epatite B/C	7,7%	8,1%

Un'analisi di sottogruppo della risposta virologica (< 50 copie/mL di HIV-1 RNA) a 48 e a 96 settimane e del fallimento virologico in base alla carica virale al basale (dati raggruppati dei due studi clinici di fase III C209 e C215 per i pazienti che ricevevano il regime di base emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato) è presentata nella Tabella 5. Il tasso di risposta (carica virale confermata non rilevabile < 50 copie/mL di HIV-1 RNA) alla settimana 96 era comparabile tra il braccio trattato con rilpivirina e quello trattato con efavirenz. L'incidenza di fallimento virologico era superiore nel braccio trattato con rilpivirina rispetto a quello trattato con efavirenz alla settimana 96, ma la maggior parte dei fallimenti virologici si è verificata nelle prime 48 settimane di trattamento. Le interruzioni alla settimana 96 dovute a eventi avversi sono state superiori nel braccio trattato con efavirenz che nel braccio trattato con rilpivirina.

Tabella 5. Esiti virologici del trattamento randomizzato degli studi C209 e C215 (dati raggruppati per i pazienti che ricevevano rilpivirina cloridrato o efavirenz in associazione a emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato) alla settimana 48 (primari) e alla settimana 96.

	Rilpivirina + Emtricitabina/ Tenofovir disoproxil fumarato n = 550	**Efavirenz + Emtricitabina/ Tenofovir disoproxil fumarato n = 546**	**Rilpivirina + Emtricitabina/ Tenofovir disoproxil fumarato n = 550**	**Efavirenz + Emtricitabina/ Tenofovir disoproxil fumarato n = 546**
	Settimana 48		**Settimana 96**	
Risposta globale (HIV-1 RNA < 50 copie/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)
In base alla carica virale al basale (copie/mL)				
≤ 100.000	**89,6% (258/288) (86,1; 93,1)**	**84,8% (217/256) (80,4; 89,2)**	**83,7% (241/288)**	**80,8% (206/255)**
> 100.000	76,7% (201/262) (71,6; 81,8)	80,3% (233/290) (75,8; 84,9)	69,5% (182/262)	74,2% (216/291)
In base alla conta di CD4 al basale (x 10^6 cellule/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)
Mancata risposta				
Fallimento virologico (tutti i pazienti)	9,5% (52/550)	4,2% (23/546)	11,5% (63/550)[c]	5,1% (28/546)[d]
In base alla carica virale al basale (copie/mL)				
≤ 100.000	**4,2% (12/288)**	**2,3% (6/256)**	**5,9% (17/288)**	**2,4% (6/255)**
> 100.000	15,3% (40/262)	5,9% (17/290)	17,6% (46/262)	7,6% (22/291)
Morte	0	0,2% (1/546)	0	0,7% (4/546)
Interruzione dovuta a evento avverso (EA)	2,2% (12/550)	7,1% (39/546)	3,6% (20/550)	8,1% (44/546)
Interruzione non dovuta a EA[e]	4,9% (27/550)	6,0% (33/546)	8% (44/550)	8,8% (48/546)

n = numero rotale di pazienti per gruppo di trattamento.

a ITT TLOVR = tempo alla perdita della risposta virologica nella popolazione *intention to treat*.

b La differenza del tasso di risposta è pari all'1% (intervallo di confidenza al 95% compreso tra -3% e 6%) usando l'approssimazione normale.

c Si sono verificati 17 nuovi fallimenti virologici tra l'analisi primaria alla settimana 48 e la settimana 96 (6 pazienti con carica virale al basale ≤ 100.000 copie/mL e 11 pazienti con carica virale al basale > 100.000 copie/mL). Vi sono anche state riclassificazioni nell'analisi primaria alla settimana 48, di cui la più frequente è stata da fallimento virologico a interruzione per motivi non legati a EA.

d Si sono verificati 10 nuovi fallimenti virologici tra l'analisi primaria alla settimana 48 e la settimana 96 (3 pazienti con carica virale al basale ≤ 100.000 copie/mL e 7 pazienti con carica virale al basale > 100.000 copie/mL). Vi sono anche state riclassificazioni nell'analisi primaria alla settimana 48, di cui la più frequente è stata da fallimento virologico a interruzione per motivi non legati a EA.

e ad es. perso durante il follow-up, mancata compliance, ritiro del consenso.

Emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato + rilpivirina cloridrato ha dimostrato di essere non inferiore nell'ottenere meno di 50 copie/mL di HIV-1 RNA rispetto a emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato + efavirenz.

Le variazioni medie nella conta dei CD4 dal basale alla settimana 96 sono state +226 x 10^6 cellule/L e +222 x 10^6 cellule/L, rispettivamente nei bracci di trattamento con rilpivirina e con efavirenz dei pazienti che ricevevano il regime di base emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato.

Non si sono osservati nuovi pattern di resistenza crociata alla settimana 96 rispetto alla settimana 48. Gli esiti di resistenza per i pazienti con fallimento virologico e resistenza fenotipica, definiti secondo il protocollo alla settimana 96, sono riportati nella Tabella 6:

Tabella 6: Esiti di resistenza fenotipica degli studi C209 e C215 alla settimana 96 (basati sull'analisi della resistenza) (dati raggruppati per i pazienti che ricevevano rilpivirina cloridrato o efavirenz in associazione a emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato)

	Rilpivirina + emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato n = 550	**Efavirenz + emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato n = 546**
Resistenza a emtricitabina/lamivudina	7,3% (40/550)	0,9% (5/546)
Resistenza a rilpivirina	5,6% (31/550)	0
Resistenza a efavirenz	5,1% (28/550)	2,2% (12/546)

Nei pazienti che non hanno risposto a Eviplera e che hanno sviluppato resistenza a Eviplera è generalmente stata osservata una resistenza crociata ad altri NNRTI approvati (etravirina, efavirenz, nevirapina).

Pazienti con infezione da HIV-1 con soppressione virologica
Studio GS-US-264-0106
L'efficacia e la sicurezza del passaggio da un inibitore della proteasi potenziato con ritonavir in associazione a due NRTI al regime a compressa singola di Eviplera sono state determinate in uno studio randomizzato, in aperto, in adulti infetti da HIV-1 con soppressione virologica. I pazienti dovevano essere al primo o secondo regime terapeutico antiretrovirale senza precedente fallimento virologico, senza resistenza attuale o precedente a uno qualsiasi dei tre componenti di Eviplera e con soppressione stabile (HIV-1 RNA < 50 copie/mL) per almeno 6 mesi prima dello screening. I pazienti sono stati randomizzati con un rapporto di 2:1 al passaggio a Eviplera al basale (braccio Eviplera, n = 317) o al proseguimento del regime antiretrovirale basale per 24 settimane (braccio di proseguimento del regime basale, n = 159) prima del passaggio a Eviplera per altre 24 settimane (braccio del passaggio ritardato, n = 152). L'età media dei pazienti era di 42 anni (intervallo 19-73), l'88% era di sesso maschile, il 77% era di etnia bianca, il 17% di etnia nera e il 17% di etnia ispanica/latinoamericana. La conta media dei CD4 al basale era di 584 x 10^6 cellule/L (intervallo 42-1.484). La randomizzazione è stata stratificata in base all'uso di tenofovir disoproxil fumarato e/o lopinavir/ritonavir nel regime basale.

