

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Eviplera 200 mg/25 mg/245 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 200 mg emtricitabine, 25 mg rilpivirine (als hydrochloride) en 245 mg tenofoviridisoproxil (als fumarate).

Hulpstoffen met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 277 mg lactosemonohydraat en 4 microgram sunset geel aluminiumpigment (E110).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Paarsroze, capsulevormige, filmomhulde tablet met een afmeting van 19 mm x 8,5 mm, met aan de ene kant gegraveerd "GSI" en aan de andere kant niets.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Eviplera is geïndiceerd voor de behandeling van met het humaan immunodeficiëntievirus type 1 (HIV-1) geïnfecteerde volwassenen zonder bekende mutaties geassocieerd met resistentie tegen de klasse van non-nucleoside reverse transcriptase-remmers (NNRTI's), tenofovir of emtricitabine, en met een virusbelasting van ≤ 100.000 HIV-1 RNA-kopieën/ml (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 5.1).

Het testen op genotypische resistentie en/of resistentiegegevens uit het verleden moet(en) als richtlijn dienen voor het gebruik van Eviplera (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Eviplera moet worden gestart door een arts met ervaring in de behandeling van HIV-infecties.

Dosering

Volwassenen

De aanbevolen dosis Eviplera is één tablet, eenmaal daags oraal in te nemen. Eviplera **moet met voedsel worden ingenomen** (zie rubriek 5.2).

Indien stopzetting van de behandeling met een van de componenten van Eviplera is geïndiceerd of indien dosisaanpassing noodzakelijk is, zijn afzonderlijke preparaten met emtricitabine, rilpivirinehydrochloride en tenofoviridisoproxil verkrijgbaar. Raadpleeg de Samenvatting van de productkenmerken voor deze geneesmiddelen.

Wanneer een patiënt een dosis Eviplera heeft overgeslagen en dit binnen 12 uur na het gebruikelijke tijdstip van innemen bemerkt, moet de patiënt Eviplera zo snel mogelijk met voedsel innemen en doorgaan met het normale doseringsschema. Wanneer een patiënt een dosis Eviplera heeft overgeslagen en dit later dan 12 uur na het gebruikelijke tijdstip van innemen bemerkt, mag de patiënt de overgeslagen dosis niet meer innemen en moet hij/zij gewoon doorgaan met het gebruikelijke doseringsschema.

Wanneer een patiënt binnen 4 uur na het innemen van Eviplera overgeeft, moet hij/zij een nieuwe Eviplera tablet met voedsel innemen. Wanneer een patiënt na meer dan 4 uur na het innemen van Eviplera overgeeft, hoeft hij/zij geen nieuwe dosis Eviplera meer in te nemen tot aan de volgende geplande dosis.

Dosisaanpassing

Indien Eviplera gelijktijdig met rifabutine wordt toegediend, wordt voor de duur van de gelijktijdige toediening van rifabutine aanbevolen een extra 25 mg tablet rilpivirine per dag tegelijk met Eviplera in te nemen (zie rubriek 4.5).

Speciale patiëntgroepen

Ouderen

Eviplera is niet bestudeerd bij patiënten ouder dan 65 jaar. Eviplera moet met de nodige voorzichtigheid worden toegediend aan oudere patiënten (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Nierfunctiestoornis

Behandeling met Eviplera resulteerde in een vroeg optredende kleine stijging van de gemiddelde serumcreatininespiegels die in de loop van de tijd stabiel bleven, wat niet als klinisch relevant wordt beschouwd (zie rubriek 4.8).

Beperkte gegevens, afkomstig van klinisch onderzoek, ondersteunen een eenmaal daagse dosering van Eviplera bij patiënten met een lichte nierfunctiestoornis (creatinineklaring (CrCl) 50 – 80 ml/min). De veiligheidsgegevens op lange termijn zijn voor de componenten emtricitabine en tenofoviridisoproxil van Eviplera bij patiënten met een lichte nierfunctiestoornis echter niet onderzocht. Daarom dient Eviplera alleen bij patiënten met een lichte nierfunctiestoornis te worden gebruikt als de mogelijke voordelen van behandeling opwegen tegen de mogelijke risico's (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Het gebruik van Eviplera wordt niet aanbevolen bij patiënten met een matig-ernstige of ernstige nierfunctiestoornis (CrCl < 50 ml/min). Bij patiënten met een matig-ernstige of ernstige nierfunctiestoornis is een aanpassing van het doseringsinterval voor emtricitabine en tenofoviridisoproxil noodzakelijk die niet met de combinatietablet kan worden bereikt (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Leverfunctiestoornis

Er is beperkte informatie over het gebruik van Eviplera bij patiënten met een lichte of matig-ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-Turcotte (CPT)-score A of B). Bij patiënten met een lichte of matig-ernstige leverfunctiestoornis is geen dosisaanpassing van Eviplera noodzakelijk. Eviplera moet met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een matig-ernstige leverfunctiestoornis. Eviplera is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (CPT-score C). Daarom wordt Eviplera niet aanbevolen bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Als de behandeling met Eviplera wordt gestopt bij patiënten met gelijktijdige infectie met HIV en hepatitis B-virus (HBV), dienen deze patiënten nauwlettend te worden gecontroleerd op tekenen van exacerbatie van hepatitis (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Eviplera bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Zwangerschap

Een lagere blootstelling aan rilpivirine (een van de componenten van Eviplera) werd waargenomen tijdens zwangerschap; de virale belasting moet derhalve nauwlettend worden gecontroleerd. Overstappen op een ander antiretroviraal regime kan ook worden overwogen (zie rubrieken 4.4, 4.6, 5.1 en 5.2).

Wijze van toediening

Eviplera moet oraal worden ingenomen, eenmaal daags met voedsel (zie rubriek 5.2). Het wordt aanbevolen Eviplera in zijn geheel met water door te slikken. De filmomhulde tablet mag niet worden gekauwd, fijngemaakt of gebroken omdat dit de absorptie van Eviplera kan beïnvloeden.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Eviplera mag niet gelijktijdig worden toegediend met de volgende geneesmiddelen omdat hierdoor aanzienlijke dalingen in de plasmaconcentraties van rilpivirine kunnen optreden (vanwege cytochroom P450 [CYP]3A-enzyminductie of stijging van de pH in de maag), wat kan leiden tot verlies van het therapeutische effect van Eviplera:

- de anticonvulsiva carbamazepine, oxcarbazepine, fenobarbital, fenytoïne
- de antimycobacteriële middelen rifampicine, rifapentine
- protonpompremmers zoals omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol
- het systemische glucocorticoïd dexamethason, uitzondering: toediening van een éénmalige dosis
- sint-janskruid (*Hypericum perforatum*)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Virologisch falen en de ontwikkeling van resistentie

Eviplera is niet geëvalueerd bij patiënten met eerder virologisch falen na behandeling met een andere antiretrovirale therapie. Er zijn niet voldoende gegevens beschikbaar om het gebruik bij patiënten met eerder virologisch falen op NNRTI's te rechtvaardigen. Het testen op resistentie en/of resistentiegegevens uit het verleden moeten als richtlijn dienen voor het gebruik van Eviplera (zie rubriek 5.1).

In de gepoolde analyse van de werkzaamheid in de twee klinische fase III-onderzoeken (C209 [ECHO] en C215 [THRIVE]) gedurende 96 weken lieten patiënten behandeld met emtricitabine/tenofoviridisoproxil + rilpivirine en met een virusbelasting bij baseline van > 100.000 HIV-1 RNA-kopieën/ml een groter risico op virologisch falen zien (17,6% met rilpivirine *versus* 7,6% met efavirenz) dan patiënten met een virusbelasting bij baseline van ≤ 100.000 HIV-1 RNA-kopieën/ml (5,9% met rilpivirine *versus* 2,4% met efavirenz). Het percentage virologisch falen bij patiënten die werden behandeld met emtricitabine/tenofoviridisoproxil + rilpivirine in week 48 en 96 bedroeg respectievelijk 9,5% en 11,5% en respectievelijk 4,2% en 5,1% voor de groep die emtricitabine/tenofoviridisoproxil + efavirenz kreeg. Het verschil in het percentage nieuwe gevallen virologisch falen in de analyse van week 48 tot week 96 tussen de rilpivirine- en efavirenzgroep was niet statistisch significant. Patiënten met een virusbelasting bij baseline van > 100.000 HIV-1 RNA-kopieën/ml bij wie sprake was van virologisch falen, gaven een hoger percentage van tijdens de behandeling optredende resistentie tegen de klasse van NNRTI's te zien. Het aantal patiënten met virologisch falen met rilpivirine dat resistentie gerelateerd aan lamivudine/emtricitabine ontwikkelde, was groter dan het aantal patiënten met virologisch falen met efavirenz dat dezelfde resistentie ontwikkelde (zie rubriek 5.1).

Cardiovasculair

Bij supratherapeutische doses (eenmaal daags 75 mg en 300 mg) werd rilpivirine geassocieerd met een verlenging van het QTc-interval op het electrocardiogram (ECG) (zie rubrieken 4.5 en 5.1). Rilpivirine wordt in de aanbevolen dosis van eenmaal daags 25 mg niet geassocieerd met een klinisch relevant effect op de QTc. Bij het gebruik van Eviplera is voorzichtigheid geboden wanneer het gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen met een bekend risico op torsade de pointes.

Gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen

Eviplera dient niet gelijktijdig toegediend te worden met andere geneesmiddelen die emtricitabine, tenofoviridisoproxil, tenofoviralfenamide of andere cytidine-analogen bevatten, zoals lamivudine (zie rubriek 4.5). Eviplera dient niet gelijktijdig toegediend te worden met rilpivirinehydrochloride, tenzij dit nodig is voor dosisaanpassing met rifabutine (zie rubrieken 4.2 en 4.5). Eviplera dient niet gelijktijdig toegediend te worden met adefovirdipivoxil (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige toediening van Eviplera en didanosine wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Nierfunctiestoornis

Het gebruik van Eviplera wordt niet aanbevolen bij patiënten met een matig-ernstige of ernstige nierfunctiestoornis (CrCl < 50 ml/min). Bij patiënten met een matig-ernstige of ernstige nierfunctiestoornis is een aanpassing van het doseringsinterval voor emtricitabine en tenofoviridisoproxil noodzakelijk die niet met de combinatietablet kan worden bereikt (zie rubrieken 4.2 en 5.2). Gebruik van Eviplera moet vermeden worden bij gelijktijdig of recent gebruik van een nefrotoxisch geneesmiddel (zie rubriek 4.5). Indien gelijktijdig gebruik van Eviplera en nefrotoxische middelen onvermijdelijk is, moet de nierfunctie wekelijks gecontroleerd worden (zie rubrieken 4.5 en 4.8).

Gevallen van acuut nierfalen zijn gemeld na het starten van hooggedoseerde of gecombineerde niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAID's) bij patiënten die werden behandeld met tenofoviridisoproxil en die risicofactoren vertoonden voor renale disfunctie. Indien Eviplera gelijktijdig met een NSAID wordt toegediend, dient de nierfunctie adequaat gecontroleerd te worden.

Nierfalen, nierfunctiestoornis, verhoogd creatinine, hypofosfatemie en proximale tubulopathie (waaronder syndroom van Fanconi) zijn gemeld bij gebruik van tenofoviridisoproxil in de klinische praktijk (zie rubriek 4.8).

Het wordt aanbevolen om bij alle patiënten de CrCl te berekenen voordat wordt begonnen met de behandeling met Eviplera. De nierfunctie (CrCl en serumfosfaat) wordt ook gecontroleerd na twee tot vier weken behandeling, na drie maanden behandeling en daarna elke drie tot zes maanden bij

patiënten zonder renale risicofactoren. Bij patiënten met risico op een nierfunctiestoornis moet de nierfunctie vaker worden gecontroleerd.

Indien bij patiënten die Eviplera krijgen het serumfosfaatgehalte < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) is of de CrCl naar < 50 ml/min afgenomen is, moet de nierfunctie binnen één week opnieuw worden beoordeeld, inclusief metingen van glucose- en kaliumgehalte in het bloed en van het glucosegehalte in de urine (zie rubriek 4.8, proximale tubulopathie). Aangezien Eviplera een combinatieproduct is en het doseringsinterval van de individuele componenten niet kan worden gewijzigd, moet de behandeling met Eviplera worden onderbroken bij patiënten bij wie een afname van de CrCl naar < 50 ml/min of een afname van het serumfosfaatgehalte naar < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l) is bevestigd. Het onderbreken van de behandeling met Eviplera dient ook overwogen te worden indien de nierfunctie progressief afneemt, wanneer daarvoor geen andere oorzaak is vastgesteld. Indien stopzetting van de behandeling met een van de componenten van Eviplera is geïndiceerd of indien dosisaanpassing noodzakelijk is, zijn afzonderlijke preparaten met emtricitabine, rilpivirinehydrochloride en tenofoviridisoproxil verkrijgbaar.

Effecten op het bot

In een DXA-subonderzoek (*dual energy X ray absorptiometry*) voor beide fase III-onderzoeken (C209 en C215) werd het effect van rilpivirine onderzocht in vergelijking met de controlegroep, voor de totale populatie en per basisbehandeling op veranderingen in de botmineraaldichtheid (BMD) en botmineraalinhoud (*bone mineral content, BMC*) van het gehele lichaam in week 48 en week 96. Het DXA-subonderzoek toonde aan dat kleine, maar statistisch significante dalingen in BMD en BMC van het gehele lichaam ten opzichte van de uitgangswaarde voor rilpivirine en de controlegroep in week 48 en week 96 vergelijkbaar waren. Er was geen verschil in de verandering in BMD of BMC van het gehele lichaam voor rilpivirine ten opzichte van de uitgangswaarde in vergelijking met de controlegroep, voor de totale populatie of de patiëntenpopulatie met een basisbehandeling inclusief tenofoviridisoproxil.

Botafwijkingen, zoals osteomalacie dat zich kan manifesteren als aanhoudende of erger wordende botpijn en dat in zeldzame gevallen kan bijdragen aan het ontstaan van fracturen, zijn mogelijk gerelateerd aan door tenofoviridisoproxil geïnduceerde proximale renale tubulopathie (zie rubriek 4.8).

Afnames van de BMD zijn waargenomen met tenofoviridisoproxil in gerandomiseerde gecontroleerde klinische onderzoeken met een duur tot 144 weken bij met HIV of HBV geïnfecteerde patiënten. Deze afnames van de BMD verbeterden over het algemeen na stopzetting van de behandeling.

In andere onderzoeken (prospectieve en cross-sectionele) werden de meest uitgesproken afnames in BMD waargenomen bij patiënten behandeld met tenofoviridisoproxil als onderdeel van een behandeling op basis van een versterkte proteaseremmer (*protease inhibitor, PI*). Met het oog op de botafwijkingen die in verband worden gebracht met tenofoviridisoproxil en de beperktheid van langetermijgegevens over de invloed van tenofoviridisoproxil op de botgezondheid en het risico op fracturen, dienen in zijn algemeenheid alternatieve behandelingsschema's dienen overwogen te worden voor patiënten met osteoporose of met een voorgeschiedenis van botfracturen.

