▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

Eviplera 200 mg/25 mg/245 mg-Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Filmtablette enthält 200 mg Emtricitabin, 25 mg Rilpivirin (als Hydrochlorid) und 245 mg Tenofovirdisoproxil (als Fumarat).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 277 mg Lactose-Monohydrat und 4 Mikrogramm Gelborange S, Aluminiumsalz (E110).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette.

Rosaviolette, kapselförmige Filmtablette mit den Abmessungen 19 mm x 8,5 mm. Auf der einen Seite der Tablette ist „GSI“ aufgeprägt, die andere Seite ist unbeschriftet.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Eviplera wird zur Behandlung von Erwachsenen mit HIV-1-Infektion (Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus Typ 1) und einer Viruslast von ≤100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml angewendet, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI), Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

Die Anwendung von Eviplera sollte wie bei anderen antiretroviralen Arzneimitteln von einem genotypischen Resistenztest begleitet werden und/oder historische Resistenzdaten sollten berücksichtigt werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie sollte nur durch einen Arzt eingeleitet werden, der in der Behandlung der HIV-Infektion erfahren ist.

Dosierung

Erwachsene: Die empfohlene Dosis ist eine Tablette Eviplera einmal täglich oral. Eviplera muss zum Essen eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Für den Fall, dass ein Absetzen der Therapie mit einem der Wirkstoffe von Eviplera angezeigt ist oder falls eine Dosisanpassung notwendig ist, stehen Emtricitabin, Rilpivirinhydrochlorid und Tenofovirdisoproxilfumarat auch als Einzelpräparate zur Verfügung. Bitte beachten Sie in diesem Fall die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) zu diesen Arzneimitteln.

Wenn ein Patient die Einnahme von Eviplera um bis zu 12 Stunden gegenüber der gewohnten Einnahmezeit versäumt, sollte er die Einnahme so bald wie möglich zum Essen nachholen und das gewohnte Einnahmeschema fortsetzen. Wenn ein Patient die Einnahme von Eviplera um mehr als 12 Stunden versäumt, sollte er die versäumte Dosis nicht nachholen und einfach das gewohnte Einnahmeschema fortsetzen.

Wenn ein Patient innerhalb von 4 Stunden nach der Einnahme von Eviplera erbricht, sollte er eine weitere Eviplera Tablette zum Essen einnehmen. Wenn ein Patient später als 4 Stunden nach der Einnahme von Eviplera erbricht, ist bis zur nächsten gewohnten Einnahme keine weitere Eviplera Dosis erforderlich.

Dosisanpassung: Falls Eviplera gleichzeitig mit Rifabutin angewendet wird, wird für die Dauer der gleichzeitigen Anwendung von Rifabutin empfohlen, eine zusätzliche 25 mg-Tablette Rilpivirin pro Tag gleichzeitig mit Eviplera einzunehmen (siehe Abschnitt 4.5).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten: Eviplera wurde nicht bei Patienten im Alter von über 65 Jahren untersucht. Bei älteren Patienten sollte Eviplera mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Nierenfunktionsstörung: Die Behandlung mit Eviplera führte zu einem frühzeitigen geringfügigen Anstieg des mittleren Serumkreatininspiegels, der im Zeitverlauf stabil blieb und als klinisch nicht relevant angesehen wird (siehe Abschnitt 4.8).

Begrenzte Daten aus klinischen Studien sprechen für eine einmal tägliche Dosierung von Eviplera bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 50 – 80 ml/min). Für die Eviplera-Wirkstoffe Emtricitabin und Tenofovirdisoproxilfumarat wurden jedoch keine Daten zum Langzeit-Sicherheitsprofil bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung erhoben. Eviplera sollte deshalb bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung nur dann eingesetzt werden, wenn der potentielle Nutzen der Behandlung gegenüber dem potentiellen Risiko überwiegt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Die Anwendung von Eviplera wird nicht empfohlen bei Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance <50 ml/min). Bei diesen Patienten ist eine Anpassung des Dosierungsintervalls von Emtricitabin und Tenofovirdisoproxilfumarat erforderlich, die mit der Kombinationstablette nicht möglich ist (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Leberfunktionsstörung: Es liegen nur begrenzte Informationen zur Anwendung von Eviplera bei Patienten mit einer leichten oder mittelgradigen Leberfunktionsstörung (Klasse A oder B nach Child-Pugh-Turcotte [CPT]) vor. Eine Dosisanpassung von Eviplera bei Patienten mit einer leichten oder mittelgradigen Leberfunktionsstörung ist nicht erforderlich. Eviplera sollte bei Patienten mit einer mittelgradigen Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (CPT-Klasse C) wurde Eviplera nicht untersucht. Deshalb wird die Anwendung von Eviplera bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).
Wenn Eviplera bei Patienten, die mit HIV und Hepatitis-B-Virus (HBV) koinfiziert sind, abgesetzt wird, sollten diese Patienten engmaschig auf Anzeichen einer Exazerbation der Hepatitis hin überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).
Kinder und Jugendliche: Die Sicherheit und Wirksamkeit von Eviplera bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.
Art der Anwendung
Eviplera muss einmal täglich zum Essen eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2). Es wird empfohlen, Eviplera im Ganzen mit Wasser zu schlucken. Die Filmtablette darf nicht zerkaut oder zerdrückt werden, da dies die Resorption von Eviplera beeinträchtigen kann.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
Eviplera darf nicht gleichzeitig mit den folgenden Arzneimitteln angewendet werden, da es dadurch (aufgrund einer CYP3A-Enzyminduktion oder einer Erhöhung des Magen-pH) zu einem signifikanten Absinken der Plasmakonzentration von Rilpivirin und nachfolgend zu einem Verlust des therapeutischen Effekts von Eviplera kommen kann:

- Antikonvulsiva, wie Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenobarbital, Phenytoin
- antimykobakterielle Substanzen, wie Rifampicin, Rifapentin
- Protonenpumpenhemmer, z. B. Omeprazol, Esomeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol, Rabeprazol
- systemisches Glukokortikoid Dexamethason, außer als Einzelgabe
- Johanniskraut (Hypericum perforatum).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Obwohl es sich gezeigt hat, dass die erfolgreiche Virussuppression durch eine antiretrovirale Therapie das Risiko einer sexuellen Übertragung erheblich reduziert, kann ein Restrisiko nicht ausgeschlossen werden. Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung der Übertragung sollten gemäß nationaler Richtlinien getroffen werden.
Virologisches Versagen und Resistenzentwicklung
Eviplera wurde nicht bei Patienten nach virologischem Versagen einer anderen antiretroviralen Therapie untersucht. Es liegen nicht genügend Daten vor, um die Anwendung bei Patienten mit vorherigem Versagen einer NNRTI-haltigen Therapie zu empfehlen. Die Anwendung von Eviplera sollte von einem Resistenztest begleitet werden und/oder historische Resistenzdaten sollten berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 5.1).
In der gepoolten Analyse der Wirksamkeit der zwei klinischen Studien der Phase 3 (C209 [ECHO] und C215 [THRIVE]) über 96 Wochen wiesen Patienten unter Emtricitabin/Tenofovirdisoproxilfumarat + Rilpivirin mit einer Baseline-Viruslast von >100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml ein höheres Risiko für virologisches Versagen auf (17,6% unter Rilpivirin versus 7,6% unter Efavirenz) als Patienten mit einer Baseline-Viruslast von ≤100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml (5,9% unter Rilpivirin versus 2,4% unter Efavirenz). Bei Patienten unter Emtricitabin/Tenofovirdisoproxilfumarat + Rilpivirin betrug die Rate des virologischen Versagens 9,5% zu Woche 48 und 11,5% zu Woche 96, im Behandlungsarm Emtricitabin/Tenofovirdisoproxilfumarat + Efavirenz lag sie bei 4,2% bzw. 5,1%. In der Analyse von Woche 48 und Woche 96 war der Unterschied in der Rate neuen virologischen Versagens zwischen dem Rilpivirin- und dem Efavirenzarm statistisch nicht signifikant. Bei Patienten mit einer Baseline-Viruslast von >100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml, bei denen ein virologisches Versagen auftrat, war die Rate der therapiebedingten Resistenz gegen die Klasse der NNRTI höher. Im Vergleich entwickelten mehr Patienten mit virologischem Versagen unter Rilpivirin eine Lamivudin-/Emtricitabin-assoziierte Resistenz als Patienten mit virologischem Versagen unter Efavirenz (siehe Abschnitt 5.1).
Kardiovaskulär
In supratherapeutischen Dosen (75 mg und 300 mg einmal täglich) war Rilpivirin im Elektrokardiogramm (EKG) mit einer Verlängerung des QTc-Intervalls assoziiert (siehe Abschnitte 4.5, 4.8 und 5.2). Die Gabe von Rilpivirin in der empfohlenen Dosis von 25 mg einmal täglich ist nicht mit einem klinisch relevanten Effekt auf die QTc-Zeit assoziiert. Die gleichzeitige Anwendung von Eviplera mit Arzneimitteln mit bekanntem Risiko für Torsade de Pointes sollte mit Vorsicht erfolgen.
Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln
Eviplera sollte nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, die Emtricitabin, Tenofovirdisoproxilfumarat oder andere Cytidin-Analoga, wie z.B. Lamivudin, enthalten (siehe Abschnitt 4.5). Eviplera darf nicht gleichzeitig mit Rilpivirinhydrochlorid angewendet werden, es sei denn, dass die Anwendung für die Dosisanpassung mit Rifabutin erforderlich ist (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5). Eviplera darf nicht gleichzei-