Gli esiti del trattamento per 24 settimane sono riportati nella Tabella 7.

Tabella 7: Esiti del trattamento randomizzato nello studio GS-US-264-0106 alla settimana 24[a]

	Braccio Eviplera n = 317	**Braccio di proseguimento del regime basale n = 159**
Successo virologico dopo 24 settimane di trattamento[b] HIV-1 RNA < 50 copie/mL	94% (297/317)	90% (143/159)
Fallimento virologico[c]	1% (3/317)	5% (8/159)
Nessun dato virologico nella finestra della settimana 24		
Interruzione del medicinale sperimentale a causa di EA o decesso[d]	2% (6/317)	0%
Interruzione del medicinale sperimentale per motivi diversi e ultimo HIV-1 RNA disponibile < 50 copie/mL[e]	3% (11/317)	3% (5/159)
Dati assenti nella finestra di osservazione, ma con assunzione del medicinale sperimentale	0%	2% (3/159)
Aumento mediano dei CD4 dal basale (x 10^6 cellule/L)	+10	+22

a Finestra della settimana 24 tra i giorni 127 e 210 (inclusi).
b Analisi *snapshot*.
c Include i pazienti con HIV-1 RNA ≥ 50 copie/mL nella finestra della settimana 24, i pazienti che hanno interrotto precocemente l'assunzione a causa di mancata efficacia o perdita dell'efficacia, i pazienti che hanno interrotto l'assunzione per ragioni diverse da un evento avverso o decesso e che al momento dell'interruzione presentavano un carico virale ≥ 50 copie/mL.
d Include i pazienti che hanno interrotto l'assunzione a causa di eventi avversi o decesso in qualsiasi momento dal giorno 1 fino alla finestra della settimana 24 e per i quali quindi non sono disponibili dati virologici sul trattamento nella finestra specificata.
e Include i pazienti che hanno interrotto l'assunzione per ragioni diverse da un eventi avversi, decesso o mancata efficacia o perdita dell'efficacia, cioè ritiro del consenso, perso durante il follow-up ecc.

Il passaggio a Eviplera è stato non inferiore nel mantenimento di HIV-1 RNA < 50 copie/mL in confronto ai pazienti che hanno proseguito con un inibitore della proteasi potenziato con ritonavir in associazione a due NRTI [differenza tra i trattamenti (95% CI): + 3,8% (da -1,6% a 9,1%)].

Tra i pazienti del braccio di proseguimento del regime basale che hanno mantenuto tale regime per 24 settimane e sono quindi passati a Eviplera, il 92% (140/152) presentava HIV-1 RNA < 50 copie/mL dopo 24 settimane di Eviplera; questi dati sono coerenti con i risultati alla settimana 24 dei pazienti passati a Eviplera al basale.

Alla settimana 48, l'89% (283/317) dei pazienti randomizzati al passaggio a Eviplera al basale (Eviplera) presentava HIV-1 RNA < 50 copie/mL, nel 3% (8/317) è stato riscontrato un fallimento virologico (HIV RNA ≥ 50 copie/mL) e nell'8% (26/317) non erano disponibili dati nella finestra della settimana 48. Dei 26 pazienti senza dati disponibili nella finestra della settimana 48, 7 pazienti hanno interrotto il trattamento a causa di un evento avverso o decesso, 16 pazienti lo hanno interrotto per altri motivi e 3 pazienti non avevano dati, ma hanno proseguito con l'assunzione del medicinale sperimentale. La variazione mediana della conta dei CD4 alla settimana 48 è stata di +17 x 10^6 cellule/L all'analisi effettuata durante il trattamento.

Vi sono stati 7/317 pazienti (2%) nel braccio Eviplera e 6/152 pazienti (4%) nel braccio del passaggio ritardato che hanno interrotto definitivamente l'assunzione del medicinale sperimentale a causa di eventi avversi emergenti dal trattamento (EAET). Nessun paziente ha interrotto lo studio a causa di un EAET nel braccio di proseguimento del regime basale.

Studio GS-US-264-0111
L'efficacia, la sicurezza e le proprietà farmacocinetiche del passaggio dal regime a singola compressa di efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil al regime a singola compressa di Eviplera sono state valutate in uno studio in aperto in adulti infetti da HIV-1 con soppressione virologica. I pazienti dovevano aver ricevuto in precedenza solo efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil come primo

regime antiretrovirale per almeno tre mesi e desiderare di cambiare regime per intolleranza a efavirenz. I pazienti dovevano presentare una soppressione virologica stabile per almeno 8 settimane prima dell'inclusione nello studio, senza resistenza attuale o precedente a uno qualsiasi dei tre componenti di Eviplera e con HIV-1 RNA < 50 copie/mL al momento dello screening. I pazienti sono passati da efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil a Eviplera senza alcun periodo di sospensione. Dei 49 pazienti che hanno ricevuto almeno una dose di Eviplera, il 100% ha mantenuto la soppressione virologica (HIV-1 RNA < 50 copie/mL) alla settimana 12 e alla settimana 24. Alla settimana 48, il 94% (46/49) dei pazienti presentava ancora soppressione virologica e nel 4% (2/49) è stato riscontrato un fallimento virologico (HIV-1 RNA ≥ 50 copie/mL). Un paziente (2%) non aveva dati disponibili nella finestra della settimana 48; il medicinale sperimentale è stato interrotto a causa di una violazione del protocollo (cioè per un motivo diverso da EA o decesso) e l'ultimo HIV-1 RNA disponibile era < 50 copie/mL.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Eviplera in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica trattati per l'HIV-1 (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La bioequivalenza di una compressa rivestita con film di Eviplera con una capsula rigida di emtricitabina 200 mg, una compressa rivestita con film di rilpivirina (come cloridrato) 25 mg e una compressa rivestita con film di tenofovir disoproxil (come fumarato) 245 mg è stata valutata dopo somministrazione in dose singola in soggetti sani a stomaco pieno. A seguito della somministrazione orale di Eviplera con il cibo, emtricitabina è rapidamente e ampiamente assorbita e le concentrazioni plasmatiche massime sono raggiunte entro 2,5 ore dall'assunzione. Le concentrazioni massime di tenofovir sono osservate nel plasma entro 2 ore e le concentrazioni plasmatiche massime di rilpivirina sono generalmente raggiunte entro 4-5 ore. In seguito a somministrazione orale di tenofovir disoproxil fumarato a pazienti infetti da HIV, tenofovir disoproxil fumarato è rapidamente assorbito e convertito in tenofovir. La biodisponibilità assoluta di emtricitabina capsule rigide da 200 mg è stata stimata pari al 93%. La biodisponibilità orale di tenofovir dalle compresse di tenofovir disoproxil fumarato nei pazienti a digiuno è stata approssimativamente del 25%. La biodisponibilità assoluta di rilpivirina non è nota. La somministrazione di Eviplera a soggetti sani adulti con un pasto leggero (390 kcal) o con un pasto standard (540 kcal) ha determinato un aumento dell'esposizione a rilpivirina e tenofovir rispetto alla somministrazione a digiuno. La C_{max} e l'AUC di rilpivirina sono aumentate rispettivamente del 34% e del 9% con un pasto leggero e del 26% e del 16% con un pasto standard. La C_{max} e l'AUC di tenofovir sono aumentate rispettivamente del 12% e del 28% con un pasto leggero e del 32% e del 38% con un pasto standard. L'esposizione a emtricitabina non è stata influenzata dal cibo. Eviplera deve essere somministrato con del cibo per garantire l'assorbimento ottimale (vedere paragrafo 4.2).