Als botafwijkingen vermoed of vastgesteld worden, dient passend medisch advies ingewonnen te worden.

Patiënten met HIV en gelijktijdige infectie met hepatitis B- of C-virus

Patiënten met chronische hepatitis B of C die een antiretrovirale therapie ondergaan, lopen een verhoogd risico op ernstige en potentieel fatale leverbijwerkingen.

Artsen dienen de geldende richtlijnen voor de behandeling van HIV te raadplegen voor de optimale behandeling van HIV-infectie bij patiënten met gelijktijdige infectie met HBV.

Raadpleeg bij gelijktijdige antivirale therapie van hepatitis B of C ook de betreffende Samenvatting van de productkenmerken voor deze geneesmiddelen.

De veiligheid en werkzaamheid van Eviplera zijn niet vastgesteld voor de behandeling van chronische HBV-infectie. Emtricitabine en tenofovir afzonderlijk en in combinatie hebben activiteit getoond tegen HBV in farmacodynamische onderzoeken (zie rubriek 5.1).

Stoppen van de behandeling met Eviplera bij patiënten met gelijktijdige infectie met HIV en HBV kan gepaard gaan met ernstige acute exacerbaties van hepatitis. Patiënten met gelijktijdige infectie met HIV en HBV die stoppen met de behandeling met Eviplera dienen gedurende ten minste enige maanden middels klinisch vervolgonderzoek en laboratoriumonderzoek nauwlettend gecontroleerd te worden. Indien geschikt, kan hervatting van de behandeling van hepatitis B gerechtvaardigd zijn. Bij patiënten met gevorderde leverziekte of cirrose wordt stoppen van de behandeling niet aanbevolen, omdat exacerbatie van hepatitis na het einde van de behandeling kan leiden tot leverdecompensatie.

Leverziekte

De veiligheid en werkzaamheid van Eviplera zijn niet vastgesteld bij patiënten met een significante onderliggende leveraandoening. De farmacokinetiek van emtricitabine is niet onderzocht bij patiënten met een leverfunctiestoornis. Emtricitabine wordt niet significant gemetaboliseerd door leverenzymen, dus de invloed van leverfunctiestoornissen is waarschijnlijk beperkt. Bij patiënten met een lichte of matig-ernstige leverfunctiestoornis (CPT-score A of B) is geen dosisaanpassing van rilpivirinehydrochloride noodzakelijk. Rilpivirinehydrochloride is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (CPT-score C). De farmacokinetiek van tenofovir is onderzocht bij patiënten met een leverfunctiestoornis en bij deze patiënten is geen dosisaanpassing noodzakelijk.

Het is onwaarschijnlijk dat voor Eviplera een dosisaanpassing noodzakelijk zou zijn bij patiënten met een lichte of matig-ernstige leverfunctiestoornis (zie rubrieken 4.2 en 5.2). Eviplera moet met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een matig-ernstige leverfunctiestoornis (CPT-score B) en wordt niet aanbevolen bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (CPTscore C).

Patiënten met een reeds bestaande leverdisfunctie, waaronder chronische actieve hepatitis, vertonen vaker leverfunctie-afwijkingen tijdens antiretrovirale combinatietherapie (CART, *combination antiretroviral therapy*) en dienen conform de standaardprocedures gecontroleerd te worden. Als zich bij dergelijke patiënten aanwijzingen voordoen van een verslechtering van de leverziekte, moet onderbreking of stopzetting van de behandeling worden overwogen.

Ernstige huidreacties

Tijdens postmarketingervaring met Eviplera zijn gevallen van ernstige huidreacties met systemische symptomen gerapporteerd, met inbegrip van, maar niet beperkt tot uitslag die gepaard gaat met koorts, blaren, conjunctivitis, angio-oedeem, verhoogde leverfunctiewaarden en/of eosinofilie. Deze symptomen verdwenen na het stoppen van de behandeling met Eviplera. Zodra ernstige huid- en/of slijmvliesreacties worden waargenomen, moet de behandeling met Eviplera worden gestopt en dient een geschikte therapie te worden gestart.

Gewicht en metabole parameters

Tijdens antiretrovirale behandeling kunnen gewichtstoename en een stijging van de serumlipiden- en bloedglucosespiegels optreden. Zulke veranderingen kunnen gedeeltelijk samenhangen met het onder controle brengen van de ziekte en de levensstijl. Voor lipiden is er in sommige gevallen bewijs voor een effect van de behandeling, terwijl er voor gewichtstoename geen sterk bewijs is dat het aan een specifieke behandeling gerelateerd is. Voor het controleren van de serumlipiden en bloedglucose wordt verwezen naar de vastgestelde HIV-behandelrichtlijnen. Lipidestoornissen moeten worden behandeld waar dat klinisch aangewezen is.

Mitochondriale disfunctie na blootstelling *in utero*

Nucleos(t)ide-analogen kunnen een effect hebben op de mitochondriale functie in variabele gradaties, hetgeen het meest uitgesproken is met stavudine, didanosine en zidovudine. Bij HIV-negatieve zuigelingen die *in utero* en/of postnataal werden blootgesteld aan nucleoside-analogen, werd mitochondriale disfunctie gerapporteerd; deze betroffen voornamelijk behandeling met schema's die zidovudine bevatten. De belangrijkste gerapporteerde bijwerkingen zijn hematologische aandoeningen (anemie, neutropenie) en metabole stoornissen (hyperlactaemie, hyperlipasemie). Deze bijwerkingen waren vaak van voorbijgaande aard. Laat intredende neurologische afwijkingen werden in zeldzame gevallen gerapporteerd (hypertonie, convulsie, abnormaal gedrag). Of dergelijke neurologische afwijkingen voorbijgaand of blijvend zijn, is momenteel niet bekend. Met deze bevindingen moet rekening worden gehouden bij kinderen die *in utero* werden blootgesteld aan nucleos(t)ide-analogen en die ernstige klinische bevindingen van onbekende etiologie vertonen, met name neurologische bevindingen. Deze bevindingen hebben geen invloed op de huidige nationale aanbevelingen voor het gebruik van antiretrovirale therapie bij zwangere vrouwen ter voorkoming van verticale overdracht van HIV.

Immuunreactiveringssyndroom

Bij met HIV geïnfecteerde patiënten die op het moment dat CART wordt gestart een ernstige immuundeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische pathogenen voordoen die tot ernstige klinische manifestaties of verergering van de symptomen kan leiden. Dergelijke reacties zijn vooral in de eerste weken of maanden na het starten van CART gezien. Relevante voorbeelden zijn cytomegalovirus retinitis, gegeneraliseerde en/of focale mycobacteriële infecties en *Pneumocystis jirovecii* pneumonie. Alle symptomen van de ontsteking moeten worden beoordeeld en zo nodig dient een behandeling te worden ingesteld.

Van auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) is ook gerapporteerd dat ze in een setting van immuunreactivering kunnen optreden; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter variabele en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden.

Osteonecrose

Hoewel men aanneemt dat bij de etiologie vele factoren een rol spelen (waaronder gebruik van corticosteroïden, alcoholgebruik, ernstige immunosuppressie, hoge Body Mass Index), zijn gevallen van osteonecrose vooral gemeld bij patiënten met voortgeschreden HIV-infectie en/of langdurige blootstelling aan CART. Patiënten moet worden aangeraden om een arts te raadplegen wanneer hun gewrichten pijnlijk zijn of stijf worden of wanneer zij moeilijk kunnen bewegen.

Ouderen

Eviplera is niet bestudeerd bij patiënten ouder dan 65 jaar. Bij oudere patiënten is de kans op verminderde nierfunctie groter. Daarom dient men voorzichtig te zijn bij de behandeling van oudere patiënten met Eviplera (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Zwangerschap

Een lagere blootstelling aan rilpivirine werd waargenomen wanneer eenmaal daags 25 mg rilpivirine werd ingenomen tijdens zwangerschap. In de fase III-onderzoeken (C209 en C215) is een lagere blootstelling aan rilpivirine, vergelijkbaar met het beeld tijdens zwangerschap, in verband gebracht met een verhoogd risico van virologisch falen, waardoor de virale belasting nauwlettend moet worden gecontroleerd (zie rubrieken 4.6, 5.1 en 5.2). Overstappen op een ander antiretroviraal regime kan ook worden overwogen.

Hulpstoffen

Eviplera bevat lactosemonohydraat. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Eviplera bevat een kleurstof, sunset geel aluminiumpigment (E110) genoemd, die allergische reacties kan veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Omdat Eviplera emtricitabine, rilpivirinehydrochloride en tenofovirdisoproxil bevat, kunnen interacties die met elk van deze werkzame stoffen afzonderlijk zijn vastgesteld ook bij gebruik van Eviplera optreden. Onderzoek naar interacties met deze werkzame stoffen is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Rilpivirine wordt primair gemetaboliseerd door CYP3A. Geneesmiddelen die CYP3A induceren of remmen, kunnen dus de klaring van rilpivirine beïnvloeden (zie rubriek 5.2).

Gelijktijdig gebruik is gecontra-indiceerd

Gelijktijdige toediening van Eviplera met geneesmiddelen die CYP3A induceren, bleek de plasmaconcentraties van rilpivirine te verlagen, wat mogelijk kan leiden tot verlies van het therapeutische effect van Eviplera (zie rubriek 4.3).

Gelijktijdige toediening van Eviplera met protonpompremmers bleek de plasmaconcentraties van rilpivirine te verlagen (vanwege een stijging van de pH in de maag), wat mogelijk kan leiden tot verlies van het therapeutische effect van Eviplera (zie rubriek 4.3).

Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen

Eviplera dient niet gelijktijdig toegediend te worden met andere geneesmiddelen die emtricitabine, tenofoviridisoproxil of tenofovirafenamide bevatten. Eviplera dient niet gelijktijdig toegediend te worden met rilpivirinehydrochloride, tenzij dit nodig is voor dosisaanpassing met rifabutine (zie rubriek 4.2).

Vanwege overeenkomsten met emtricitabine dient Eviplera niet gelijktijdig toegediend te worden met andere cytidine-analogen, zoals lamivudine (zie rubriek 4.4). Eviplera dient niet gelijktijdig toegediend te worden met adefovirdipivoxil.

Didanosine

Gelijktijdige toediening van Eviplera en didanosine wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4 en tabel 1).

Via de nieren uitgescheiden geneesmiddelen

Aangezien emtricitabine en tenofovir voornamelijk via de nieren worden uitgescheiden, kan gelijktijdige toediening van Eviplera met geneesmiddelen die de nierfunctie verminderen of concurreren voor actieve tubulaire secretie (bijv. cidofovir) leiden tot een verhoging van de serumconcentraties van emtricitabine, tenofovir en/of van de gelijktijdig toegediende geneesmiddelen.

Gebruik van Eviplera moet vermeden worden bij gelijktijdig of recent gebruik van een nefrotoxisch geneesmiddel. Enkele voorbeelden zijn aminoglycosiden, amfotericine B, foscarnet, ganciclovir, pentamidine, vancomycine, cidofovir en interleukine-2 (ook wel aldesleukine genoemd).

Andere NNRTI's

Gelijktijdige toediening van Eviplera met andere NNRTI's wordt niet aanbevolen.

Gelijktijdig gebruik waarbij voorzichtigheid is geboden

Cytochroom P450-enzymremmers

Gelijktijdige toediening van Eviplera met geneesmiddelen die de enzymactiviteit van CYP3A remmen, bleek de plasmaconcentraties van rilpivirine te verhogen.

QT-vertelende geneesmiddelen

Bij het gebruik van Eviplera is voorzichtigheid geboden wanneer het gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen met een bekend risico op torsade de pointes. Er is beperkte informatie beschikbaar over de kans op een farmacodynamische interactie tussen rilpivirine en geneesmiddelen die het QTc-interval op het electrocardiogram verlengen. In een onderzoek bij gezonde proefpersonen is aangetoond dat supratherapeutische doses rilpivirine (eenmaal daags 75 mg en eenmaal daags 300 mg) het QTc-interval op het ECG verlengen (zie rubriek 5.1).

P-glycoproteïnesubstraten

Rilpivirine remt P-glycoproteïne (P-gp) *in vitro* (IC₅₀ is 9,2 µM). In een klinisch onderzoek had rilpivirine geen significante invloed op de farmacokinetiek van digoxine. Het kan echter niet volledig worden uitgesloten dat rilpivirine de blootstelling aan andere geneesmiddelen die door P-gp worden getransporteerd en die gevoeliger zijn voor remming van intestinale P-gp (bijv. dabigatran-etexilaat), kan verhogen.

Rilpivirine is *in vitro* een remmer van de transporter MATE-2K met een IC₅₀ van < 2,7 nM. Het is momenteel niet bekend wat de klinische implicaties van deze bevinding zijn.

Andere interacties

Interacties tussen Eviplera of zijn afzonderlijke component(en) en gelijktijdig toegediende geneesmiddelen worden hieronder weergegeven in tabel 1 (een stijging wordt aangegeven als “↑”, een daling als “↓”, geen verandering als “↔”).