tig mit Adefovirdipivoxil angewendet werden.
Gleichzeitige Anwendung von Eviplera und Didanosin: Diese wird nicht empfohlen, da die Exposition von Didanosin nach der gleichzeitigen Anwendung mit Tenofovirdisoproxilfumarat signifikant erhöht ist, wodurch das Risiko für Didanosin-bedingte Nebenwirkungen erhöht sein kann (siehe Abschnitt 4.5). Selten wurde über Pankreatitis und Laktatazidose, mitunter tödlich, berichtet.
Nierenfunktionsstörung
Die Anwendung von Eviplera wird nicht empfohlen bei Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance <50 ml/min). Bei diesen Patienten ist eine Anpassung des Dosierungsintervalls von Emtricitabin und Tenofovirdisoproxilfumarat erforderlich, die mit der Kombinationstablette nicht möglich ist (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2). Bei gleichzeitiger oder vor kurzem erfolgter Behandlung mit einem nephrotoxischen Arzneimittel sollte die Einnahme von Eviplera vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5). Wenn die gleichzeitige Einnahme von Eviplera und nephrotoxischen Wirkstoffen unvermeidbar ist, muss die Nierenfunktion wöchentlich kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.5).
Bei Patienten mit Risikofaktoren für eine Nierenfunktionsstörung wurden unter der Behandlung mit Tenofovirdisoproxilfumarat Fälle von akutem Nierenversagen nach Beginn der Anwendung von hochdosierten oder mehreren nicht steroidalen antiinflammatorischen Arzneimitteln (NSAIDs) berichtet. Falls Eviplera gleichzeitig mit einem NSAID verabreicht wird, sollte die Nierenfunktion angemessen kontrolliert werden.
Nierenversagen, Nierenfunktionsstörungen, erhöhtes Kreatinin, Hypophosphatämie und proximale Tubulopathie (einschließlich Fanconi-Syndrom) wurden in der klinischen Praxis im Zusammenhang mit der Einnahme von Tenofovirdisoproxilfumarat berichtet (siehe Abschnitt 4.8).
Es wird empfohlen, die Kreatinin-Clearance bei allen Patienten vor Beginn der Therapie mit Eviplera zu berechnen und die Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance und Serumphosphat) bei Patienten ohne Risikofaktoren für eine Nierenfunktionsstörung nach 2 bis 4 Behandlungswochen, nach 3 Behandlungsmonaten und danach alle 3 bis 6 Monate zu überwachen. Bei Patienten mit einem Risiko für eine Nierenfunktionsstörung ist eine häufigere Überwachung der Nierenfunktion erforderlich.
Bei allen Patienten mit einem Serumphosphatspiegel < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) oder einer auf < 50 ml/min erniedrigten Kreatinin-Clearance, die Eviplera erhalten, sollte die Nierenfunktion innerhalb einer Woche erneut kontrolliert werden. Dabei sollte auch eine Bestimmung des Blutzuckers, der Kaliumkonzentration im Blut sowie der Glukosekonzentration im Urin erfolgen (siehe „Proximale Tubulopathie“ in Abschnitt 4.8). Da es sich bei Eviplera um ein Kombinationsarzneimittel handelt und die Dosierungsintervalle der einzelnen Wirkstoffe nicht geändert werden können, muss bei Patienten, bei denen die Kreatinin-Clearance nachgewiesenermaßen auf < 50 ml/min oder der Serumphosphatspiegel auf < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l) gesunken ist, die Therapie mit Eviplera abgebrochen werden. Für den Fall, dass die Nierenfunktion kontinuierlich abnimmt, ohne dass ein anderer erkennbarer Grund vorliegt, sollte ebenfalls eine Unterbrechung der Therapie mit Eviplera erwogen werden. Für den Fall, dass ein Absetzen der Therapie mit einem der Wirkstoffe von Eviplera angezeigt ist oder falls eine Dosisanpassung notwendig ist, stehen Emtricitabin, Rilpivirinhydrochlorid und Tenofovirdisoproxilfumarat auch als Einzelpräparate zur Verfügung.
Wirkung auf die Knochen
Für beide Phase 3-Studien (C209 und C215) wurde eine Substudie mit DEXA-Scan [Dual Energy X-ray Absorptiometry] durchgeführt, die die Auswirkung von Rilpivirin auf die Veränderung der Ganzkörper-Knochenmineraldichte (BMD) und des Knochenmineralgehalts (BMC) zu Woche 48 und Woche 96 im Vergleich zu Kontrollgruppen sowohl insgesamt als auch getrennt nach Basistherapie untersuchten. Die DEXA-Substudien zeigten ein leichtes, aber statistisch signifikantes Absinken der Ganzkörper-BMD und des BMC im Vergleich zum Ausgangswert, das für Rilpivirin und die Kontrollgruppe zu Woche 48 und Woche 96 vergleichbar war. Es bestand kein Unterschied in der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert für Ganzkörper-BMD oder BMC unter Rilpivirin im Vergleich zur Kontrollgruppe sowohl in der Gesamtpopulation wie auch bei Patienten unter einer Basistherapie mit Tenofovirdisoproxilfumarat.
In einer kontrollierten klinischen Studie über 144 Wochen, die Tenofovirdisoproxilfumarat mit Stavudin in Kombination mit Lamivudin und Efavirenz bei nicht antiretroviral vorbehandelten Patienten verglich, wurde in beiden Behandlungsgruppen ein leichtes Absinken der BMD der Hüfte und Wirbelsäule beobachtet. Das Absinken der BMD der Wirbelsäule und die Veränderungen der Knochen-Biomarker gegenüber dem Ausgangswert waren nach 144 Wochen signifikant größer in der mit Tenofovirdisoproxilfumarat behandelten Patientengruppe. Das Absinken der BMD der Hüfte war in dieser Gruppe bis zur Woche 96 signifikant größer. Es bestand allerdings kein erhöhtes Fraktur-Risiko oder kein Anzeichen auf klinisch relevante Knochenanomalien über 144 Wochen.
In anderen (prospektiven und Querschnitts-) Studien wurde das größte Absinken der BMD bei Patienten beobachtet, die Tenofovirdisoproxilfumarat im Rahmen einer Behandlung erhielten, die einen geboosterten Proteasehemmer beinhaltete. Bei Patienten mit Osteoporose und hohem Frakturrisiko sollten alternative Behandlungen in Erwägung gezogen werden.
Knochenanomalien (selten beitragend zu Frakturen) können mit einer proximalen renalen Tubulopathie assoziiert sein (siehe Abschnitt 4.8). Bei Verdacht auf Knochenanomalien sollte eine entsprechende medizinische Beratung eingeholt werden.
HIV-infizierte Patienten mit Hepatitis-B- oder -C-Koinfektion