Distribuzione

A seguito di somministrazione endovenosa, il volume di distribuzione dei singoli componenti emtricitabina e tenofovir è stato stimato in circa 1.400 mL/kg e 800 mL/kg rispettivamente. In seguito alla somministrazione orale dei singoli componenti emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato, emtricitabina e tenofovir vengono ampiamente distribuiti nell'organismo. *In vitro* il legame di emtricitabina alle proteine plasmatiche umane è stato < 4% e, indipendente dalla concentrazione, nel range da 0,02 a 200 µg/mL. Il legame di rilpivirina alle proteine plasmatiche umane *in vitro* è di circa il 99,7% e riguarda principalmente l'albumina. Nel range di concentrazione di tenofovir da 0,01 a 25 µg/mL, il legame *in vitro* di tenofovir alle proteine plasmatiche o alle sieroproteine era rispettivamente inferiore a 0,7% e 7,2%.

Biotrasformazione

Vi è un limitato metabolismo di emtricitabina. La biotrasformazione di emtricitabina include l'ossidazione del gruppo tiolico per formare 3'-solfossido diastereomeri (circa 9% della dose) e la coniugazione con l'acido glucuronico per formare 2'-O-glucuronide (circa 4% della dose). Esperimenti *in vitro* indicano che rilpivirina cloridrato subisce principalmente un metabolismo ossidativo mediato dal sistema del citocromo P450 (CYP)3A. Gli studi *in vitro* hanno determinato che né tenofovir disoproxil fumarato né tenofovir sono substrati degli enzimi CYP450. Né emtricitabina né tenofovir inibiscono *in vitro* il metabolismo dei farmaci mediato da una delle principali isoforme umane CYP450 coinvolte nella biotrasformazione dei farmaci. Inoltre, emtricitabina non inibisce la uridin-5'-difosfoglucuroniltransferasi, enzima responsabile della glucuronidazione.

Eliminazione

Emtricitabina viene escreta principalmente dai reni, con recupero completo della dose ottenuto nelle urine (circa 86%) e nelle feci (circa 14%). Il tredici percento della dose di emtricitabina viene recuperato nelle urine sotto forma di tre metaboliti. La clearance sistemica di emtricitabina è in media di 307 mL/min. A seguito di somministrazione orale, l'emivita di eliminazione di emtricitabina è di circa 10 ore.

L'emivita terminale di eliminazione di rilpivirina è di circa 45 ore. Dopo somministrazione orale di una dose singola di ^{14}C-rilpivirina, è stata ritrovata rispettivamente nelle feci e nell'urina in media l'85% e il 6,1% della radioattività. Nelle feci, la rilpivirina non modificata ha rappresentato all'incirca il 25% della dose somministrata. Nell'urina sono state rilevate solo tracce di rilpivirina non modificata (< 1% della dose).

Tenofovir viene eliminato principalmente per via renale sia tramite filtrazione che per mezzo di un sistema di trasporto tubulare attivo (trasportatore anionico organico umano 1 [hOAT1]) con circa il 70-80% della dose escreta inalterata nell'urina a seguito di somministrazione endovenosa. La clearance apparente di tenofovir si aggirava attorno a circa 307 mL/min. La clearance renale è stata valutata attorno a circa 210 mL/min, valore superiore alla velocità di filtrazione glomerulare. Ciò indica che la secrezione tubulare attiva è un elemento importante dell'eliminazione di tenofovir. In seguito a somministrazione orale, l'emivita di eliminazione di tenofovir è risultata di circa 12-18 ore.

Anziani

Le analisi farmacocinetiche di popolazione su pazienti infetti da HIV hanno dimostrato che la farmacocinetica di rilpivirina non varia nell'intervallo di età considerato (da 18 a 78 anni), con solo 2 pazienti di età pari o superiore a 65 anni.

Sesso

La farmacocinetica di emtricitabina e tenofovir è simile negli uomini e nelle donne. Non sono state rilevate differenze clinicamente significative della farmacocinetica di rilpivirina tra gli uomini e le donne.

Etnia

Non sono state identificate differenze farmacocinetiche clinicamente significative relative all'etnicità.

Popolazione pediatrica

In generale, la farmacocinetica dell'emtricitabina nei neonati, nei bambini e negli adolescenti (di età compresa tra 4 mesi e 18 anni) è simile a quella osservata negli adulti. La farmacocinetica di rilpivirina e di tenofovir disoproxil fumarato nei bambini e negli adolescenti è in corso di studio. Non possono essere emesse raccomandazioni sul dosaggio per i pazienti pediatrici a causa dell'insufficienza di dati (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione renale

Dati limitati ottenuti da studi clinici supportano la somministrazione una volta al giorno di Eviplera in pazienti con compromissione renale lieve (clearance della creatinina 50-80 mL/min). I dati di sicurezza a lungo termine sui componenti emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato di Eviplera, tuttavia, non sono stati valutati in pazienti con compromissione renale lieve. Nei pazienti con compromissione renale lieve, quindi, Eviplera deve essere usato solo se si ritiene che i potenziali vantaggi del trattamento superino i potenziali rischi (vedere i paragrafi 4.2 e 4.4).

Eviplera non è raccomandato nei pazienti con compromissione renale moderata o severa (clearance della creatinina < 50 mL/min). I pazienti con compromissione renale moderata o severa necessitano di una modifica dell'intervallo tra le somministrazioni di emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato, che non può essere ottenuta con la compressa di associazione (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

I parametri farmacocinetici sono stati principalmente determinati in seguito alla somministrazione di una singola dose di emtricitabina 200 mg o tenofovir disoproxil 245 mg a pazienti non infetti da HIV con vari gradi di compromissione renale. Il grado di compromissione renale è stato definito in base alla clearance della creatinina (CrCL) (funzione renale normale quando CrCL > 80 mL/min; lieve compromissione con CrCL = 50-79 mL/min; moderata compromissione con CrCL = 30-49 mL/min e severa compromissione con CrCL = 10-29 mL/min).