Tabel 1: Interacties tussen Eviplera of zijn afzonderlijke component(en) en andere geneesmiddelen

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	Effecten op concentraties geneesmiddel. Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C _{max} , C _{min}	Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening met Eviplera
ANTI-INFECTIVA		
Antiretrovirale middelen		
Nucleoside of nucleotide reverse transcriptase-remmers (NRTI's/N[t]RTI's)		
Didanosine/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	Gelijktijdige toediening van Eviplera en didanosine wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).
Didanosine (eenmaal daags 400 mg)/ Rilpivirine ¹	Didanosine: AUC: ↑ 12% C _{min} : n.v.t. C _{max} : ↔ Rilpivirine: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Door stijging van de systemische blootstelling aan didanosine nemen didanosinegerelateerde bijwerkingen mogelijk toe. Zelden zijn pancreatitis en lactaatacidose, soms met fatale gevolgen, gemeld. Gelijktijdige toediening van tenofoviridisoproxil en didanosine in een dosis van 400 mg per dag is gepaard gegaan met een significante afname van het aantal CD4+-cellen, mogelijk

Didanosine/Tenofovir-disoproxil	Gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxil en didanosine resulteert in een stijging van 40 – 60% van de systemische blootstelling aan didanosine.	veroorzaakt door een intracellulaire interactie die tot een stijging van gefosforyleerd (d.w.z. werkzaam) didanosine leidt. Een lagere dosering van 250 mg didanosine, gelijktijdig met tenofovirdisoproxil toegediend, is gepaard gegaan met meldingen van een hoog percentage virologisch falen binnen verschillende geteste combinaties voor de behandeling van HIV-1-infectie.
Proteaseremmers – versterkt (met gelijktijdige toediening van een lage dosis ritonavir)		
Atazanavir/Ritonavir/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	Gelijktijdig gebruik van Eviplera met proteaseremmers versterkt met ritonavir veroorzaakt een stijging van de plasmaconcentraties van rilpivirine (remming van CYP3A-enzymen). Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk.
Atazanavir/Ritonavir/Rilpivirine	Interactie niet onderzocht.	
Atazanavir (eenmaal daags 300 mg)/Ritonavir (eenmaal daags 100 mg)/ Tenofovir-disoproxil (eenmaal daags 245 mg)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% C _{max} : ↓ 28% C _{min} : ↓ 26% Tenofovir: AUC: ↑ 37% C _{max} : ↑ 34% C _{min} : ↑ 29%	
Darunavir/Ritonavir/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	
Darunavir (eenmaal daags 800 mg)/Ritonavir (eenmaal daags 100 mg)/Rilpivirine ¹	Darunavir: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 11% C _{max} : ↔ Rilpivirine: AUC: ↑ 130% C _{min} : ↑ 178% C _{max} : ↑ 79%	
Darunavir (eenmaal daags 300 mg)/Ritonavir (eenmaal daags 100 mg)/Tenofovir-disoproxil (eenmaal daags 245 mg)	Darunavir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	
Lopinavir/Ritonavir/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	
Lopinavir (tweemaal daags 400 mg)/Ritonavir (tweemaal daags 100 mg)/Rilpivirine ¹ (zachte capsules)	Lopinavir: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 11% C _{max} : ↔ Rilpivirine: AUC: ↑ 52% C _{min} : ↑ 74% C _{max} : ↑ 29%	
Lopinavir (tweemaal daags 400 mg)/Ritonavir (tweemaal daags 100 mg)/Tenofovir-disoproxil (eenmaal daags 245 mg)	Lopinavir/Ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51%	
CCR5-antagonisten		
Maraviroc/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	Er wordt geen klinisch relevante

Maraviroc/Rilpivirine	Interactie niet onderzocht.	interactie tussen geneesmiddelen verwacht.
Maraviroc (tweemaal daags 300 mg)/Tenofoviridisoproxil (eenmaal daags 245 mg)	AUC: ↔ C _{max} : ↔ Geen tenofovirconcentraties gemeten, er wordt geen effect verwacht.	Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk.
Integrase strand-transfer-remmers		
Raltegravir/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	Er wordt geen klinisch relevante interactie tussen geneesmiddelen verwacht.
Raltegravir/Rilpivirine	Raltegravir: AUC: ↑ 9% C _{min} : ↑ 27% C _{max} : ↑ 10% Rilpivirine: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk.
Raltegravir (tweemaal daags 400 mg)/Tenofoviridisoproxil	Raltegravir: AUC: ↑ 49% C _{12h} : ↑ 3% C _{max} : ↑ 64% (interactiemechanisme onbekend) Tenofovir: AUC: ↓ 10% C _{12h} : ↓ 13% C _{max} : ↓ 23%	
Andere antivirale middelen		
Ledipasvir/Sofosbuvir (eenmaal daags 90 mg/400 mg)/ Emtricitabine/Rilpivirine/ Tenofoviridisoproxil (eenmaal daags 200 mg/25 mg/245 mg)	Ledipasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-3310074: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Rilpivirine: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 91%	Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen. De verhoogde blootstelling aan tenofovir kan bijwerkingen gerelateerd aan tenofoviridisoproxil, waaronder nieraandoeningen, doen toenemen. De nierfunctie dient nauwgezet te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

<p>Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg eenmaal daags)/ Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofoviridisoproxil (200 mg/25 mg/245 mg eenmaal daags)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-3310074: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivirine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↑ 44% C_{min}: ↑ 84%</p>	<p>Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen. De verhoogde blootstelling aan tenofovir kan bijwerkingen gerelateerd aan tenofoviridisoproxil, waaronder nieraandoeningen, doen toenemen. De nierfunctie dient nauwgezet te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).</p>
<p>Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voxilaprevir (eenmaal daags 400 mg/100 mg/ 100 mg + 100 mg)⁵/ Rilpivirine/Emtricitabine (eenmaal daags 25 mg/200 mg)⁶</p>	<p>Interactie niet onderzocht met Eviplera.</p> <p><i>Verwacht:</i> Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-3310074: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Voxilaprevir AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivirine: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ C_{max}: ↑ C_{min}: ↑</p>	<p>Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen. De verhoogde blootstelling aan tenofovir kan bijwerkingen gerelateerd aan tenofoviridisoproxil, waaronder nieraandoeningen, doen toenemen. De nierfunctie dient nauwgezet te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).</p>
<p>Sofosbuvir/Emtricitabine</p>	<p>Interactie niet onderzocht.</p>	<p>Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk.</p>
<p>Sofosbuvir (eenmaal daags 400 mg)/Rilpivirine (eenmaal daags 25 mg)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 21%</p> <p>GS-3310074: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Rilpivirine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p>	

Sofosbuvir/Tenofovirdisoproxil	Interactie niet onderzocht.	
Ribavirine/Tenofovirdisoproxil	Ribavirine: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : n.v.t.	Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk.
Antivirale middelen tegen herpesvirussen		
Famciclovir/Emtricitabine	Famciclovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : n.v.t. Emtricitabine: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : n.v.t.	Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk.
Antimycotica		
Ketoconazol/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	Gelijktijdig gebruik van Eviplera met azoolantimycotica kan een stijging van de plasmaconcentraties van rilpivirine veroorzaken (remming van CYP3A-enzymen). Bij een dosis van 25 mg rilpivirine is geen dosisaanpassing noodzakelijk.
Ketoconazol (eenmaal daags 400 mg)/Rilpivirine ¹ Fluconazol ² Itraconazol ² Posaconazol ² Voriconazol ²	Ketoconazol: AUC: ↓ 24% C _{min} : ↓ 66% C _{max} : ↔ Rilpivirine: AUC: ↑ 49% C _{min} : ↑ 76% C _{max} : ↑ 30%	
Ketoconazol/Tenofovir-disoproxil	Interactie niet onderzocht.	
Antimycobacteriële middelen		
Rifabutine/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	Gelijktijdige toediening veroorzaakt waarschijnlijk een aanzienlijke daling van de plasmaconcentraties van rilpivirine (inductie van CYP3A-enzymen). Wanneer Eviplera gelijktijdig met rifabutine wordt toegediend, wordt voor de duur van de gelijktijdige toediening van rifabutine aanbevolen een extra 25 mg tablet rilpivirine per dag tegelijk met Eviplera in te nemen.
Rifabutine (eenmaal daags 300 mg)/Rilpivirine ³	Rifabutine: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ 25-O-desacetyl-rifabutine: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
Rifabutine (eenmaal daags 300 mg)/Rilpivirine (eenmaal daags 25 mg)	Rilpivirine: AUC: ↓ 42% C _{min} : ↓ 48% C _{max} : ↓ 31%	
Rifabutine (eenmaal daags 300 mg)/Rilpivirine (eenmaal daags 50 mg)	Rilpivirine: AUC: ↑ 16%* C _{min} : ↔* C _{max} : ↑ 43%* *vergeleken met alleen rilpivirine eenmaal daags 25 mg	
Rifabutine/Tenofovir-disoproxil	Interactie niet onderzocht.	
Rifampicine/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	Eviplera mag niet worden gebruikt in combinatie met rifampicine omdat gelijktijdige toediening waarschijnlijk een aanzienlijke daling van de plasmaconcentraties van rilpivirine veroorzaakt (inductie van CYP3A-enzymen). Dit kan leiden tot verlies van het therapeutische effect van Eviplera (zie rubriek 4.3).

Rifampicine (eenmaal daags 600 mg)/Rilpivirine ¹	<p>Rifampicine: AUC: ↔ C_{min}: n.v.t. C_{max}: ↔</p> <p>25-desacetyl-rifampicine: AUC: ↓ 9% C_{min}: n.v.t. C_{max}: ↔</p> <p>Rilpivirine: AUC: ↓ 80% C_{min}: ↓ 89% C_{max}: ↓ 69%</p>	
Rifampicine (eenmaal daags 600 mg)/Tenofoviridisoproxil (eenmaal daags 245 mg)	<p>Rifampicine: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p>	
Rifapentine ²	Interactie niet onderzocht met componenten van Eviplera.	Eviplera mag niet worden gebruikt in combinatie met rifapentine omdat gelijktijdige toediening waarschijnlijk een aanzienlijke daling van de plasmaconcentraties van rilpivirine veroorzaakt (inductie van CYP3A-enzymen). Dit kan leiden tot verlies van het therapeutische effect van Eviplera (zie rubriek 4.3).
Macrolide antibiotica		
Clarithromycine Erytromycine	Interactie niet onderzocht met componenten van Eviplera.	<p>De combinatie van Eviplera met deze macrolide antibiotica kan een stijging van de plasmaconcentraties van rilpivirine veroorzaken (remming van CYP3A-enzymen).</p> <p>Waar mogelijk moeten alternatieven zoals azitromycine worden overwogen.</p>
ANTICONVULSIVA		
Carbamazepine Oxcarbazepine Fenobarbital Fenytoïne	Interactie niet onderzocht met componenten van Eviplera.	Eviplera mag niet worden gebruikt in combinatie met deze anticonvulsiva omdat gelijktijdige toediening een aanzienlijke daling van de plasmaconcentraties van rilpivirine kan veroorzaken (inductie van CYP3A-enzymen). Dit kan leiden tot verlies van het therapeutische effect van Eviplera (zie rubriek 4.3).
GLUCOCORTICOÏDEN		
Dexamethason (systemisch, behalve voor gebruik als éénmalige dosis)	Interactie niet onderzocht met componenten van Eviplera.	<p>Eviplera dient niet te worden gebruikt in combinatie met systemisch dexamethason (behalve als éénmalige dosis) omdat gelijktijdige toediening een aanzienlijke dosisafhankelijke daling van de plasmaconcentraties van rilpivirine kan veroorzaken (inductie van CYP3A-enzymen). Dit kan leiden tot verlies van het therapeutische effect van Eviplera (zie rubriek 4.3).</p> <p>Alternatieven moeten worden overwogen, met name voor langdurig gebruik.</p>

PROTONPOMPREMMERS		
Omeprazol/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	Eviplera mag niet worden gebruikt in combinatie met protonpompremmers omdat gelijktijdige toediening waarschijnlijk een aanzienlijke daling van de plasmaconcentraties van rilpivirine veroorzaakt (verminderde absorptie, stijging van de pH in de maag). Dit kan leiden tot verlies van het therapeutische effect van Eviplera (zie rubriek 4.3).
Omeprazol (eenmaal daags 20 mg)/Rilpivirine ¹	Omeprazol: AUC: ↓ 14% C _{min} : n.v.t. C _{max} : ↓ 14%	
Lansoprazol ² Rabeprazol ² Pantoprazol ² Esomeprazol ²	Rilpivirine: AUC: ↓ 40% C _{min} : ↓ 33% C _{max} : ↓ 40%	
Omeprazol/Tenofoviridisoproxil	Interactie niet onderzocht.	
H₂-RECEPTORANTAGONISTEN		
Famotidine/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	De combinatie van Eviplera en H ₂ -receptorantagonisten moet met bijzondere voorzichtigheid worden gebruikt omdat gelijktijdige toediening een aanzienlijke daling van de plasmaconcentraties van rilpivirine kan veroorzaken (verminderde absorptie, stijging van de pH in de maag). Alleen H ₂ -receptorantagonisten die eenmaal daags kunnen worden toegediend, dienen te worden gebruikt. Er moet een strikt doseringsschema met inname van de H ₂ -receptorantagonisten minimaal 12 uur voor of minimaal 4 uur na Eviplera worden gevolgd.
Famotidine (een eenmalige dosis van 40 mg die 12 uur voor rilpivirine wordt ingenomen)/Rilpivirine ¹	Rilpivirine: AUC: ↓ 9% C _{min} : n.v.t. C _{max} : ↔	
Cimetidine ² Nizatidine ² Ranitidine ²		
Famotidine (een eenmalige dosis van 40 mg die 2 uur voor rilpivirine wordt ingenomen)/Rilpivirine ¹	Rilpivirine: AUC: ↓ 76% C _{min} : n.v.t. C _{max} : ↓ 85%	
Famotidine (een eenmalige dosis van 40 mg die 4 uur na rilpivirine wordt ingenomen)/Rilpivirine ¹	Rilpivirine: AUC: ↑ 13% C _{min} : n.v.t. C _{max} : ↑ 21%	
Famotidine/Tenofoviridisoproxil	Interactie niet onderzocht.	
ANTACIDA		
Antacida (bijv. aluminium- of magnesiumhydroxide, calciumcarbonaat)	Interactie niet onderzocht met componenten van Eviplera.	De combinatie van Eviplera en antacida moet met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt omdat gelijktijdige toediening een aanzienlijke daling van de plasmaconcentraties van rilpivirine kan veroorzaken (verminderde absorptie, stijging van de pH in de maag). Antacida mogen alleen minimaal 2 uur voor of minimaal 4 uur na Eviplera worden ingenomen.
NARCOTISCHE ANALGETICA		
Methadon/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	Er is geen dosisaanpassing nodig bij het starten van gelijktijdige toediening van methadon en Eviplera. Klinische controle wordt echter aanbevolen omdat een onderhoudstherapie met methadon eventueel bij sommige patiënten moet worden aangepast.
Methadon (eenmaal daags 60 – 100 mg, geïndividualiseerde dosis)/Rilpivirine	R(-) methadon: AUC: ↓ 16% C _{min} : ↓ 22% C _{max} : ↓ 14% Rilpivirine: AUC: ↔* C _{min} : ↔* C _{max} : ↔* *op basis van historische controles	

Methadon/Tenofovirdisoproxil	Methadon: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
ANALGETICA		
Paracetamol/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk.
Paracetamol (eenmalige dosis van 500 mg)/Rilpivirine ¹	Paracetamol: AUC: ↔ C _{min} : n.v.t. C _{max} : ↔ Rilpivirine: AUC: ↔ C _{min} : ↑ 26% C _{max} : ↔	
Paracetamol/Tenofovirdisoproxil	Interactie niet onderzocht.	
ORALE ANTICONCEPTIVA		
Ethinylestradiol/Norethindrone/ Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk.
Ethinylestradiol (eenmaal daags 0,035 mg)/Rilpivirine	Ethinylestradiol: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↑ 17%	
Norethindrone (eenmaal daags 1 mg)/Rilpivirine	Norethindrone: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Rilpivirine: AUC: ↔* C _{min} : ↔* C _{max} : ↔* *op basis van historische controles	
Ethinylestradiol/Norethindrone/ Tenofovir-disoproxil	Ethinylestradiol: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Norgestimaat/Ethinylestradiol/Tenofovirdisoproxil	Norgestimaat: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : n.v.t. Ethinylestradiol: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk.
ANTIARITMICA		
Digoxine/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk.
Digoxine/Rilpivirine	Digoxine: AUC: ↔ C _{min} : n.v.t. C _{max} : ↔	
Digoxine/Tenofovirdisoproxil	Interactie niet onderzocht.	