Patienten mit chronischer Hepatitis B oder C, die eine antiretrovirale Therapie erhalten, weisen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten schwerwiegender, möglicherweise letal verlaufender hepatischer Nebenwirkungen auf.
Für eine optimale Behandlung der HIV-Infektion bei Patienten mit HBV-Koinfektion sollten Ärzte die aktuellen Therapieleitlinien für die HIV-Therapie beachten.
Bitte beachten Sie bei gleichzeitiger antiretroviraler Therapie zur Behandlung einer Hepatitis B oder C auch die jeweilige Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) der angewendeten Arzneimittel.
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Eviplera bei der Therapie der chronischen HBV-Infektion wurden nicht bestimmt. In pharmakodynamischen Studien haben Emtricitabin und Tenofovir einzeln und in Kombination eine Aktivität gegen HBV gezeigt (siehe Abschnitt 5.1).
Das Absetzen der Therapie mit Eviplera bei Patienten mit einer HIV-Infektion und einer HBV-Koinfektion kann mit schweren akuten Exazerbationen der Hepatitis assoziiert sein. Patienten mit einer HIV-Infektion und einer HBV-Koinfektion, die Eviplera absetzen, sollten auch noch mehrere Monate nach Beendigung der Behandlung engmaschig klinisch und durch Labortests überwacht werden. Eine erneute Hepatitis-B-Therapie kann erforderlich sein. Bei Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung oder Zirrhose wird eine Beendigung der Behandlung nicht empfohlen, da eine Exazerbation nach Behandlungsende zu einer Dekompensation führen kann.