L'esposizione media (%CV) ad emtricitabina è aumentata da 12 (25%) µg•h/mL in pazienti con funzione renale normale a 20 (6%) µg•h/mL, 25 (23%) µg•h/mL e 34 (6%) µg•h/mL, rispettivamente, in pazienti con compromissione renale lieve, moderata e .

L'esposizione media (%CV) a tenofovir è aumentata da 2.185 (12%) ng•h/mL in pazienti con funzione renale normale a 3.064 (30%) ng•h/mL, 6.009 (42%) ng•h/mL e 15.985 (45%) ng•h/mL rispettivamente in pazienti con lieve, moderata e severa compromissione renale.

In pazienti con malattia renale allo stadio finale (*end-stage renal disease*, ESRD) che richiedono emodialisi, l'esposizione al farmaco tra le dialisi aumenta sostanzialmente a 53 µg•h/mL (19%) nelle 72 ore per emtricitabina e a 42.857 ng•h/mL (29%) di tenofovir nelle 48 ore.

E' stato condotto un piccolo studio clinico per valutare la sicurezza, l'attività antivirale e la farmacocinetica di tenofovir disoproxil fumarato in associazione con emtricitabina in pazienti infetti da HIV con compromissione renale. Un sottogruppo di pazienti con clearance della creatinina al basale tra 50 e 60 mL/min, in trattamento con una dose unica giornaliera, ha mostrato un'esposizione a tenofovir da 2 a 4 volte più elevata e un peggioramento della funzione renale.

La farmacocinetica di rilpivirina non è stata studiata nei pazienti con insufficienza renale. L'eliminazione renale di rilpivirina è trascurabile. Nei pazienti con severa compromissione renale o ESRD, le concentrazioni plasmatiche possono essere maggiori a causa dell'alterazione dell'assorbimento, della distribuzione e/o del metabolismo del farmaco conseguenti a disfunzione renale. Poiché rilpivirina è altamente legata alle proteine plasmatiche, è improbabile che venga rimossa in modo significativo mediante emodialisi o dialisi peritoneale (vedere paragrafo 4.9).

Compromissione epatica

Non è necessaria alcuna modifica della dose di Eviplera, ma si suggerisce cautela nei pazienti con compromissione epatica moderata. Eviplera non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica gsevera (CPT di grado C). Eviplera, quindi, non è raccomandato nei pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

La farmacocinetica di emtricitabina non è stata studiata in pazienti con vario grado di insufficienza epatica.

Rilpivirina cloridrato è principalmente metabolizzata ed eliminata dal fegato. In uno studio che ha confrontato 8 pazienti con compromissione epatica lieve (CPT di grado A) con 8 controlli corrispondenti e 8 pazienti con compromissione epatica moderata (CPT di grado B) con 8 controlli corrispondenti, l'esposizione a dosi multiple di rilpivirina è stata superiore del 47% nei pazienti con compromissione epatica lieve e superiore del 5% nei pazienti con compromissione epatica moderata. Rilpivirina non è stata studiata nei pazienti con compromissione epatica severa (CPT di grado C) (vedere paragrafo 4.2). Tuttavia, non si può escludere la possibilità che l'esposizione alla rilpivirina non legata, farmacologicamente attiva, sia aumentata in misura significativa in caso di compromissione moderata.

È stata somministrata una dose unica di 245 mg di tenofovir disoproxil a soggetti non infetti da HIV con vari gradi di compromissione epatica come definito dalla classificazione CPT. La farmacocinetica di tenofovir non è risultata sostanzialmente modificata nei soggetti con compromissione epatica suggerendo che non è necessario un aggiustamento della dose in questi soggetti. La media (%CV) dei valori di C_{max} e $AUC_{0-\infty}$ di tenofovir è stata rispettivamente di 223 (34,8%) ng/mL e 2.050 (50,8%) ng•h/mL nei soggetti normali in confronto ai 289 (46,0%) ng/mL e 2.310 (43,5%) ng•h/mL nei soggetti con moderata compromissione epatica ed a 305 (24,8%) ng/mL e 2.740 (44,0%) ng•h/mL nei soggetti con severa compromissione epatica.

Co-infezione con il virus dell'epatite B e/o dell'epatite C

In generale, la farmacocinetica dell'emtricitabina in pazienti infetti da HBV è risultata simile a quella dei soggetti sani e dei pazienti infetti da HIV.

Le analisi farmacocinetiche di popolazione indicano che la co-infezione con il virus dell'epatite B e/o C non ha effetti clinicamente rilevanti sull'esposizione a rilpivirina.

Passaggio da un regime a base di efavirenz

I dati di efficacia dello studio GS-US-264-0111 (vedere paragrafo 5.1) indicano che il breve periodo di minor esposizione a rilpivirina non altera l'efficacia antivirale di Eviplera. In seguito alla riduzione dei livelli plasmatici di efavirenz, l'effetto induttivo è diminuito e le concentrazioni di rilpivirina hanno iniziato a normalizzarsi. Nel periodo dopo il passaggio di regime in cui i livelli plasmatici di efavirenz si sono ridotti e i livelli plasmatici di rilpivirina sono aumentati, nessuno dei pazienti ha presentato livelli di efavirenz o di rilpivirina inferiori ai rispettivi livelli IC_{90} allo stesso tempo. Non è necessario alcun aggiustamento della dose dopo il passaggio da un regime contenente efavirenz.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici su emtricitabina non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

I dati preclinici su rilpivirina cloridrato non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi di *safety pharmacology*, disposizione del farmaco, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità della riproduzione e dello sviluppo. Tossicità epatica associata all'induzione degli enzimi epatici è stata osservata in roditori. Nel cane sono stati osservati effetti simili a colestasi.

Studi di cancerogenicità su rilpivirina nel topo e nel ratto hanno rivelato un potenziale cancerogeno specifico per queste specie, ma ritenuto privo di rilevanza per gli esseri umani.

Gli studi sugli animali hanno dimostrato un passaggio limitato di rilpivirina nella placenta. Non è noto se il trasferimento di rilpivirina nella placenta si verifichi nelle donne in gravidanza. Non si è verificata teratogenicità con rilpivirina in ratti e conigli.

I dati preclinici su tenofovir disoproxil fumarato non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità della riproduzione e dello sviluppo. I risultati di studi di tossicità a dosi ripetute effettuati su ratti, cani e scimmie a livelli analoghi o superiori a quelli dell'esposizione clinica e con possibile rilevanza clinica includono alterazioni a livello renale e osseo e una diminuzione della concentrazione sierica di fosfato. La tossicità ossea è stata diagnosticata come osteomalacia (nelle scimmie) e ridotta BMD (densità minerale ossea) (in ratti e cani).