ANTICOAGULANTIA		
Dabigatran-etexilaat	Interactie niet onderzocht met componenten van Eviplera.	Een risico op stijgingen van de plasmaconcentraties van dabigatran kan niet worden uitgesloten (remming van intestinale P-gp). De combinatie van Eviplera en dabigatran-etexilaat moet met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt.
IMMUNOSUPPRESSIVA		
Tacrolimus/Tenofovir-disoproxil/Emtricitabine	Tacrolimus: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : n.v.t. Emtricitabine: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : n.v.t. Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : n.v.t.	Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk.
ANTIDIABETICA		
Metformine/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk.
Metformine (eenmalige dosis van 850 mg)/Rilpivirine	Metformine: AUC: ↔ C _{min} : n.v.t. C _{max} : ↔	
Metformine/Tenofovir-disoproxil	Interactie niet onderzocht.	
KRUIDENGENEESMIDDELEN		
Sint-janskruid (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interactie niet onderzocht met componenten van Eviplera.	Eviplera mag niet worden gebruikt in combinatie met producten die sint-janskruid bevatten, omdat gelijktijdige toediening een aanzienlijke daling van de plasmaconcentraties van rilpivirine kan veroorzaken. Dit kan leiden tot verlies van het therapeutische effect van Eviplera (zie rubriek 4.3).
HMG CO-A REDUCTASEREMMERS		
Atorvastatine/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk.
Atorvastatine (eenmaal daags 40 mg)/Rilpivirine ¹	Atorvastatine: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 15% C _{max} : ↑ 35% Rilpivirine: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↓ 9%	
Atorvastatine/Tenofovir-disoproxil	Interactie niet onderzocht.	
FOSFODIËSTERASEREMMERS TYPE 5 (PDE-5)		
Sildenafil/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk.
Sildenafil (eenmalige dosis van 50 mg)/Rilpivirine ¹	Sildenafil: AUC: ↔ C _{min} : n.v.t.	

Vardenafil ² Tadalafil ²	C _{max} : ↔ Rilpivirine: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
Sildenafil/Tenofovirdisoproxil	Interactie niet onderzocht.	

n.v.t. = niet van toepassing

1 Dit onderzoek naar interacties is uitgevoerd met een hogere dosis dan de aanbevolen dosis voor rilpivirinehydrochloride om het maximale effect op het gelijktijdig toegediende geneesmiddel te beoordelen. De doseringsaanbeveling is van toepassing op de aanbevolen dosis rilpivirine van eenmaal daags 25 mg.

2 Dit zijn geneesmiddelen binnen dezelfde klasse waarvoor vergelijkbare interacties kunnen worden voorspeld.

3 Dit onderzoek naar interacties is uitgevoerd met een hogere dosis dan de aanbevolen dosis voor rilpivirinehydrochloride om het maximale effect op het gelijktijdig toegediende geneesmiddel te beoordelen.

4 De meest voorkomende circulerende metabooliet van sofosbuvir.

5 Onderzoek uitgevoerd met extra voxilaprevir 100 mg om blootstellingen aan voxilaprevir te bereiken die worden verwacht bij met hepatitis C-virus (HCV) geïnfecteerde patiënten.

6 Onderzoek uitgevoerd met emtricitabine/rilpivirine/tenofoviralafenamide-tablet met vaste-dosiscombinatie.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbare vrouwen / anticonceptie voor mannen en vrouwen

Het gebruik van Eviplera moet gepaard gaan met het gebruik van effectieve anticonceptie.

Zwangerschap

Er zijn geen adequate en goed gecontroleerde onderzoeken van Eviplera of de componenten ervan uitgevoerd bij zwangere vrouwen. Een matige hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (tussen 300 tot 1.000 zwangerschapsuitkomsten) duidt erop dat rilpivirine niet misvormend of foetaal/neonataal toxisch is (zie rubrieken 4.4, 5.1 en 5.2). Een lagere blootstelling aan rilpivirine werd waargenomen tijdens zwangerschap; de virale belasting moet derhalve nauwlettend worden gecontroleerd. Een grote hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (meer dan 1.000 zwangerschapsuitkomsten) duidt erop dat emtricitabine en tenofovirdisoproxil niet misvormend of foetaal/neonataal toxisch is.

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3) bij de componenten van Eviplera.

Het gebruik van Eviplera tijdens de zwangerschap kan zo nodig worden overwogen.

Borstvoeding

Emtricitabine en tenofovirdisoproxil worden uitgescheiden in de moedermelk. Het is niet bekend of rilpivirine in de moedermelk wordt uitgescheiden. Rilpivirine wordt uitgescheiden in de moedermelk van ratten.

Er is onvoldoende informatie over de effecten van Eviplera op pasgeborenen/zuigelingen.

Vanwege de mogelijkheid van bijwerkingen bij met moedermelk gevoede zuigelingen, moeten vrouwen worden geïnstrueerd geen borstvoeding te geven als ze Eviplera krijgen.

Om overdracht van HIV naar de baby te voorkomen wordt aanbevolen dat vrouwen met HIV hun baby geen borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van Eviplera op de vruchtbaarheid bij mensen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op schadelijke effecten van emtricitabine, rilpivirinehydrochloride of tenofovirdisoproxil op de vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Eviplera heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten dienen echter ingelicht te worden over het feit, dat er melding is gemaakt van vermoeidheid, duizeligheid en slaperigheid tijdens behandeling met de componenten van Eviplera (zie rubriek 4.8). Hiermee moet rekening worden gehouden bij het beoordelen van het vermogen van een patiënt om een voertuig te besturen of machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De combinatie van emtricitabine, rilpivirine en tenofoviridisoproxil is onderzocht door toediening van de afzonderlijke componenten aan nog niet eerder behandelde patiënten (fase III-onderzoeken C209 en C215). De behandeling met één tablet (STR, *single tablet regimen*), Eviplera, is onderzocht bij patiënten met virologische onderdrukking die overschakelden van een behandeling met een met ritonavir versterkte PI (fase III-onderzoek GS-US-264-0106) of van efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil (fase IIb-onderzoek GS-US-264-0111). Bij nog niet eerder behandelde patiënten waren de meest gemelde bijwerkingen die mogelijk of waarschijnlijk gerelateerd waren met rilpivirinehydrochloride en emtricitabine/tenofoviridisoproxil misselijkheid (9%), duizeligheid (8%), abnormale dromen (8%), hoofdpijn (6%), diarree (5%) en slapeloosheid (5%) (gepoolde gegevens van de klinische fase III-onderzoeken C209 en C215, zie rubriek 5.1). Bij patiënten met virologische onderdrukking die overschakelden op Eviplera waren de meest gemelde bijwerkingen die mogelijk of waarschijnlijk gerelateerd waren met Eviplera vermoeidheid (3%), diarree (3%), misselijkheid (2%) en slapeloosheid (2%) (gegevens over 48 weken van het fase III-onderzoek GS-US-264-0106). Het veiligheidsprofiel van emtricitabine en tenofoviridisoproxil was in deze onderzoeken consistent met voorgaande ervaringen wanneer elk van deze middelen samen met andere antiretrovirale middelen werd toegediend.

Bij patiënten die tenofoviridisoproxil ontvingen, zijn in zeldzame gevallen nierfunctiestoornis, nierfalen en soms voorkomende gevallen van proximale niertubulopathie (waaronder syndroom van Fanconi), soms leidend tot botafwijkingen (die zelden bijdragen aan het ontstaan van fracturen), gemeld. Controle van de nierfunctie wordt aanbevolen voor patiënten die Eviplera krijgen (zie rubriek 4.4).

Stoppen van de behandeling met Eviplera bij patiënten met gelijktijdige infectie met HIV en HBV kan gepaard gaan met ernstige acute exacerbaties van hepatitis (zie rubriek 4.4).

Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen uit klinisch onderzoek en postmarketingervaring die ten minste mogelijk gerelateerd zijn met de behandeling met de componenten van Eviplera, worden hierna in tabel 2 genoemd, per lichaamssysteem, orgaanklasse en frequentie. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. De frequentie wordt gedefinieerd als zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) of zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$).

Tabel 2: Samenvatting in tabelvorm van de bijwerkingen met Eviplera op basis van ervaring uit klinisch onderzoek en tijdens postmarketinggebruik met Eviplera en de individuele componenten ervan

Frequentie	Bijwerking
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>	
Vaak:	neutropenie ¹ , verlaagd aantal witte bloedcellen ² , verlaagde hemoglobine ² , verlaagd aantal bloedplaatjes ²
Soms:	anemie ^{1, 4}
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	
Vaak:	allergische reactie ¹
Soms:	immuunreactiverings-syndroom
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	
Zeer vaak:	verhoogd totaal cholesterolgehalte (nuchter) ² , verhoogd LDL-cholesterolgehalte (nuchter) ² , hypofosfatemie ^{3, 5}
Vaak:	hypertriglyceridemie ^{1, 2} , hyperglykemie ¹ , verminderde eetlust ²
Soms:	hypokaliëmie ^{3, 5}

Zelden:	lactaatacidose ³
<i>Psychische stoornissen</i>	
Zeer vaak:	slapeloosheid ^{1, 2}
Vaak:	depressie ² , depressieve stemming ² , slaapstoornissen ² , abnormale dromen ^{1, 2}
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	
Zeer vaak:	hoofdpijn ^{1, 2, 3} , duizeligheid ^{1, 2, 3}
Vaak:	slaperigheid ²
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>	
Zeer vaak:	verhoogde pancreasamylasespiegels ² , braken ^{1, 2, 3} , diarree ^{1, 3} , misselijkheid ^{1, 2, 3}
Vaak:	verhoogde amylasespiegels waaronder verhoogde pancreasamylasespiegels ¹ , verhoogde serumlipasespiegels ^{1, 2} , abdominale pijn ^{1, 2, 3} , buikklachten ² , opgezette buik ³ , dyspepsie ¹ , flatulentie ³ , droge mond ²
Soms:	pancreatitis ³
<i>Lever- en galaandoeningen</i>	
Zeer vaak:	verhoogde transaminasen (ASAT en/of ALAT) ^{1, 2, 3}
Vaak:	verhoogd bilirubine ^{1, 2}
Zelden:	hepatitis ³ , hepatische steatose ³
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	
Zeer vaak:	uitslag ^{1, 2, 3}
Vaak:	vesiculobulleuze uitslag ¹ , pustuleuze uitslag ¹ , urticaria ¹ , huidverkleuring (toegenomen pigmentatie) ^{1, 4} , maculopapulaire uitslag ¹ , jeuk ¹
Soms:	angio-oedeem ^{1, 3, 6} , ernstige huidreacties met systemische symptomen ⁷
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>	
Zeer vaak:	verhoogd creatinekinase ¹
Vaak:	botmineraaldichtheid verlaagd ³
Soms:	rabdomyolyse ^{3, 5} , spierzwakte ^{3, 5}
Zelden:	osteomalacie (die zich manifesteert als botpijn en zelden bijdraagt aan het ontstaan van fracturen) ^{3, 5, 8} , myopathie ^{3, 5}
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>	
Soms:	proximale niertubulopathie waaronder syndroom van Fanconi ³ , verhoogd creatinine ³ , proteïnurie ³
Zelden:	nierfalen (acuut en chronisch) ³ , acute tubulaire necrose ³ , nefritis (inclusief acute interstitiële nefritis) ^{3, 8} , nefrogene diabetes insipidus ³
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	
Zeer vaak:	asthenie ^{1, 3}
Vaak:	pijn ¹ , vermoeidheid ²

1 Bijwerking geïdentificeerd voor emtricitabine.

- 2 Bijwerking geïdentificeerd voor rilpivirinehydrochloride.
- 3 Bijwerking geïdentificeerd voor tenofoviridisoproxil.
- 4 Bij toediening van emtricitabine aan pediatrie patiënten trad vaak anemie en zeer vaak huidverkleuring (toegenomen pigmentatie) op (zie rubriek 4.8, *Pediatrie patiënten*).
- 5 Deze bijwerking kan optreden als gevolg van proximale niertubulopathie. Er wordt vanuit gegaan dat dit bij afwezigheid van deze aandoening niet in een oorzakelijk verband staat met tenofoviridisoproxil.
- 6 Dit was een zeldzame bijwerking voor tenofoviridisoproxil. Deze bijwerking werd ook aan de hand van postmarketingbewaking geïdentificeerd als bijwerking voor emtricitabine maar niet waargenomen in gerandomiseerde gecontroleerde klinische onderzoeken bij volwassen en pediatrie HIV-patiënten van emtricitabine. De frequentie categorie 'soms' werd geschat aan de hand van een statistische berekening op basis van het totale aantal patiënten dat werd blootgesteld aan emtricitabine in deze klinische onderzoeken (n = 1.563).
- 7 Deze bijwerking werd aan de hand van postmarketingbewaking geïdentificeerd voor Eviplera (vaste-dosiscombinatie) maar niet waargenomen in gerandomiseerd gecontroleerd klinisch onderzoek voor Eviplera. De frequentie categorie werd geschat aan de hand van een statistische berekening op basis van het totale aantal patiënten dat werd blootgesteld aan Eviplera of aan alle componenten ervan in gerandomiseerd gecontroleerd klinisch onderzoek (n = 1.261). Zie rubriek 4.8, *Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen*.
- 8 Deze bijwerking werd aan de hand van postmarketingbewaking geïdentificeerd voor tenofoviridisoproxil maar niet waargenomen in gerandomiseerd gecontroleerd klinisch onderzoek of het uitgebreide toegangsprogramma voor tenofoviridisoproxil. De frequentie categorie werd geschat aan de hand van een statistische berekening op basis van het totale aantal patiënten dat werd blootgesteld aan tenofoviridisoproxil in gerandomiseerd gecontroleerd klinisch onderzoek en het uitgebreide toegangsprogramma (n = 7.319).

Afwijkingen in laboratoriumwaarden

Lipiden

Na 96 weken was in de gepoolde fase III-onderzoeken C209 en C215, met nog niet eerder behandelde patiënten, bij de rilpivirinegroep de gemiddelde verandering vanaf de uitgangswaarde in totaal-cholesterolgehalte (nuchter) 5 mg/dl, in high-density lipoproteïne (HDL)-cholesterolgehalte (nuchter) 4 mg/dl, in low-density lipoproteïne (LDL)-cholesterolgehalte (nuchter) 1 mg/dl en in triglyceridegehalte (nuchter) -7 mg/dl. Na 48 weken in fase III-onderzoek GS-US-264-0106, met patiënten met virologische onderdrukking die van een behandeling met een met ritonavir versterkte PI overschakelden op Eviplera, bedroeg de gemiddelde verandering vanaf de uitgangswaarde in totaal-cholesterolgehalte (nuchter) -24 mg/dl, in HDL-cholesterolgehalte (nuchter) -2 mg/dl, in LDL-cholesterolgehalte (nuchter) -16 mg/dl en in triglyceridegehalte (nuchter) -64 mg/dl.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Nierfunctiestoornis

Aangezien Eviplera nierschade kan veroorzaken, wordt controle van de nierfunctie aanbevolen (zie rubrieken 4.4 en 4.8 *Samenvatting van het veiligheidsprofiel*). Over het algemeen verdween proximale niertubulopathie vanzelf of verbeterde na stoppen van de behandeling met tenofoviridisoproxil. Bij sommige patiënten verdwenen de afnamen in CrCl echter niet volledig, hoewel de behandeling met tenofoviridisoproxil werd gestopt. Patiënten met risico op een nierfunctiestoornis (zoals patiënten met renale risicofactoren in de uitgangssituatie, voortgeschreden HIV-infectie, of patiënten die gelijktijdig nefrotoxische geneesmiddelen krijgen) lopen ondanks stoppen van de behandeling met tenofoviridisoproxil een verhoogd risico op een onvolledig herstel van de nierfunctie (zie rubriek 4.4).