In studi di genotossicità e in studi di tossicità a dosi ripetute della durata massima di un mese sull'associazione di emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato non è stata osservata alcuna esacerbazione degli effetti tossicologici rispetto agli studi condotti con i singoli componenti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa
Croscarmellosa sodica
Lattosio monoidrato
Magnesio stearato
Cellulosa microcristallina
Polisorbato 20
Povidone
Amido di mais pregelatinizzato

Film di rivestimento
Ipromellosa
Lacca alluminio indaco carminio
Lattosio monoidrato
Polietilene glicole
Ossido di ferro rosso
Lacca alluminio giallo arancio (E110)
Biossido di titanio
Triacetina

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità. Tenere il flacone ben chiuso.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone in polietilene ad alta densità (HDPE) con una chiusura a prova di bambino in polipropilene contenente 30 compresse rivestite con film e con un gel di silice come essiccante.

Sono disponibili le seguenti confezioni: confezionamento esterno contenente 1 flacone da 30 compresse rivestite con film e confezionamento esterno contenente 90 (3 flaconi da 30) compresse rivestite con film. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Gilead Sciences Intl Ltd.
Cambridge
CB21 6GT
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 28 novembre 2011
Data del rinnovo più recente: {GG mese AAAA}

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: http://www.ema.europa.eu.

ALLEGATO II

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti definiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web europeo dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:
- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ETICHETTATURA FLACONE E SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Eviplera 200 mg/25 mg/245 mg compresse rivestite con film
Emtricitabina/rilpivirina/tenofovir disoproxil

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 200 mg di emtricitabina, 25 mg di rilpivirina (come cloridrato) e 245 mg di tenofovir disoproxil (come fumarato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio monoidrato e lacca alluminio giallo arancio (E110), vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

30 compresse rivestite con film.
90 compresse rivestite con film (3 flaconi da 30).

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità. Tenere il flacone ben chiuso.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Gilead Sciences Intl Ltd.
Cambridge
CB21 6GT
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/737/001 30 compresse rivestite con film
EU/1/11/737/002 90 compresse rivestite con film (3 flaconi da 30)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Eviplera [solo sull'imballaggio esterno]

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI RESI LEGGIBILI

PC: {numero}
SN: {numero}
NN: {numero}

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Eviplera 200 mg/25 mg/245 mg compresse rivestite con film
emtricitabina/rilpivirina/tenofovir disoproxil

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Eviplera e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Eviplera
3. Come prendere Eviplera
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Eviplera
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Eviplera e a cosa serve

Eviplera contiene tre principi attivi usati per trattare l'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV)**:**

- emtricitabina, un inibitore nucleosidico della trascrittasi inversa (NRTI).
- rilpivirina, un inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa (NNRTI).
- tenofovir disoproxil, un inibitore nucleotidico della trascrittasi inversa (NtRTI).

Ognuno di questi principi attivi, noti anche come medicinali antiretrovirali, agisce interferendo con un enzima (una proteina chiamata "trascrittasi inversa") che è essenziale perché il virus possa riprodursi.

Eviplera riduce la quantità di HIV nell' organismo. In questo modo, migliora il sistema immunitario e riduce il rischio di sviluppare malattie correlate all'infezione da HIV.

Eviplera è un trattamento per l'infezione del virus dell'immunodeficienza umana (HIV) negli adulti di età pari o superiore a 18 anni.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Eviplera

Non prenda Eviplera

- **Se è allergico** a emtricitabina, rilpivirina, tenofovir disoproxil o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

→ Se questo può essere applicato a lei, informi il medico immediatamente.

- **Se sta attualmente assumendo uno qualsiasi di questi medicinali:**
  - **carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital e fenitoina** (medicinali usati per trattare l'epilessia e impedire le convulsioni)
  - **rifampicina e rifapentina** (usati per trattare alcune infezioni batteriche quali la tubercolosi)

- **omeprazolo, lansoprazolo, rabeprazolo, pantoprazolo ed esomeprazolo** (inibitori della pompa protonica usati per prevenire e trattare le ulcere dello stomaco, il bruciore di stomaco e il reflusso acido)
- **desametasone** (un corticosteroide usato per trattare le infiammazioni e sopprimere il sistema immunitario) assunto per bocca o iniettato (tranne in caso di trattamento con una dose singola)
- **prodotti contenenti Erba di San Giovanni/iperico** (*Hypericum perforatum*) (un rimedio erboristico usato per la depressione e l'ansia)

Avvertenze e precauzioni

Mentre prende Eviplera deve continuare a farsi seguire dal medico.

- **Lei può ancora trasmettere l'HIV** mentre sta prendendo questo medicinale, sebbene il rischio sia ridotto dall'effetto della terapia antiretrovirale. Discuta con il medico delle precauzioni necessarie per evitare di trasmettere l'infezione ad altre persone. Questo medicinale non è una cura per l'infezione da HIV. Mentre prende Eviplera può ancora sviluppare infezioni o altre malattie associate all'infezione da HIV.

- **Informi il medico se ha avuto una malattia ai reni**, o se le analisi hanno mostrato problemi ai reni. Eviplera può avere effetti a carico dei reni. Prima di iniziare il trattamento e durante lo stesso, il medico può prescriverle degli esami del sangue per misurare la funzione renale. Eviplera non è raccomandato se ha una malattia renale da moderata a grave.

  Eviplera non dovrebbe essere preso con altri medicinali che possono danneggiare i reni (*vedere Altri medicinali e Eviplera*). Se questo è inevitabile, il medico monitorerà la funzione renale una volta alla settimana.

- **Informi il medico se ha una storia di malattia epatica, compresa l'epatite.** I pazienti affetti da HIV con malattia epatica (compresa l'epatite B o C cronica), che sono trattati con antiretrovirali, hanno un rischio più alto di complicazioni gravi e potenzialmente fatali al fegato. Se ha l'epatite B, il medico valuterà attentamente il regime di trattamento migliore per Lei. Due dei principi attivi di Eviplera (tenofovir disoproxil ed emtricitabina) mostrano una certa attività contro il virus dell'epatite B. Se ha una storia di malattia del fegato, o di infezione cronica da epatite B, il medico potrà richiedere degli esami del sangue per monitorare la funzionalità epatica.

  Se è affetto da epatite B, i problemi al fegato possono peggiorare dopo aver smesso di prendere Eviplera. È importante non interrompere l'assunzione di Eviplera senza parlarne con il medico: vedere paragrafo 3, *Non interrompa il trattamento con Eviplera.*

- **Informi immediatamente il medico e smetta di prendere Eviplera se compare un'eruzione cutanea con i seguenti sintomi: febbre, vescicole, occhi arrossati e gonfiore del viso, della bocca o del corpo.** Questa reazione può diventare grave o potenzialmente pericolosa per la vita.

- **Informi il medico se ha più di 65 anni.** Eviplera non è stato studiato in un numero sufficiente di pazienti con età superiore a 65 anni. Se lei ha più di 65 anni e le è stato prescritto Eviplera, il medico la monitorerà attentamente.

Mentre prende Eviplera
Quando inizia a prendere Eviplera, stia attento a:

- eventuali segni di infiammazione o infezione
- problemi ossei

→ **Se nota uno qualsiasi di questi sintomi, informi subito il medico.**

Bambini e adolescenti

Non dia questo medicinale a bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni.