Lactaatacidose

Er zijn gevallen van lactaatacidose gemeld met alleen tenofoviridisoproxil of in combinatie met andere antiretrovirale middelen. Patiënten met predisponerende factoren, zoals patiënten met gedecompenseerde leverziekte of patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen krijgen waarvan bekend is dat ze lactaatacidose induceren, hebben een verhoogd risico op ernstige lactaatacidose tijdens behandeling met tenofoviridisoproxil, waaronder met fatale gevolgen.

Metabole parameters

Gewicht en de serumlipiden- en bloedglucosespiegels kunnen toenemen tijdens antiretrovirale behandeling (zie rubriek 4.4).

Immuunreactiveringssyndroom

Bij met HIV geïnfecteerde patiënten die op het moment dat CART wordt gestart een ernstige immuundeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische infecties voordoen. Auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) zijn ook gerapporteerd; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter variabel en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden (zie rubriek 4.4).

Osteonecrose

Er zijn gevallen van osteonecrose gemeld, vooral bij patiënten met algemeen erkende risicofactoren, voortgeschreden HIV-infectie of langdurige blootstelling aan CART. De frequentie hiervan is onbekend (zie rubriek 4.4).

Ernstige huidreacties

Tijdens postmarketingervaring met Eviplera zijn ernstige huidreacties met systemische symptomen gerapporteerd, waaronder uitslag die gepaard gaat met koorts, blaren, conjunctivitis, angio-oedeem, verhoogde leverfunctiewaarden en/of eosinofilie (zie rubriek 4.4).

Pediatrie patiënten

Er zijn onvoldoende veiligheidsgegevens beschikbaar voor kinderen jonger dan 18 jaar. Eviplera wordt niet aanbevolen voor deze patiënten (zie rubriek 4.2).

Wanneer emtricitabine (een van de componenten van Eviplera) aan pediatrie patiënten werd toegediend, werden er naast de bij volwassenen gemelde bijwerkingen de volgende bijwerkingen vaker waargenomen: anemie kwam vaak (9,5%) en huidverkleuring (toegenomen pigmentatie) zeer vaak (31,8%) voor bij pediatrie patiënten (zie rubriek 4.8, *Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm*).

Andere speciale patiëntgroepen

Ouderen

Eviplera is niet bestudeerd bij patiënten ouder dan 65 jaar. Bij oudere patiënten is de kans op verminderde nierfunctie groter. Daarom dient men voorzichtig te zijn bij de behandeling van oudere patiënten met Eviplera (zie rubriek 4.4).

Patiënten met nierfunctiestoornis

Aangezien tenofoviridisoproxil nefrotoxiciteit kan veroorzaken, wordt aanbevolen de nierfunctie nauwlettend te controleren bij patiënten met een nierfunctiestoornis die met Eviplera worden behandeld (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 5.2).

HIV-patiënten met gelijktijdige HBV- of HCV-infectie

Het bijwerkingenprofiel van emtricitabine, rilpivirinehydrochloride en tenofoviridisoproxil bij HIV-patiënten met gelijktijdige HBV- of HCV-infectie was gelijk aan het profiel dat waargenomen wordt bij HIV-patiënten zonder gelijktijdige HBV- of HCV-infectie. Zoals echter te verwachten was bij deze patiëntengroep, kwamen verhogingen in ASAT- en ALAT-spiegels vaker voor dan bij de algemene met HIV geïnfecteerde populatie.

Exacerbaties van hepatitis na stopzetting van de behandeling

Bij HIV-patiënten met gelijktijdige HBV-infectie hebben klinisch onderzoek en laboratoriumonderzoek aanwijzingen voor hepatitis opgeleverd na stopzetting van de behandeling (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem:

België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie

Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

In geval van een overdosis kan er sprake zijn van een verhoogd risico op bijwerkingen gerelateerd aan Eviplera en de individuele componenten ervan.

Bij een overdosis moet de patiënt op tekenen van toxiciteit (zie rubriek 4.8) gecontroleerd worden, en waar nodig ondersteunende standaardbehandeling toegepast worden, waaronder observatie van de klinische toestand van de patiënt en bewaking van de vitale functies en een ECG (QT-interval).

Er is geen specifiek tegengif voor overdosering met Eviplera. Max. 30% van de dosis emtricitabine en ca. 10% van de dosis tenofovir kan verwijderd worden door middel van hemodialyse. Het is niet bekend of emtricitabine of tenofovir verwijderd kan worden door middel van peritoneale dialyse. Aangezien rilpivirine zich sterk aan eiwitten bindt, is het onwaarschijnlijk dat dialyse tot een significante verwijdering van de werkzame stof leidt. Verdere aanpak dient te gebeuren zoals klinisch aangewezen of zoals aanbevolen door het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum (NVIC), voor zover aanwezig.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antivirale middelen voor systemisch gebruik; antivirale geneesmiddelen voor de behandeling van HIV-infecties, combinaties. ATC-code: J05AR08.

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Emtricitabine is een nucleoside-analoog van cytidine. Tenofoviridisoproxil wordt *in vivo* omgezet in tenofovir, een nucleoside-monofosfaat- (nucleotide-) analoog van adenosine-monofosfaat. Zowel emtricitabine als tenofovir werken specifiek tegen HIV-1, HIV-2 en HBV.

Rilpivirine is een diarylpyrimidine-NNRTI van HIV-1. Rilpivirine werkt door niet-competitieve remming van HIV-1 reverse transcriptase (RT).

Emtricitabine en tenofovir worden gefosforyleerd door cellulaire enzymen om zo respectievelijk emtricitabinetrisfosfaat en tenofovirdifosfaat te vormen. *In vitro*-onderzoek heeft aangetoond dat zowel emtricitabine als tenofovir volledig gefosforyleerd kunnen worden wanneer deze samen in cellen gecombineerd worden. Emtricitabinetrisfosfaat en tenofovirdifosfaat remmen de HIV-1 RT competitief, wat DNA-keten-terminatie tot gevolg heeft.

Zowel emtricitabinetrisfosfaat als tenofovirdifosfaat zijn zwakke remmers van DNA-polymerases bij zoogdieren en noch *in vitro* noch *in vivo* was er bewijs van toxiciteit voor mitochondria. Rilpivirine remt de menselijke cellulaire DNA-polymerases α , β en het polymerase γ van mitochondriaal DNA niet af.

Antivirale werking *in vitro*

De drievoudige combinatie van emtricitabine, rilpivirine en tenofovir vertoonde een synergistische antivirale werking in celkweken.

De antivirale werking van emtricitabine tegen laboratoriumisolaten en klinische isolaten van HIV-1 werd onderzocht in lymfoblastoïde cellijnen, de MAGI-CCR5-cel lijn en mononucleaire cellen uit perifeer bloed. De waarden voor de 50% effectieve concentratie (EC₅₀) lagen voor emtricitabine in het bereik van 0,0013 tot 0,64 µM.

Emtricitabine liet een antivirale werking in celkweken zien tegen HIV-1-subtypen A, B, C, D, E, F en G (EC₅₀-waarden varieerden van 0,007 tot 0,075 µM) en vertoonde stamspecifieke werking tegen HIV-2 (EC₅₀-waarden varieerden van 0,007 tot 1,5 µM).

In combinatieonderzoeken van emtricitabine met NRTI's (abacavir, didanosine, lamivudine, stavudine, tenofovir en zidovudine), NNRTI's (delavirdine, efavirenz, nevirapine en rilpivirine) en proteaseremmers (amprenavir, nelfinavir, ritonavir en saquinavir) werden additieve tot synergistische effecten waargenomen.

Rilpivirine vertoonde een werking tegen laboratoriumstammen van wild-type HIV-1 in een sterk geïnfecteerde T-cel lijn met een mediane EC₅₀-waarde voor HIV-1/IIIB van 0,73 nM (0,27 ng/ml). Hoewel rilpivirine *in vitro* een beperkte werking tegen HIV-2 liet zien met EC₅₀-waarden die varieerden van 2.510 tot 10.830 nM (920 tot 3.970 ng/ml), wordt een behandeling van HIV-2-infecties met rilpivirinehydrochloride bij afwezigheid van klinische gegevens niet aanbevolen.

Rilpivirine vertoonde ook een antivirale werking tegen een breed spectrum van primaire HIV-1-isolaten van groep M (subtypen A, B, C, D, F, G, H) met EC₅₀-waarden die varieerden van 0,07 tot 1,01 nM (0,03 tot 0,37 ng/ml) en primaire isolaten van groep O met EC₅₀-waarden die varieerden van 2,88 tot 8,45 nM (1,06 tot 3,10 ng/ml).

De antivirale werking van tenofovir tegen laboratoriumisolaten en klinische isolaten van HIV-1 werd onderzocht in lymfoblastoïde cellijnen, primaire monocyttaire/macrofage cellen en lymfocyten uit perifeer bloed. De EC₅₀-waarden voor tenofovir lagen tussen 0,04 en 8,5 µM.

Tenofovir liet een antivirale werking in celkweken zien tegen HIV-1-subtypen A, B, C, D, E, F, G en O (EC₅₀-waarden varieerden van 0,5 tot 2,2 µM) en vertoonde stamspecifieke werking tegen HIV-2 (EC₅₀-waarden varieerden van 1,6 tot 5,5 µM).

In combinatieonderzoeken van tenofovir met NRTI's (abacavir, didanosine, emtricitabine, lamivudine, stavudine en zidovudine), NNRTI's (delavirdine, efavirenz, nevirapine en rilpivirine) en proteaseremmers (amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir en saquinavir) werden additieve tot synergistische effecten waargenomen.

Resistentie

Rekening houdend met alle beschikbare *in vitro*-gegevens en gegevens afkomstig van niet eerder behandelde patiënten, kunnen de volgende resistentie-geassocieerde mutaties in HIV-1 RT, wanneer aanwezig in de uitgangssituatie, de werking van Eviplera beïnvloeden: K65R, K70E, K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138Q, E138R, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, M184I, M184V, Y188L, H221Y, F227C, M230I, M230L en de combinatie van L100I en K103N.

Een negatieve invloed door andere dan de hierboven vermelde NNRTI-mutaties (bijv. de mutaties K103N of L100I, als enkelvoudige mutaties) kan niet worden uitgesloten, omdat dit niet *in vivo* bij een voldoende aantal patiënten is onderzocht.

Net als bij andere antiretrovirale geneesmiddelen moeten het testen op resistentie en/of resistentiegegevens uit het verleden als richtlijn dienen voor het gebruik van Eviplera (zie rubriek 4.4).

In celkweken

In vitro en bij sommige met HIV-1 geïnfecteerde patiënten is resistentie tegen emtricitabine of tenofovir waargenomen door de ontwikkeling van de M184V- of M184I-substitutie in RT bij emtricitabine, of de K65R-substitutie in RT bij tenofovir. Bovendien is een K70E-substitutie in HIV-1 RT door tenofovir geselecteerd, die tot een licht verminderde gevoeligheid voor abacavir, emtricitabine, tenofovir en lamivudine leidt. Er zijn geen andere routes van resistentie tegen emtricitabine of tenofovir vastgesteld. Emtricitabine-resistente virussen met de M184V/I-mutatie waren kruisresistent tegen lamivudine, maar bleven hun gevoeligheid voor didanosine, stavudine, tenofovir, zalcitabine en zidovudine behouden. De K65R-mutatie kan ook worden geselecteerd door abacavir of didanosine en resulteert in verminderde gevoeligheid voor deze middelen plus voor lamivudine, emtricitabine en tenofovir. Tenofoviridisoproxil dient vermeden te worden bij patiënten met HIV-1 dat de K65R-mutatie bevat. De K65R-, M184V- en K65R+M184V-mutanten van HIV-1 blijven volledig gevoelig voor rilpivirine.

Rilpivirineresistente stammen werden geselecteerd in celkweken die uitgingen van zowel wild-type HIV-1 van verschillende oorsprong en subtypen als van NNRTI-resistent HIV-1. De meest waargenomen resistentie-geassocieerde mutaties die optraden, waren onder andere L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C en M230I.

Bij nog niet eerder behandelde met HIV-1 geïnfecteerde patiënten

Voor de resistentie-analyses werd een bredere definitie van virologisch falen gehanteerd dan bij de primaire analyse van de werkzaamheid. In de cumulatieve gepoolde resistentie-analyse van week 96 werd voor patiënten die rilpivirine in combinatie met emtricitabine/tenofoviridisoproxil kregen, binnen de eerste 48 weken van deze onderzoeken een groter risico op virologisch falen waargenomen voor patiënten in de rilpivirinegroep (11,5% in de rilpivirinegroep en 4,2% in de efavirenzgroep), terwijl er in de analyse van week 48 tot week 96 lage percentages virologisch falen, vergelijkbaar tussen de beide behandelingsgroepen, werden waargenomen (15 patiënten of 2,7% in de rilpivirinegroep en 14 patiënten of 2,6% in de efavirenzgroep). Van deze gevallen van virologisch falen traden 5/15 (rilpivirine) en 5/14 (efavirenz) op bij patiënten met een virusbelasting bij baseline van ≤ 100.000 kopieën/ml.

In de gepoolde resistentie-analyse van week 96 voor patiënten die in de klinische fase III-onderzoeken C209 en C215 emtricitabine/tenofoviridisoproxil + rilpivirinehydrochloride kregen, waren er 78 patiënten met virologisch falen waarbij informatie over genotypische resistentie beschikbaar was voor 71 van die patiënten. In deze analyse waren de met NNRTI-resistentie geassocieerde mutaties die het meest bij deze patiënten optraden: V90I, K101E, E138K/Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y en F227C. De meest voorkomende mutaties waren hetzelfde in de analyses van week 48 en week 96. De aanwezigheid van de mutaties V90I en V189I in de uitgangssituatie had in de onderzoeken geen effect op de respons. De E138K-substitutie trad het vaakst op tijdens behandeling met rilpivirine, gewoonlijk in combinatie met de M184I-substitutie. 52% van de patiënten met virologisch falen in de rilpivirinegroep ontwikkelde gelijktijdig met NNRTI- en NRTI-resistentie geassocieerde mutaties. De met NRTI-resistentie geassocieerde mutaties die bij 3 of meer patiënten optraden, waren: K65R, K70E, M184V/I en K219E tijdens de behandelingsperiode.

Tot en met week 96 hadden in de rilpivirinegroep minder patiënten met een virusbelasting bij baseline van ≤ 100.000 kopieën/ml resistentie-geassocieerde substituties en/of fenotypische resistentie tegen rilpivirine (7/288) dan patiënten met een virusbelasting bij baseline van > 100.000 kopieën/ml (30/262). Onder die patiënten die resistentie tegen rilpivirine ontwikkelden, vertoonden 4/7 patiënten met een virusbelasting bij baseline van ≤ 100.000 kopieën/ml en 28/30 patiënten met een virusbelasting bij baseline van > 100.000 kopieën/ml kruisresistentie tegen andere NNRTI's.

Bij met HIV-1 geïnfecteerde patiënten met virologische onderdrukking Onderzoek GS-US-264-0106

Van de 469 met Eviplera behandelde patiënten (317 patiënten die bij aanvang overschakelden op Eviplera [Eviplergroep] en 152 patiënten die in week 24 overschakelden [DS-groep, *Delayed Switch*]) werden in totaal 7 patiënten getest op ontwikkeling van resistentie, en van al deze patiënten waren genotypische en fenotypische gegevens beschikbaar. Tot en met week 24 ontwikkelden twee patiënten die bij aanvang overschakelden op Eviplera (2 van de 317 patiënten; 0,6%) en één patiënt die behandeling met de met ritonavir versterkte PI had behouden (SBR-groep, *Stayed on Baseline Regimen*) (1 van de 159 patiënten; 0,6%) genotypische en/of fenotypische resistentie tegen de onderzoeksgeneesmiddelen. Na week 24 ontwikkelde het HIV-1 van nog 2 patiënten in de Eviplergroep in week 48 resistentie (in totaal 4 van de 469 patiënten; 0,9%). De andere 3 met Eviplera behandelde patiënten hadden geen tijdens de behandeling optredende resistentie.

De meest voorkomende resistentiemutaties bij met Eviplera behandelde patiënten waren M184V/I en E138K in RT. Alle patiënten bleven gevoelig voor tenofovir. Van de 24 met Eviplera behandelde patiënten die al bij aanvang de NNRTI-geassocieerde substitutie K103N in hun HIV-1 hadden, behielden 17 van de 18 patiënten in de Eviplergroep en 5 van de 6 patiënten in de SBR-groep na overschakelen op Eviplera virologische onderdrukking, tot en met respectievelijk 48 en 24 weken behandeling. Eén patiënt die al bij aanvang de substitutie K103N had, vertoonde in week 48 virologisch falen met verdere resistentie.

Onderzoek GS-US-264-0111

Tot en met week 48 kwam het niet tot resistentie-ontwikkeling bij de 2 patiënten met virologisch falen onder de patiënten die van efavirenz/emtricitabine/tenofovirdisoproxil overschakelden op Eviplera (0 van de 49 patiënten).

Kruisresistentie

Er is geen significante kruisresistentie aangetoond tussen rilpivirine-resistente HIV-1-varianten en emtricitabine of tenofovir, of tussen emtricitabine- of tenofovir-resistente varianten en rilpivirine.

In celkweken

Emtricitabine

Emtricitabine-resistente virussen met de M184V/I-substitutie waren kruisresistent tegen lamivudine, maar behielden hun gevoeligheid voor didanosine, stavudine, tenofovir en zidovudine.

Virussen met substituties die leiden tot verminderde gevoeligheid voor stavudine en zidovudine (thymidine-analoog geassocieerde mutaties, TAM's, M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, K219Q/E) of voor didanosine (L74V), bleven gevoelig voor emtricitabine. HIV-1 met de K103N-substitutie of andere substituties geassocieerd met resistentie tegen rilpivirine en andere NNRTI's was gevoelig voor emtricitabine.

Rilpivirinehydrochloride

In een verzameling van 67 recombinante HIV-1-laboratoriumstammen met één resistentie-geassocieerde mutatie op RT-posities die in verband worden gebracht met NNRTI-resistentie, waaronder de meest voorkomende mutaties K103N en Y181C, vertoonde rilpivirine een antivirale werking tegen 64 (96%) van deze stammen. De enige resistentie-geassocieerde mutaties die in verband worden gebracht met een afname van de gevoeligheid voor rilpivirine, waren: K101P en Y181V/I. De K103N-substitutie alleen leidde niet tot een verminderde gevoeligheid voor rilpivirine, maar de combinatie van K103N en L100I zorgde voor een 7-voudige afname van de gevoeligheid voor rilpivirine. In een ander onderzoek leidde de Y188L-substitutie voor klinische isolaten tot een 9-voudige afname van de gevoeligheid voor rilpivirine en voor plaatsgerichte mutanten tot een 6-voudige afname van de gevoeligheid voor rilpivirine.

Tenofovirdisoproxil

De K65R-substitutie en ook de K70E-substitutie resulteren in verminderde gevoeligheid voor abacavir, didanosine, lamivudine, emtricitabine en tenofovir, maar behouden gevoeligheid voor zidovudine.

Patiënten met HIV-1 bij wie drie of meer TAM's aanwezig waren die ofwel de M41L- of de L210W-substitutie in het RT omvatten, vertoonden een verminderde respons op de behandeling met tenofovirdisoproxil.

Virologische respons op tenofovirdisoproxil nam niet af bij patiënten met HIV-1 bij wie de M184V-substitutie aanwezig was die met abacavir-/emtricitabine-/lamivudine-resistentie wordt geassocieerd.

HIV-1 met de K103N-substitutie, de Y181C-substitutie of rilpivirine-geassocieerde substituties met resistentie tegen NNRTI's was gevoelig voor tenofovir.

Bij nog niet eerder behandelde patiënten

Resistentie-resultaten, waaronder kruisresistentie tegen andere NNRTI's, bij patiënten die rilpivirinehydrochloride ontvingen in combinatie met emtricitabine/tenofovirdisoproxil in fase III-onderzoeken (gepoolde gegevens van C209 en C215) en virologisch falen ondervonden, worden hieronder weergegeven in tabel 3.

Tabel 3: Fenotypische resistentie- en kruisresistentie-resultaten van onderzoeken C209 en C215 (gepoolde gegevens) voor patiënten die rilpivirinehydrochloride ontvingen in combinatie met emtricitabine/tenofovirdisoproxil in week 96 (gebaseerd op resistentie-analyse)

	Bij patiënten met fenotypische gegevens (n = 66)	Bij patiënten met een virusbelasting bij baseline van ≤ 100.000 kopieën/ml (n = 22)	Bij patiënten met een virusbelasting bij baseline van > 100.000 kopieën/ml (n = 44)
Resistentie tegen rilpivirine ¹	31/66	4/22	27/44
Kruisresistentie ² tegen			
etravirine	28/31	3/4	25/27
efavirenz	27/31	3/4	24/27
nevirapine	13/31	1/4	12/27
Resistentie tegen emtricitabine/lamivudine (M184I/V)	40/66	9/22	31/44
Resistentie tegen tenofovir (K65R)	2/66	0/22	2/44

- 1 Fenotypische resistentie tegen rilpivirine (> 3,7-voudige verandering ten opzichte van controlegroep).
- 2 Fenotypische resistentie (Antivirogram).

Bij met HIV-1 geïnfecteerde patiënten met virologische onderdrukking

In onderzoek GS-US-264-0106 hadden 4 van de 469 patiënten die van een behandeling gebaseerd op een met ritonavir versterkte proteaseremmer (PI) overschakelden op Eviplera, tot en met week 48, HIV-1 met een verminderde gevoeligheid voor minimaal één component van Eviplera. *De novo* resistentie tegen emtricitabine/lamivudine werd in 4 gevallen waargenomen, en ook tegen rilpivirine in 2 gevallen, met daaropvolgend kruisresistentie tegen efavirenz (2/2), nevirapine (2/2) en etravirine (1/2).

Effecten op het electrocardiogram

Het effect van rilpivirinehydrochloride in de aanbevolen dosis van eenmaal daags 25 mg op het QTcF-interval werd onderzocht in een gerandomiseerd, placebo- en actief (moxifloxacin eenmaal daags 400 mg) gecontroleerd cross-over onderzoek bij 60 gezonde volwassenen, met 13 metingen gedurende 24 uur bij *steady-state*. Rilpivirinehydrochloride wordt in de aanbevolen dosis van eenmaal daags 25 mg niet geassocieerd met een klinisch relevant effect op QTc.

Wanneer suprathérapeutische doses van eenmaal daags 75 mg en eenmaal daags 300 mg rilpivirinehydrochloride werden onderzocht bij gezonde volwassenen, waren de maximale gemiddelde in tijd overeenkomstige (hoogste waarde van het 95% betrouwbaarheidsinterval) verschillen in QTcF-interval ten opzichte van placebo na correctie voor de uitgangswaarde respectievelijk 10,7 (15,3) en 23,3 (28,4) ms. *Steady-state* toediening van rilpivirinehydrochloride eenmaal daags 75 mg en eenmaal daags 300 mg resulteerde in een gemiddelde C_{max} die respectievelijk ongeveer 2,6 maal en 6,7 maal hoger lag dan de gemiddelde C_{max} bij *steady-state* die werd waargenomen bij de aanbevolen dosis van eenmaal daags 25 mg rilpivirinehydrochloride.

Klinische ervaring

Nog niet eerder behandelde met HIV-1 geïnfecteerde patiënten

De werkzaamheid van Eviplera is gebaseerd op de analyses van gegevens over 96 weken afkomstig van twee gerandomiseerde, dubbelblinde, gecontroleerde onderzoeken, C209 en C215. Nog niet eerder met antiretrovirale middelen behandelde, met HIV-1 geïnfecteerde patiënten werden in het onderzoek opgenomen (n = 1.368) met een plasma HIV-1 RNA ≥ 5.000 kopieën/ml en werden gescreend op gevoeligheid voor N(t)RTI en op afwezigheid van specifieke met NNRTI-resistentie geassocieerde mutaties. De onderzoeken zijn identiek van opzet met uitzondering van de basisbehandeling. Patiënten werden in een verhouding van 1:1 gerandomiseerd ingedeeld in groepen die ofwel eenmaal daags rilpivirinehydrochloride 25 mg (n = 686) ofwel eenmaal daags efavirenz 600 mg (n = 682) ontvingen naast een basisbehandeling. In onderzoek C209 (n = 690) bestond de basisbehandeling uit emtricitabine/tenofoviridisoproxil. In onderzoek C215 (n = 678) bestond de basisbehandeling uit twee door de onderzoeker geselecteerde N(t)RTI's: emtricitabine/tenofoviridisoproxil (60%, n = 406) of lamivudine/zidovudine (30%, n = 204) of abacavir plus lamivudine (10%, n = 68).

In de gepoolde analyse voor C209 en C215 van patiënten die een basisbehandeling met emtricitabine/tenofoviridisoproxil ontvingen, waren de demografische gegevens en uitgangskennmerken evenwichtig verdeeld over de rilpivirine- en de efavirenzgroep. In tabel 4 worden de geselecteerde demografische gegevens en ziektekennmerken in de uitgangssituatie weergegeven. Het mediane plasma HIV-1 RNA was respectievelijk 5,0 en 5,0 log₁₀ kopieën/ml en het mediane aantal CD4+-cellen was respectievelijk 247 x 10⁶ cellen/l en 261 x 10⁶ cellen/l voor patiënten die gerandomiseerd waren toegewezen aan de rilpivirine- en de efavirenzgroep.

Tabel 4: Demografische gegevens en uitgangskennmerken voor nog niet eerder met antiretrovirale middelen behandelde, met HIV-1 geïnfecteerde volwassen patiënten in onderzoeken C209 en C215 (gepoolde gegevens voor patiënten die rilpivirinehydrochloride of efavirenz in combinatie met emtricitabine/tenofoviridisoproxil ontvingen) in week 96

	Rilpivirine + Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil	Efavirenz + Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil
	n = 550	n = 546
Demografische gegevens		
Mediane leeftijd (bereik), jaren	36,0	36,0
	(18–78)	(19–69)
Geslacht		
Mannen	78%	79%
Vrouwen	22%	21%
Etniciteit		
Blank	64%	61%
Zwart/Afrikaans Amerikaans	25%	23%
Aziatisch	10%	13%
Overige	1%	1%
Vragen niet toegestaan op grond van lokale regelgeving	1%	1%
Ziektekenmerken in de uitgangssituatie		
Mediaan plasma HIV-1 RNA (bereik), log ₁₀ kopieën/ml in uitgangssituatie	5,0 (2–7)	5,0 (3–7)
Mediaan aantal CD4+-cellen (bereik), x 10 ⁶ cellen/l in uitgangssituatie	247 (1–888)	261 (1–857)
Percentage patiënten met gelijktijdige infectie met HBV/HCV	7,7%	8,1%

Een subgroepanalyse van de virologische respons (< 50 HIV-1 RNA-kopieën/ml) na zowel 48 weken als 96 weken en virologisch falen volgens de virusbelasting bij baseline (gepoolde gegevens van de twee klinische fase III-onderzoeken, C209 en C215, voor patiënten die de basisbehandeling met emtricitabine/tenofovirdisoproxil ontvingen) wordt weergegeven in tabel 5. Het responspercentage (bevestigde niet-waarneembare virusbelasting < 50 HIV-1 RNA-kopieën/ml) in week 96 was vergelijkbaar tussen de rilpivirinegroep en de efavirenzgroep. De incidentie van virologisch falen was hoger in de rilpivirinegroep dan in de efavirenzgroep in week 96; de meeste gevallen van virologisch falen traden echter op in de eerste 48 weken van de behandeling. Het aantal gevallen van staken van de behandeling als gevolg van bijwerkingen lag in week 96 hoger in de efavirenzgroep dan in de rilpivirinegroep.

Tabel 5: Virologische resultaten van de gerandomiseerde behandeling van onderzoeken C209 en C215 (gepoolde gegevens voor patiënten die rilpivirinehydrochloride of efavirenz ontvingen in combinatie met emtricitabine/tenofovirdisoproxil) in week 48 (primair) en week 96

	Rilpivirine + Emtricitabine/ Tenofoviridisoproxil	Efavirenz + Emtricitabine/ Tenofoviridisoproxil	Rilpivirine + Emtricitabine/ Tenofoviridisoproxil	Efavirenz + Emtricitabine/ Tenofoviridisoproxil
	n = 550	n = 546	n = 550	n = 546
	Week 48		Week 96	
Totale respons (HIV-1 RNA < 50 kopieën/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)
Volgens virusbelasting in de uitgangssituatie (kopieën/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)
Volgens aantal CD4+-cellen in de uitgangssituatie (x 10⁶ cellen/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)
Geen respons				
Virologisch falen (alle patiënten)	9,5% (52/550)	4,2% (23/546)	11,5% (63/550) ^c	5,1% (28/546) ^d
Volgens virusbelasting in de uitgangssituatie (kopieën/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)
Overlijden	0	0,2% (1/546)	0	0,7% (4/546)
Staken van de behandeling als gevolg van bijwerking	2,2% (12/550)	7,1% (39/546)	3,6% (20/550)	8,1% (44/546)
Staken van de behandeling om een andere reden dan een bijwerking ^e	4,9% (27/550)	6,0% (33/546)	8% (44/550)	8,8% (48/546)

n = totale aantal patiënten per behandelingsgroep.

a ITT TLOVR = *Intention to treat time to loss of virologic response*.

b Het verschil in responspercentage is 1% (95% betrouwbaarheidsinterval -3% tot 6%) met behulp van normale approximatie.