Altri medicinali e Eviplera

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha assunto di recente o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, compresi i medicinali e i medicinali erboristici ottenuti senza prescrizione medica.

Informi il medico se sta assumendo uno dei seguenti medicinali:

- **Qualsiasi altro medicinale contenente:**
  - emtricitabina
  - rilpivirina
  - tenofovir disoproxil
  - tenofovir alafenamide
  - qualsiasi altro medicinale antivirale contenente lamivudina o adefovir dipivoxil

Eviplera può interagire con altri medicinali. Di conseguenza, la quantità di Eviplera o degli altri medicinali nel sangue può essere modificata. Ciò può impedire ai medicinali di funzionare correttamente o può peggiorarne gli effetti indesiderati. In alcuni casi, il medico può dover aggiustare la dose o controllare i livelli ematici.

- **Medicinali che possono danneggiare i reni,** quali**:**
  - aminoglicosidi (quali streptomicina, neomicina e gentamicina), vancomicina (per infezioni batteriche)
  - foscarnet, ganciclovir, cidofovir (per infezioni virali)
  - amfotericina B, pentamidina (per infezioni fungine)
  - interleukina-2, chiamata anche aldesleukina (per trattare il cancro)
  - farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS, utilizzati per alleviare i dolori ossei o muscolari)

- **Medicinali che contengono didanosina (per infezione da HIV):** l'assunzione di Eviplera con altri medicinali antivirali che contengono didanosina può aumentare il livello di didanosina nel sangue e può ridurre la conta di cellule CD4. Quando medicinali contenenti tenofovir disoproxil fumarato e didanosina sono stati assunti insieme, raramente sono stati riportati casi di infiammazione del pancreas e acidosi lattica (eccesso di acido lattico nel sangue), che talvolta hanno causato la morte. Il medico dovrà considerare con estrema cautela se trattarla con altri medicinali usati per il trattamento dell'infezione da HIV (*vedere Altri medicinali usati per l'infezione da HIV*).

- **Altri medicinali usati per l'infezione da HIV**: inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI). Eviplera contiene un NNRTI (rilpivirina) e quindi non deve essere associato ad altri medicinali di questo tipo. Il medico valuterà l'uso di un medicinale diverso, se necessario.

- **Rifabutina**, un medicinale usato per trattare alcune infezioni batteriche. Questo medicinale può ridurre la quantità di rilpivirina (un componente di Eviplera) nel sangue. Il medico può doverle dare una dose aggiuntiva di rilpivirina per trattare l'infezione da HIV *(vedere paragrafo 3 Come prendere Eviplera)*

- **Antibiotici usati per trattare le infezioni batteriche**, inclusa la tubercolosi, contenenti:
  - claritromicina
  - eritromicina

Questi medicinali possono aumentare la quantità di rilpivirina (un componente di Eviplera) nel sangue. Il medico potrebbe dover cambiare la dose di antibiotico o darle un antibiotico diverso.

- **Medicinali per le ulcere allo stomaco, il bruciore di stomaco o il reflusso acido,** quali:
  - antiacidi (idrossido di alluminio/magnesio o carbonato di calcio)
  - H_2-antagonisti (famotidina, cimetidina, nizatidina o ranitidina)

  Questi medicinali possono ridurre la quantità di rilpivirina (un componente di Eviplera) nel sangue. Se sta prendendo uno di questi medicinali il medico le darà un medicinale diverso per le ulcere dello stomaco, il bruciore di stomaco o il reflusso acido, o le consiglierà come e quando prendere quel medicinale.

- **Se sta prendendo un antiacido** (come medicinali contenenti magnesio o potassio), lo prenda almeno 2 ore prima o almeno 4 ore dopo Eviplera (*vedere paragrafo 3 Come prendere Eviplera*).

- **Se sta prendendo un H_2-antagonista** (usato anche per trattare l'acidità di stomaco o la malattia da reflusso acido), lo prenda almeno 12 ore prima o almeno 4 ore dopo Eviplera. Gli H_2-antagonisti possono essere presi solo una volta al giorno insieme a Eviplera. Gli H_2-antagonisti non devono essere presi due volte al giorno. Parli con il medico per uno schema posologico alternativo (*vedere paragrafo 3 Come prendere Eviplera*).

- **Metadone,** un medicinale usato per trattare la dipendenza da oppiacei, in quanto il medico potrebbe dover cambiare la dose di metadone.

- **Dabigatran etexilato,** un medicinale usato per trattare problemi cardiaci, in quanto il medico potrebbe dover monitorare i livelli di questo medicinale nel sangue.

→ **Informi il medico se sta assumendo uno di questi medicinali**. Non sospenda il trattamento senza contattare il medico.

Gravidanza e allattamento

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

- **Le donne non devono essere in gravidanza** mentre assumono Eviplera.
- **Usi un metodo contraccettivo efficace** mentre assume Eviplera.
- **Avverta immediatamente il medico se è in gravidanza**. Le donne in gravidanza non devono prendere Eviplera, a meno che il medico non decida con loro che è assolutamente necessario. Il medico discuterà con lei dei benefici e rischi potenziali per lei e per il bambino dell'assunzione di Eviplera.
- **Se ha già assunto Eviplera** durante la gravidanza, il medico può richiedere regolarmente analisi del sangue e altri esami diagnostici per monitorare lo sviluppo del bambino. Nei bambini le cui madri hanno assunto NRTI durante la gravidanza, il beneficio della protezione contro l'HIV ha superato il rischio di effetti indesiderati.

Non allatti con latte materno durante il trattamento con Eviplera:
- La ragione è che il principio attivo di questo medicinale viene escreto nel latte materno.
- Se è una donna infetta da HIV le si raccomanda di non allattare con latte materno, per evitare di trasmettere al neonato il virus HIV attraverso il latte.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non guidi e non usi macchinari se si sente stanco, se ha sonno o se avverte capogiri dopo aver preso il medicinale.

Eviplera contiene lattosio e lacca alluminio giallo arancio (E110)

- **Informi il medico se ha un'intolleranza al lattosio o ad altri zuccheri.** Eviplera contiene lattosio monoidrato. Se è intollerante al lattosio o il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad altri zuccheri, contatti il medico prima di prendere questo medicinale.
- **Informi il medico se ha un'allergia alla lacca alluminio giallo arancio (E110).** Eviplera contiene lacca alluminio giallo arancio, chiamata anche "E110", che può causare reazioni allergiche.

3. Come prendere Eviplera

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico**.** Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose abituale è una compressa al giorno, presa per bocca. La compressa deve essere presa con del cibo. Questo è importante per raggiungere i livelli corretti di principio attivo nell'organismo. Una bevanda nutrizionale da sola non sostituisce il cibo.

Ingoi la compressa intera con un po' d'acqua.