- c Er waren 17 nieuwe gevallen van virologisch falen tussen de primaire analyse van week 48 en week 96 (6 patiënten met een virusbelasting bij baseline van ≤ 100.000 kopieën/ml en 11 patiënten met een virusbelasting bij baseline van > 100.000 kopieën/ml). Er waren ook gevallen die opnieuw werden geclassificeerd in de primaire analyse van week 48, waarbij de meest voorkomende herclassificatie bestond uit wijziging van virologisch falen in staken van de behandeling om een andere reden dan een bijwerking.
- d Er waren 10 nieuwe gevallen van virologisch falen tussen de primaire analyse van week 48 en week 96 (3 patiënten met een virusbelasting bij baseline van ≤ 100.000 kopieën/ml en 7 patiënten met een virusbelasting bij baseline van > 100.000 kopieën/ml). Er waren ook gevallen die opnieuw werden geclassificeerd in de primaire analyse van week 48, waarbij de meest voorkomende herclassificatie bestond uit wijziging van virologisch falen in staken van de behandeling om een andere reden dan een bijwerking.
- e bijv. verloren voor follow-up, geen therapietrouw, toestemming ingetrokken.

Het is aangetoond dat emtricitabine/tenofoviridisoproxil + rilpivirinehydrochloride niet inferieur is aan emtricitabine/tenofoviridisoproxil + efavirenz voor wat betreft het bereiken van HIV-1 RNA < 50 kopieën/ml.

In week 96 waren de gemiddelde veranderingen in aantal CD4+-cellen vanaf de uitgangswaarde respectievelijk $+226 \times 10^6$ cellen/l en $+222 \times 10^6$ cellen/l voor de behandelingsgroepen rilpivirine en efavirenz van de patiënten die als basisbehandeling emtricitabine/tenofoviridisoproxil ontvingen.

Er waren geen nieuwe kruisresistentiepatronen in week 96 ten opzichte van week 48. Het resistentie-resultaat in week 96 voor patiënten met virologisch falen en fenotypische resistentie, gedefinieerd volgens het protocol, worden weergegeven in tabel 6:

Tabel 6: Fenotypische resistentie-resultaten van onderzoeken C209 en C215 (gepoolde gegevens voor patiënten die rilpivirinehydrochloride of efavirenz ontvingen in combinatie met emtricitabine/tenofoviridisoproxil) in week 96 (gebaseerd op resistentie-analyse)

	Rilpivirine + Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil	Efavirenz + Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil
	n = 550	n = 546
Resistentie tegen emtricitabine/lamivudine	7,3% (40/550)	0,9% (5/546)
Resistentie tegen rilpivirine	5,6% (31/550)	0
Resistentie tegen efavirenz	5,1% (28/550)	2,2% (12/546)

Voor die patiënten bij wie een therapie met Eviplera faalde en die resistentie ontwikkelden tegen Eviplera, werd over het algemeen kruisresistentie tegen andere toegelaten NNRTI's (etravirine, efavirenz, nevirapine) waargenomen.

*Met HIV-1 geïnfecteerde patiënten met virologische onderdrukking
Onderzoek GS-US-264-0106*

De werkzaamheid en veiligheid van het overschakelen van een met ritonavir versterkte PI in combinatie met twee NRTI's op Eviplera STR is geëvalueerd in een gerandomiseerd, open-label onderzoek bij met HIV-1 geïnfecteerde volwassenen met virologische onderdrukking. Patiënten moesten op hun eerste of tweede antiretrovirale behandelingsregime staan, zonder een voorgeschiedenis van virologisch falen, ze mochten op dat moment noch in het verleden resistentie tegen een van de drie componenten van Eviplera vertoond hebben en de virologische onderdrukking moest gedurende minimaal 6 maanden voorafgaand aan de screening stabiel zijn geweest (HIV-1 RNA < 50 kopieën/ml). Patiënten werden gerandomiseerd in een verhouding van 2:1 om ofwel bij aanvang over te schakelen op Eviplera (Eviplergroep, n = 317), of hun al bij aanvang gebruikte antiretrovirale behandeling gedurende 24 weken voort te zetten (SBR-groep, n = 159) en daarna over te schakelen op Eviplera voor nog een periode van 24 weken (DS-groep, n = 152). Patiënten hadden een gemiddelde leeftijd van 42 jaar (bereik 19 – 73), 88% was man, 77% was blank, 17% was zwart en 17% was van Spaanse/Latijns-Amerikaanse afkomst. Het gemiddelde aantal CD4-cellen bij aanvang was 584×10^6 cellen/l (bereik 42 – 1.484). De randomisatie was gestratificeerd naar gebruik van tenofoviridisoproxil en/of lopinavir/ritonavir in de behandeling bij aanvang.

De behandelingsresultaten tot en met 24 weken worden weergegeven in tabel 7.

Tabel 7: Resultaten van de gerandomiseerde behandeling in onderzoek GS-US-264-0106 in week 24^a

	Eviplergroep n = 317	SBR-groep (Stayed on Baseline Regimen) n = 159
Virologisch succes na 24 weken behandeling^b	94% (297/317)	90% (143/159)
HIV-1 RNA < 50 kopieën/ml		
Virologisch falen^c	1% (3/317)	5% (8/159)
Geen virologische gegevens in het week 24-venster		
Onderzoeksgeneesmiddel gestaakt vanwege bijwerking of overlijden ^d	2% (6/317)	0%
Onderzoeksgeneesmiddel gestaakt om andere redenen en laatste beschikbare HIV-1 RNA-meting van < 50 kopieën/ml ^e	3% (11/317)	3% (5/159)
Ontbrekende gegevens in venster, maar het onderzoeksgeneesmiddel wordt nog ingenomen	0%	2% (3/159)
Mediane stijging in aantal CD4+-cellen ten opzichte van uitgangswaarde (x 10 ⁶ cellen/l)	+10	+22

a Het week 24-venster ligt tussen dag 127 en dag 210 (inclusief).

b Snapshot-analyse.

c Dit zijn patiënten die HIV-1 RNA \geq 50 kopieën/ml hadden in het week 24-venster, patiënten die de behandeling vroegtijdig stakten vanwege uitblijven of verlies van werkzaamheid, patiënten die de behandeling om andere redenen dan een bijwerking of overlijden stakten en op het moment van staken een viruswaarde van \geq 50 kopieën/ml hadden.

d Dit zijn patiënten die de behandeling stakten vanwege een bijwerking of overlijden op enig moment vanaf dag 1 tot het eind van het week 24-venster, waardoor de virologische gegevens tijdens behandeling gedurende het opgegeven venster ontbraken.

e Dit zijn patiënten die de behandeling stakten om andere redenen dan een bijwerking, overlijden of uitblijven of verlies van werkzaamheid, bijv. het intrekken van toestemming, loss to follow-up, enz.

Overschakeling op Eviplera was voor het handhaven van HIV-1 RNA < 50 kopieën/ml niet inferieur in vergelijking met patiënten die de behandeling met een met ritonavir versterkte PI in combinatie met twee NRTI's voortzetten (verschil in behandelingen [95% BI]: + 3,8% [-1,6% tot 9,1%]).

Onder de patiënten in de SBR-groep die hun al bij aanvang gebruikte behandeling gedurende 24 weken voortzetten en daarna overschakelden op Eviplera had 92% (140/152) van de patiënten na 24 weken Eviplera HIV-1 RNA < 50 kopieën/ml, wat consistent was met de resultaten van week 24 voor patiënten die bij aanvang overschakelden op Eviplera.

In week 48 had 89% (283/317) van de patiënten die waren gerandomiseerd om bij aanvang over te schakelen op Eviplera (Eviplergroep) HIV-1 RNA < 50 kopieën/ml, bij 3% (8/317) werd virologisch falen vastgesteld (HIV-1 RNA \geq 50 kopieën/ml) en van 8% (26/317) waren in het week 48-venster geen gegevens beschikbaar. Van de 26 patiënten voor wie geen gegevens beschikbaar waren in het week 48-venster stakten 7 patiënten de behandeling vanwege een bijwerking of overlijden en 16 patiënten om andere redenen; voor 3 patiënten waren geen gegevens beschikbaar maar deze patiënten bleven het onderzoeksgeneesmiddel gebruiken. De mediane verandering in aantal CD4+-cellen in week 48 bedroeg in de analyse tijdens de behandeling +17 x 10⁶ cellen/l.

Er waren 7/317 patiënten (2%) in de Eviplergroep en 6/152 patiënten (4%) in de DS-groep die de behandeling met het onderzoeksgeneesmiddel definitief stakten vanwege een tijdens de behandeling optredende bijwerking (*treatment-emergent adverse event, TEAE*). Er waren geen patiënten in de SBR-groep die hun deelname aan het onderzoek vanwege een TEAE stakten.

Onderzoek GS-US-264-0111

De werkzaamheid, veiligheid en farmacokinetiek van overschakeling van efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil STR op Eviplera STR zijn geëvalueerd in een open-label onderzoek bij met HIV-1 geïnfecteerde volwassenen met virologische onderdrukking. Patiënten mochten tevoren alleen efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil als hun eerstelijns antiretrovirale behandeling gedurende minimaal drie maanden hebben ontvangen en moesten vanwege intolerantie voor efavirenz hebben willen overschakelen op een andere behandeling. Patiënten moesten voorafgaand aan de opname in het onderzoek gedurende minimaal 8 weken stabiele virologische onderdrukking hebben, mochten op dat moment noch in het verleden resistentie tegen een van de drie componenten van Eviplera vertoond hebben, en moesten bij de screening HIV-1 RNA < 50 kopieën/ml hebben. Patiënten werden zonder wash-outperiode van efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil overgeschakeld op Eviplera. Van de 49 patiënten die ten minste één dosis Eviplera ontvingen, behield 100% virologische onderdrukking (HIV-1 RNA < 50 kopieën/ml) in week 12 en week 24. In week 48 behield 94% (46/49) van de patiënten virologische onderdrukking en werd 4% (2/49) beschouwd als virologisch falend (HIV-1 RNA \geq 50 kopieën/ml). Van één patiënt (2%) waren geen gegevens beschikbaar in het week 48-venster; de behandeling met het onderzoeksgeneesmiddel werd gestaakt vanwege een schending van het protocol (d.w.z. een andere reden dan bijwerking of overlijden); de laatste beschikbare waarde voor HIV-1 RNA bedroeg < 50 kopieën/ml.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Eviplera in alle subgroepen van pediatrische patiënten bij behandeling van HIV-1-infectie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Zwangerschap

Rilpivirine (ingenomen als Eviplera door 16 van de 19 patiënten en een andere basisbehandeling (achtergrondregime) door 3 van de 19 patiënten) werd geëvalueerd in onderzoek TMC114HIV3015 bij zwangere vrouwen tijdens het 2e en 3e trimester, alsmede post partum. De farmacokinetische gegevens tonen aan dat de totale blootstelling (AUC) aan rilpivirine als onderdeel van een antiretroviraal regime tijdens zwangerschap ongeveer 30% lager was vergeleken met post partum (6 – 12 weken). De virologische respons bleef in het algemeen tijdens het hele onderzoek gehandhaafd: van de 12 patiënten die het onderzoek hadden afgerond, hadden 10 patiënten aan het eind van het onderzoek suppressie; bij de andere 2 patiënten werd uitsluitend post partum een verhoging van de virale belasting waargenomen, bij minimaal 1 patiënt als gevolg van vermoedelijke suboptimale therapietrouw. Er trad geen overdracht van moeder naar kind op bij alle 10 zuigelingen die waren geboren uit moeders die het onderzoek hadden afgerond en van wie de HIV-status beschikbaar was. Rilpivirine werd goed verdragen tijdens zwangerschap en post partum. Er waren geen nieuwe veiligheidsbevindingen vergeleken met het bekende veiligheidsprofiel van rilpivirine bij volwassenen met een HIV-1-infectie (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 5.2).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De bio-equivalentie van één Eviplera filmomhulde tablet met één emtricitabine 200 mg harde capsule, één rilpivirine (als hydrochloride) 25 mg filmomhulde tablet en één tenofoviridisoproxil 245 mg filmomhulde tablet werd vastgesteld na toediening van één enkele dosis aan gevoede, gezonde proefpersonen. Na orale toediening van Eviplera met voedsel wordt emtricitabine snel en in hoge mate geabsorbeerd, waarbij maximale plasmaconcentraties binnen 2,5 uur na de dosisname worden bereikt. Maximale tenofovirconcentraties worden binnen 2 uur waargenomen in plasma en maximale plasmaconcentraties van rilpivirine worden gewoonlijk bereikt binnen 4 – 5 uur. Na orale toediening van tenofoviridisoproxil aan met HIV geïnfecteerde patiënten wordt tenofoviridisoproxil snel geabsorbeerd en omgezet in tenofovir. De absolute biologische beschikbaarheid van emtricitabine uit 200 mg harde capsules werd geschat op 93%. De orale biologische beschikbaarheid van tenofovir uit tenofoviridisoproxil-tabletten bij nuchtere patiënten was ongeveer 25%. De absolute biologische beschikbaarheid van rilpivirine is onbekend. De toediening van Eviplera aan gezonde volwassen proefpersonen met een lichte maaltijd (390 kcal) of een standaardmaaltijd (540 kcal) leidde tot een verhoogde blootstelling aan rilpivirine en tenofovir vergeleken met toediening in nuchtere toestand. De C_{max} en AUC van rilpivirine stegen met respectievelijk 34% en 9% (lichte maaltijd) en 26% en 16% (standaardmaaltijd). De C_{max} en AUC van tenofovir stegen met respectievelijk 12% en 28% (lichte maaltijd) en 32% en 38% (standaardmaaltijd). De blootstelling aan emtricitabine werd niet beïnvloed door voedsel. Eviplera moet worden toegediend met voedsel om een optimale absorptie te garanderen (zie rubriek 4.2).

Distributie

Na intraveneuze toediening was het verdelingsvolume van de afzonderlijke componenten emtricitabine en tenofovir ongeveer respectievelijk 1.400 ml/kg en 800 ml/kg. Na orale toediening van de afzonderlijke componenten emtricitabine en tenofoviridisoproxil worden emtricitabine en tenofovir uitgebreid verdeeld over het gehele lichaam. *In vitro*-binding van emtricitabine aan humane plasmaproteïnen was < 4% en onafhankelijk van de concentratie tussen 0,02 en 200 µg/ml. *In vitro*-binding van rilpivirine aan humane plasmaproteïnen is ongeveer 99,7%, vooral aan albumine. De *in vitro*-binding van tenofovir aan plasma- of serumproteïne was minder dan respectievelijk 0,7% en 7,2%, bij een tenofovirconcentratie van 0,01 tot 25 µg/ml.