Non mastichi, frantumi o spezzi la compressa, altrimenti il modo in cui il medicinale viene rilasciato nell'organismo ne sarà influenzato.

Se il medico decide di farle interrompere uno dei componenti di Eviplera o cambiare la dose di Eviplera, le potrebbero essere dati emtricitabina, rilpivirina e/o tenofovir disoproxil separatamente o con altri medicinali per il trattamento dell'infezione HIV.

Se sta prendendo un antiacido come medicinali che contengono magnesio o potassio. Lo prenda almeno 2 ore prima o almeno 4 ore dopo Eviplera.

Se sta prendendo un H_2-antagonista quale famotidina, cimetidina, nizatidina o ranitidina. Lo prenda almeno 12 ore prima o almeno 4 ore dopo Eviplera. Gli H_2-antagonisti possono essere presi solo una volta al giorno insieme a Eviplera. Gli H_2-antagonisti non devono essere presi due volte al giorno. Parli con il medico di uno schema posologico alternativo.

Se sta prendendo rifabutina. Il medico può doverle dare una dose aggiuntiva di rilpivirina. Prenda la compressa di rilpivirina alla stessa ora a cui prende Eviplera. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Se prende più Eviplera di quanto deve

Se accidentalmente prende una dose di Eviplera superiore a quella raccomandata potrebbe avere un rischio aumentato di manifestare i possibili effetti indesiderati di questo medicinale (*vedere paragrafo 4, Possibili effetti indesiderati*).

Contatti subito il medico o il più vicino centro di emergenza. Porti con sé il flacone di compresse in modo da poter descrivere facilmente cosa ha assunto.

Se dimentica di prendere Eviplera

È importante che non si dimentichi alcuna dose di Eviplera.

Se dimentica una dose**:**

- **Se se ne accorge entro 12 ore** dall'ora abituale di assunzione di Eviplera, deve prendere la compressa il prima possibile. Prenda sempre la compressa con del cibo. Prenda poi la dose successiva come al solito.
- **Se se ne accorge dopo 12 ore o più** dall'ora abituale di assunzione di Eviplera, non prenda la dose dimenticata. Attenda e prenda la dose successiva con del cibo, all'ora abituale.

In caso di vomito verificatosi entro 4 ore dall'assunzione di Eviplera, prenda un'altra compressa con del cibo. **In caso di vomito più di 4 ore dopo l'assunzione di Eviplera** non deve prendere un'altra compressa fino alla compressa successiva regolarmente programmata.

Non interrompa il trattamento con Eviplera

Non interrompa il trattamento con Eviplera senza parlarne al medico. L'interruzione del trattamento con Eviplera può influenzare seriamente la risposta al trattamento successivo. Se il trattamento con Eviplera viene interrotto per qualsiasi motivo, ne parli con il medico prima di iniziare nuovamente a prendere le compresse di Eviplera. Il medico potrebbe darle i componenti di Eviplera separatamente, se ha problemi, o di aggiustare la dose.

Quando le scorte di Eviplera cominciano a scarseggiare, se ne faccia dare altre dal medico o dal farmacista. È molto importante perché la quantità di virus può iniziare ad aumentare se il medicinale viene interrotto anche per un breve periodo. Il virus può diventare più difficile da trattare.

Se lei ha sia un infezione da HIV che da epatite B, è particolarmente importante non interrompere il trattamento con Eviplera senza aver contattato prima il medico. Alcuni pazienti hanno riscontrato un peggioramento della loro epatite, come indicato dai sintomi o dalle analisi del sangue dopo aver interrotto emtricitabina o tenofovir disoproxil fumarato (due dei tre principi attivi di Eviplera). Se Eviplera viene interrotto, il medico può consigliarle di riprendere il trattamento dell'epatite B. Può essere necessario eseguire analisi del sangue per 4 mesi dopo l'interruzione del trattamento per verificare il funzionamento del fegato. In alcuni pazienti con malattia epatica avanzata o cirrosi, l'interruzione del trattamento non è raccomandata in quanto può portare ad un peggioramento dell'epatite, che può essere potenzialmente mortale.

→ **Comunichi immediatamente al medico** qualsiasi sintomo nuovo o insolito osservato dopo l'interruzione del trattamento, in particolare sintomi che sono normalmente associati alla infezione da epatite B.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Possibili effetti indesiderati: informi immediatamente il medico

- **L'acidosi lattica** (eccesso di acido lattico nel sangue) è un effetto indesiderato raro, ma potenzialmentepericoloso per la vita, di alcuni medicinali per l'HIV. L'acidosi lattica si verifica più spesso nelle donne, specialmente se sono sovrappeso, e nelle persone affette da malattia del fegato. I seguenti possono essere segni di acidosi lattica:
  - respiro profondo, accelerato
  - stanchezza o sonnolenza
  - nausea, vomito
  - dolore allo stomaco

  → **Se pensa di poter avere l'acidosi lattica, informi immediatamente il medico.**

Segni di infiammazione o di infezione. In alcuni pazienti con infezione avanzata da HIV (AIDS) e precedenti di infezioni opportunistiche (infezioni che si verificano in persone con un sistema immunitario debole), subito dopo l'inizio di un trattamento anti-HIV possono verificarsi segni e sintomi di infiammazione da infezioni precedenti. Si pensa che questi sintomi siano dovuti a un miglioramento della risposta immunitaria dell'organismo, che permette di combattere le infezioni che possono essere presenti senza sintomi evidenti.

In aggiunta alle infezioni opportunistiche, possono verificarsi anche disturbi autoimmuni (una condizione che accade quando il sistema immunitario attacca il tessuto sano dell'organismo) dopo che ha iniziato l'assunzione dei medicinali per il trattamento dell'infezione da HIV. I disturbi autoimmuni possono verificarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento. Se nota qualsiasi sintomo di infezione od altri sintomi quali debolezza muscolare, debolezza iniziale a mani e piedi che risale verso il tronco, palpitazioni, tremore o iperattività, informi immediatamente il medico per richiedere il trattamento necessario.
→ Se nota sintomi di infiammazione o di infezione, informi immediatamente il medico.

Effetti indesiderati molto comuni
(*Effetti che si verificano in più di 1 paziente ogni 10 pazienti*)
- diarrea, vomito, nausea
- difficoltà nel dormire (*insonnia*)
- capogiro, cefalea
- eruzione cutanea
- sensazione di debolezza

Le analisi possono anche mostrare:
- riduzioni dei livelli di fosfato nel sangue
- aumento dei livelli di creatinchinasi nel sangue, che possono determinare dolore e debolezza muscolare
- aumento dei livelli di colesterolo e/o amilasi pancreatica nel sangue
- aumento dei livelli di enzimi epatici nel sangue

→ Se uno qualsiasi di questi effetti indesiderati si aggrava, informi il medico.

Effetti indesiderati comuni
(*Effetti che si verificano in meno di 1 paziente ogni 10 pazienti*)
- riduzione dell'appetito
- depressione e umore depresso
- stanchezza, sonnolenza
- sonnolenza
- dolore, dolore o fastidio allo stomaco, sensazione di gonfiore, bocca secca
- sogni anormali, disturbi del sonno
- problemi digestivi risultanti da malessere dopo i pasti, gas intestinali (*flatulenza*)
- eruzioni cutanee (incluse macchie rosse o pustole talvolta con vesciche e rigonfiamento della pelle), che possono essere reazioni allergiche, prurito, cambiamento del colore della pelle con insorgenza di chiazze scure
- altre reazioni allergiche, come respiro affannoso, rigonfiamenti o sensazione di testa leggera

Le analisi possono anche mostrare:
- diminuzione della conta dei globuli bianchi (questo può renderla più soggetto ad infezione)
- riduzione della conta piastrinica (un tipo di cellule del sangue coinvolte nella coagulazione del sangue)
- diminuzione dell'emoglobina nel sangue (bassa conta di globuli rossi)
- aumento degli acidi grassi (*trigliceridi*), della bilirubina o dello zucchero nel sangue
- problemi al pancreas

→ Se uno qualsiasi di questi effetti indesiderati si aggrava, informi il medico.

Effetti indesiderati non comuni
(*Effetti che si verificano in meno di 1 paziente ogni 100 pazienti*)

- anemia (bassa conta di globuli rossi)
- dolore addominale causato da infiammazione del pancreas
- cedimento dei muscoli, dolore muscolare o debolezza muscolare
- gonfiore del viso, labbra, lingua o gola
- segni o sintomi di infiammazione o infezione
- gravi reazioni della cute comprendenti eruzione cutanea accompagnata da febbre, gonfiore e problemi al fegato
- danno alle cellule tubulari renali

Le analisi possono anche mostrare:

- riduzione del potassio nel sangue
- aumento della creatinina nel sangue
- alterazioni delle urine

→ **Se uno qualsiasi di questi effetti indesiderati si aggrava, informi il medico.**

Effetti indesiderati rari
(*Questi effetti si verificano in meno di 1 paziente ogni 1.000*)

- acidosi lattica *(vedere Possibili effetti indesiderati; informi immediatamente un medico)*
- dolore alla schiena causato da problemi ai reni, inclusa insufficienza renale. Il medico può prescriverle degli esami del sangue per valutare se i reni stanno funzionando in modo appropriato
- fegato grasso
- pelle e occhi gialli, prurito o dolore addominale causato da infiammazione al fegato
- infiammazione ai reni, urine abbondanti e sete
- rammollimento delle ossa (con dolore alle ossa e talvolta fratture)

- Cedimento dei muscoli, rammollimento delle ossa (con dolore osseo e talvolta fratture), dolore muscolare, debolezza muscolare e diminuzione del potassio o fosfato nel sangue possono verificarsi a causa del danno alle cellule tubulari dei reni.

→ **Se uno qualsiasi di questi effetti indesiderati si aggrava, informi il medico.**

Altri effetti che si possono verificare durante il trattamento per HIV

La frequenza dei seguenti effetti indesiderati non è nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

- **Problemi alle ossa.** Alcuni pazienti che assumono medicinali antiretrovirali di associazione come Eviplera possono sviluppare una malattia delle ossa chiamata *osteonecrosi* (morte del tessuto osseo causata da riduzione dell'apporto di sangue all'osso). Assumere questo tipo di medicinali per un periodo prolungato, assumere corticosteroidi, bere alcol, avere un sistema immunitario debole ed essere sovrappeso possono essere alcuni dei molti fattori di rischio per lo sviluppo di tale malattia. Segni di osteonecrosi sono:
  - rigidità articolare
  - fastidi e dolori articolari (specialmente a livello di anche, ginocchia e spalle)
  - difficoltà di movimento

  → **Se nota uno qualsiasi di questi sintomi, informi il medico.**

Durante la terapia per l'HIV si può verificare un aumento del peso e dei livelli dei lipidi e del glucosio nel sangue. Questo è in parte legato al ristabilirsi dello stato di salute e allo stile di vita e nel caso dei lipidi del sangue, talvolta agli stessi medicinali indicati per l'HIV. Il medico verificherà questi cambiamenti.

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Eviplera

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul flacone e sul cartone dopo {Scad.}. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità. Tenere il flacone ben chiuso.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Eviplera

- **I principi attivi sono** *emtricitabina, rilpivirina* e *tenofovir disoproxil*. Ogni compressa di Eviplera rivestita con film contiene 200 mg di emtricitabina, 25 mg di rilpivirina (come cloridrato) e 245 mg di tenofovir disoproxil (come fumarato).

- **Gli altri componenti sono:**
  Nucleo della compressa:
  cellulosa microcristallina, lattosio monoidrato, povidone amido di mais pregelatinizzato, polisorbato 20, croscarmellosa sodica e magnesio stearato.

  Film di rivestimento:
  ipromellosa, lacca alluminio indaco carminio, lattosio monoidrato, polietilene glicole, ossido di ferro rosso, lacca alluminio giallo arancio (E110), biossido di titanio e triacetina.

Descrizione dell'aspetto di Eviplera e contenuto della confezione

Le compresse rivestite con film di Eviplera sono rosa-violacee, a forma di capsule, impresse da un lato con "GSI" e lisce dall'altro lato. Eviplera è fornito in flaconi da 30 compresse e in confezioni costituite da 3 flaconi, ciascuno contenente 30 compresse. Ogni flacone contiene gel di silice come essiccante, che deve essere conservato nel flacone per proteggere le compresse. Il gel di silice è contenuto in una bustina o in un barattolino distinto e non deve essere inghiottito.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
Gilead Sciences International Ltd
Cambridge
CB21 6GT
Regno Unito

Produttore:
Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Irlanda

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien
Gilead Sciences Belgium SPRL-BVBA
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

България
Gilead Sciences International Ltd.
Тел.: + 44 (0) 20 7136 8820

Česká republika
Gilead Sciences s.r.o.
Tel: + 420 (0) 910 871 986

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

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

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

Ελλάδα
Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 (0) 210 8930 100

España
Gilead Sciences, S.L.
Tel: + 34 (0) 91 378 98 30

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

Hrvatska
Gilead Sciences International Ltd.
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

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

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

Luxembourg/Luxemburg
Gilead Sciences Belgium SPRL-BVBA
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Magyarország
Gilead Sciences International Ltd.
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Malta
Gilead Sciences International Ltd.
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

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

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

Österreich
Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 (0) 1 260 830

Polska
Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel: +48 (0) 22 262 8702

Portugal
Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 (0) 21 7928790

România
Gilead Sciences International Ltd.
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Slovenija
Gilead Sciences International Ltd.
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

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

Italia
Gilead Sciences S.r.l.
Tel: + 39 (0) 02 439201

Κύπρος
Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 (0) 210 8930 100

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

Slovenská republika
Gilead Sciences Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 (0) 232 121 210

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

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

United Kingdom
Gilead Sciences Ltd.
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il .

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: http://www.ema.europa.eu.