Biotransformatie

Emtricitabine wordt in beperkte mate gemetaboliseerd. De biotransformatie van emtricitabine omvat oxidatie van de thiolgroep tot de 3'-sulfoxidodiastereomeren (ca. 9% van de dosis) en conjugatie met glucuronzuur tot het 2'-O-glucuronide (ca. 4% van de dosis). *In vitro*-experimenten duiden erop dat rilpivirinehydrochloride voornamelijk een oxidatief metabolisme ondergaat, dat wordt gemedieerd door het CYP3A-systeem. *In vitro*-onderzoek heeft aangetoond dat tenofoviridisoproxil noch tenofovir substraten zijn voor de CYP450-enzymen. Noch emtricitabine noch tenofovir remde *in vitro* geneesmiddelmetabolisme dat werd gemedieerd door een van de belangrijkste humane CYP450-isoformen die zijn betrokken bij geneesmiddelbiotransformatie. Emtricitabine had ook geen remmende werking op uridine-5'-difosfoglucuronyltransferase, het enzym dat verantwoordelijk is voor glucuronidatie.

Eliminatie

Emtricitabine wordt voornamelijk uitgescheiden door de nieren, waarbij de dosis volledig wordt teruggevonden in urine (ca. 86%) en feces (ca. 14%). Dertien procent van de dosis emtricitabine werd teruggevonden in de urine in de vorm van drie metabolieten. De systemische klaring van emtricitabine bedroeg gemiddeld 307 ml/min. Na orale toediening is de eliminatiehalfwaardetijd van emtricitabine ca. 10 uur.

De terminale eliminatiehalfwaardetijd van rilpivirine is ongeveer 45 uur. Na orale toediening van één enkele dosis [¹⁴C]-rilpivirine kon gemiddeld respectievelijk 85% en 6,1% van de radioactiviteit worden teruggevonden in feces en urine. In feces maakte onveranderd rilpivirine gemiddeld 25% van de toegediende dosis uit. In urine werden slechts minieme hoeveelheden onveranderd rilpivirine (< 1% van de dosis) aangetroffen.

Tenofovir wordt voornamelijk uitgescheiden door de nieren, zowel door filtratie als door actief tubulair transport (*human organic anion transporter 1* [hOAT1]), waarbij ca. 70 – 80% van de dosis na intraveneuze toediening onveranderd uitgescheiden wordt in urine. De schijnbare klaring van tenofovir bedroeg gemiddeld ca. 307 ml/min. De nierklaring is geschat op ca. 210 ml/min; dit is boven de glomerulusfiltratiesnelheid. Dit wijst erop, dat actieve tubulaire secretie een belangrijk deel vormt van de eliminatie van tenofovir. Na orale toediening is de eliminatiehalfwaardetijd van tenofovir ca. 12 tot 18 uur.

Farmacokinetiek bij speciale populaties

Ouderen

Farmacokinetische populatie-analyse bij met HIV geïnfecteerde patiënten liet zien dat de farmacokinetiek van rilpivirine niet verschilde binnen het onderzochte leeftijdsbereik (18 tot 78 jaar) met slechts 2 patiënten in de leeftijd van 65 jaar of ouder.

Geslacht

De farmacokinetiek van emtricitabine en tenofovir is gelijk bij mannelijke en vrouwelijke patiënten. Er zijn geen klinisch relevante verschillen in de farmacokinetiek van rilpivirine waargenomen tussen mannen en vrouwen.

Etniciteit

Er zijn geen klinisch belangrijke farmacokinetische verschillen met betrekking tot etniciteit vastgesteld.

Pediatische patiënten

Over het algemeen is de farmacokinetiek van emtricitabine bij zuigelingen, kinderen en adolescenten (in de leeftijd van 4 maanden tot 18 jaar) gelijk aan die waargenomen bij volwassenen. De farmacokinetiek van rilpivirine en tenofoviridisoproxil bij kinderen en adolescenten wordt momenteel onderzocht. Er kunnen geen dosisaanbevelingen voor pediatische patiënten worden gedaan vanwege onvoldoende gegevens (zie rubriek 4.2).

Nierfunctiestoornis

Bepaalde gegevens, afkomstig van klinisch onderzoek, ondersteunen een eenmaal daagse dosering van Eviplera bij patiënten met een lichte nierfunctiestoornis (CrCl 50 – 80 ml/min). De veiligheidsgegevens op lange termijn zijn voor de componenten emtricitabine en tenofoviridisoproxil van Eviplera bij patiënten met een lichte nierfunctiestoornis echter niet onderzocht. Daarom dient Eviplera alleen bij patiënten met een lichte nierfunctiestoornis te worden gebruikt als wordt geoordeeld dat de mogelijke voordelen van behandeling opwegen tegen de mogelijke risico's (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Het gebruik van Eviplera wordt niet aanbevolen bij patiënten met een matig-ernstige of ernstige nierfunctiestoornis (CrCl < 50 ml/min). Bij patiënten met een matig-ernstige of ernstige nierfunctiestoornis is een aanpassing van het doseringsinterval voor emtricitabine en tenofoviridisoproxil noodzakelijk die niet met de combinatietablet kan worden bereikt (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Farmacokinetische parameters werden voornamelijk vastgesteld na toediening van enkelvoudige doses emtricitabine 200 mg of tenofoviridisoproxil 245 mg aan niet met HIV geïnfecteerde patiënten met een nierfunctiestoornis in diverse gradaties. De mate van nierfunctiestoornis werd gedefinieerd volgens de uitgangswaarde van de CrCl (normale nierfunctie indien CrCl > 80 ml/min; een lichte nierfunctiestoornis bij CrCl = 50 – 79 ml/min; een matig-ernstige nierfunctiestoornis bij CrCl = 30 – 49 ml/min en een ernstige nierfunctiestoornis bij CrCl = 10 – 29 ml/min).

De gemiddelde (%CV) emtricitabine-geneesmiddelblootstelling nam toe van 12 (25%) µg·h/ml bij patiënten met normale nierfunctie tot respectievelijk 20 (6%) µg·h/ml, 25 (23%) µg·h/ml en 34 (6%) µg·h/ml bij patiënten met een lichte, matig-ernstige en ernstige nierfunctiestoornis.

De gemiddelde (%CV) tenofovir-geneesmiddelblootstelling nam toe van 2.185 (12%) ng·h/ml bij patiënten met normale nierfunctie tot respectievelijk 3.064 (30%) ng·h/ml, 6.009 (42%) ng·h/ml en 15.985 (45%) ng·h/ml bij patiënten met een lichte, matig-ernstige en ernstige nierfunctiestoornis.

Bij patiënten met een terminale nieraandoening (*end-stage renal disease, ESRD*) die hemodialyse nodig hadden, nam de blootstelling tussen twee dialyses aanzienlijk toe: bij emtricitabine gedurende 72 uur tot 53 µg·h/ml (19%) en bij tenofovir gedurende 48 uur tot 42.857 ng·h/ml (29%).

In een klein klinisch onderzoek werd de veiligheid, de antivirale werking en de farmacokinetiek van tenofoviridisoproxil in combinatie met emtricitabine beoordeeld bij met HIV geïnfecteerde patiënten met een nierfunctiestoornis. Bij een subgroep patiënten met een uitgangswaarde van de CrCl tussen 50 en 60 ml/min, die een eenmaal daagse dosering ontvingen, werd een 2 tot 4 maal hogere blootstelling aan tenofovir en een verslechtering van de nierfunctie waargenomen.

De farmacokinetiek van rilpivirine is niet onderzocht bij patiënten met nierinsufficiëntie. Eliminatie van rilpivirine door de nieren is verwaarloosbaar. Bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis of ESRD kunnen de plasmaconcentraties verhoogd zijn door veranderingen in de absorptie, distributie en/of biotransformatie van het geneesmiddel secundair aan de nierfunctiestoornis. Aangezien rilpivirine zich sterk aan plasmaproteïnen bindt, is het onwaarschijnlijk dat hemodialyse of peritoneale dialyse tot een significante verwijdering leiden (zie rubriek 4.9).

Leverfunctiestoornis

Er wordt geen dosisaanpassing van Eviplera voorgesteld, maar voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een matig-ernstige leverfunctiestoornis. Eviplera is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (CPT-score C). Daarom wordt Eviplera niet aanbevolen bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

De farmacokinetiek van emtricitabine is niet onderzocht bij patiënten met leverinsufficiëntie in diverse gradaties.

Rilpivirinehydrochloride wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd en geëlimineerd door de lever. In een onderzoek waarin 8 patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (CPT-score A) en 8 patiënten met een matig-ernstige leverfunctiestoornis (CPT-score B) werden vergeleken met steeds 8 overeenkomstige controlepersonen, was de blootstelling aan rilpivirine na meerdere doses 47% hoger bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis en 5% hoger bij patiënten met een matig-ernstige leverfunctiestoornis. Rilpivirine is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (CPT-score C) (zie rubriek 4.2). Het kan echter niet worden uitgesloten dat de blootstelling aan farmacologisch actief, ongebonden rilpivirine aanzienlijk verhoogd is bij een matig-ernstige stoornis.

Aan niet met HIV geïnfecteerde personen met een verschillende mate van leverfunctiestoornis gedefinieerd volgens de CPT-classificatie werd één enkele dosis van 245 mg tenofoviridisoproxil toegediend. De farmacokinetiek van tenofovir veranderde bij personen met een leverfunctiestoornis niet substantieel, wat erop duidt dat er bij deze personen geen dosisaanpassing noodzakelijk is. De gemiddelde (%CV) tenofovir C_{max} en $AUC_{0-∞}$ -waarden waren bij personen met een normale leverfunctie respectievelijk 223 (34,8%) ng/ml en 2.050 (50,8%) ng·h/ml in vergelijking met 289 (46,0%) ng/ml en 2.310 (43,5%) ng·h/ml bij personen met een matig-ernstige leverfunctiestoornis en 305 (24,8%) ng/ml en 2.740 (44,0%) ng·h/ml bij personen met een ernstige leverfunctiestoornis.

Gelijktijdige infectie met hepatitis B- en/of hepatitis C-virus

Over het algemeen was de farmacokinetiek van emtricitabine bij met HBV geïnfecteerde patiënten gelijk aan die bij gezonde proefpersonen en bij met HIV geïnfecteerde patiënten.

Farmacokinetische populatie-analyse duidde erop dat gelijktijdige infectie met hepatitis B- en/of C-virus geen klinisch relevant effect had op de blootstelling aan rilpivirine.

Overschakelen van een behandeling op basis van efavirenz

De werkzaamheidsgegevens van onderzoek GS-US-264-0111 (zie rubriek 5.1) wijzen erop dat de korte periode met lagere blootstelling aan rilpivirine geen invloed heeft op de antivirale werkzaamheid van Eviplera. Vanwege de daling in de plasmaconcentraties van efavirenz nam het inductie-effect af en begonnen de concentraties van rilpivirine te normaliseren. In de periode waarin, na het overschakelen, de plasmaconcentraties van efavirenz daalden en de plasmaconcentraties van rilpivirine stegen, waren de concentraties van efavirenz of rilpivirine bij geen van de patiënten op hetzelfde moment lager dan hun respectieve IC_{90} -waarden. Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk bij het overschakelen van een behandeling met efavirenz.

Zwangerschap en post partum

Na inname van 25 mg rilpivirine eenmaal daags als onderdeel van een antiretroviraal regime was de totale blootstelling aan rilpivirine lager tijdens zwangerschap (vergelijkbaar voor het 2e en 3e trimester) vergeleken met post partum. De afname van de ongebonden vrije fractie bij blootstelling aan rilpivirine (d.w.z. actief) tijdens zwangerschap vergeleken met post partum was minder uitgesproken dan bij de totale blootstelling aan rilpivirine.

Bij vrouwen die tijdens het 2e trimester van de zwangerschap eenmaal daags 25 mg rilpivirine kregen, waren de gemiddelde intra-individuele waarden voor de totale rilpivirine-waarden C_{max} , AUC_{24h} en C_{min} respectievelijk 21%, 29% en 35% lager vergeleken met post partum; tijdens het 3e

trimester van de zwangerschap waren de waarden C_{max} , AUC_{24h} en C_{min} respectievelijk 20%, 31% en 42% lager vergeleken met post partum.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens over emtricitabine duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Niet-klinische gegevens over rilpivirinehydrochloride duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, beschikbaarheid van de werkzame stof, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit. Levertoxiciteit geassocieerd met inductie van leverenzymen werd waargenomen bij knaagdieren. Bij honden werden cholestase-achtige effecten opgemerkt.

Carcinogeniciteitsonderzoek met rilpivirine bij muizen en ratten duidde op tumorigeen potentieel dat specifiek was voor deze soorten, maar wordt als niet-relevant beschouwd voor mensen.

Dieronderzoek heeft aangetoond dat rilpivirine in beperkte mate de placenta passeert. Het is niet bekend of rilpivirine bij zwangere vrouwen de placenta passeert. Bij ratten en konijnen bleek rilpivirine niet teratogeen te zijn.

Niet-klinische gegevens over tenofoviridisoproxil duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit. In onderzoek naar toxiciteit bij herhaalde dosering met ratten, honden en apen, met blootstellingsniveaus die hoger dan of even hoog als klinische blootstellingsniveaus waren, zijn onder meer veranderingen in nieren en bot en een afname van de serumfosfaatconcentratie gevonden, hetgeen relevant zou kunnen zijn voor klinische doeleinden. Bottoxiciteit werd gediagnosticeerd als osteomalacie (apen) en een verlaagde BMD (ratten en honden).

In onderzoek naar genotoxiciteit en toxiciteit bij herhaalde dosering gedurende één maand of korter met de combinatie emtricitabine en tenofoviridisoproxil bleek er in vergelijking tot onderzoek met de afzonderlijke componenten geen exacerbatie van toxicologische effecten op te treden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Croscarmellose-natrium
Lactosemonohydraat
Magnesiumstearaat
Microkristallijne cellulose
Polysorbaat 20
Povidon
Pregegelatiniseerd maïszetmeel

Filmomhulling

Hypromellose
Indigokarmijn-aluminiumpigment
Lactosemonohydraat
Polyethyleenglycol
Rode ijzeroxide
Sunset geel aluminiumpigment (E110)
Titaniumdioxide
Triacetine

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht. De fles zorgvuldig gesloten houden.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Fles van hoge-dichtheid-polyethyleen (HDPE) met een kindveilige sluiting van polypropyleen, met 30 filmomhulde tabletten en een silicagel droogmiddel.

De volgende verpakkingen zijn verkrijgbaar: dozen met 1 fles à 30 filmomhulde tabletten en dozen met 90 (3 flessen à 30) filmomhulde tabletten. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ierland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 november 2011
Datum van laatste verlenging: 22 juli 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

06/2024

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.