Lebererkrankung

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Eviplera wurden nicht bei Patienten mit zugrunde liegenden signifikanten Lebererkrankungen bestimmt. Die Pharmakokinetik von Emtricitabin wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen nicht untersucht. Emtricitabin wird nur unwesentlich durch Leberenzyme metabolisiert, sodass der Einfluss von Leberfunktionsstörungen begrenzt sein sollte. Bei Patienten mit einer leichten bis mittelgradigen Leberinsuffizienz (CPT-Klasse A oder B) ist keine Dosisanpassung von Rilpivirinhydrochlorid erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (CPT-Klasse C) wurde Rilpivirinhydrochlorid nicht untersucht. Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Tenofovir wurden bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen untersucht und es ist keine Dosisanpassung bei diesen Patienten erforderlich.
Es ist es unwahrscheinlich, dass bei Patienten mit leichten oder mittelgradigen Leberfunktionsstörungen eine Anpassung der Dosierung von Eviplera erforderlich wird (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2). Eviplera sollte bei Patienten mit mittelgradiger Leberfunktionsstörung (CPT-Klasse B) mit Vorsicht angewendet werden. Die Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (CPT-Klasse C) wird nicht empfohlen.
Bei Patienten mit vorbestehender Leberfunktionsstörung, einschließlich einer chronischen aktiven Hepatitis, kommt es unter einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) häufiger zu Anomalien der Leberfunktion. Diese Patienten müssen gemäß der üblichen Praxis überwacht werden. Zeigen diese Patienten Anzeichen einer Verschlimmerung der Lebererkrankung, muss eine Therapieunterbrechung oder ein Therapieabbruch erwogen werden.

Schwere Hautreaktionen

Fälle von schweren Hautreaktionen mit systemischen Symptomen wurden nach der Markteinführung von Eviplera berichtet, darunter auch Hautausschläge begleitet von Fieber, Blasenbildung, Konjunktivitis, Angioödem, erhöhte Leberfunktionswerte und/oder Eosinophilie. Diese Symptome klangen nach dem Absetzen von Eviplera wieder ab. Sobald schwerwiegende Haut- und/oder Schleimhautreaktionen beobachtet werden, muss Eviplera abgesetzt und eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

Gewicht und metabolische Parameter

Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglukosewerte auftreten. Diese Veränderungen können teilweise mit dem verbesserten Gesundheitszustand und dem Lebensstil zusammenhängen. In einigen Fällen ist ein Einfluss der Behandlung auf die Blutlipidwerte erwiesen, während es für die Gewichtszunahme keinen klaren Nachweis eines Zusammenhangs mit einer bestimmten Behandlung gibt. Für die Überwachung der Blutlipid- und Blutglukosewerte wird auf die anerkannten HIV-Therapierichtlinien verwiesen. Die Behandlung von Lipidstörungen sollte nach klinischem Ermessen erfolgen.

Mitochondriale Dysfunktion

Für Nukleosid- und Nukleotid-Analoga wurde *in vitro* und *in vivo* nachgewiesen, dass sie mitochondriale Schädigungen unterschiedlichen Ausmaßes verursachen. Es liegen Berichte über mitochondriale Funktionsstörungen bei HIV-negativen Kleinkindern vor, die in utero und/oder postnatal gegenüber Nukleosid-Analoga exponiert waren. Die hauptsächlich berichteten Nebenwirkungen waren hämatologische Störungen (Anämie, Neutropenie) und Stoffwechselstörungen (Hyperlaktatämie, erhöhte Serum-Lipase-Werte). Diese Ereignisse sind meistens vorübergehend. Über einige spät auftretende neurologische Störungen (Hypertonus, Konvulsionen, Verhaltensänderungen) wurde berichtet. Ob diese neurologischen Störungen vorübergehend oder bleibend sind, ist derzeit nicht bekannt. Jedes Kind, das in utero gegenüber Nukleosid- bzw. Nukleotid-Analoga exponiert war, auch HIV-negative Kinder, soll klinisch und anhand von Laborparametern nachuntersucht werden und soll im Falle von relevanten Anzeichen oder Symptomen vollständig auf mögliche mitochondriale Funktionsstörungen hin untersucht werden.
Diese Erkenntnisse haben keinen Einfluss auf die derzeitigen nationalen Empfehlungen zur Anwendung der

antiretroviralen Therapie bei schwangeren Frauen zur Prävention einer vertikalen HIV-Transmission.

Immun-Reaktivierungs-Syndrom

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer ART eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln, die zu schweren klinischen Verläufen oder Verschlechterung von Symptomen führt. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der ART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind CMV-Retinitis, disseminierte und/oder lokalisierte mykobakterielle Infektionen und *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie. Jedes Entzündungssymptom ist zu bewerten; falls notwendig, ist eine Behandlung einzuleiten.

Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z.B. Morbus Basedow) vor, die im Rahmen einer Immun-Reaktivierung auftraten; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten.

Osteonekrose

Obwohl eine multifaktorielle Ätiologie angenommen wird (darunter Anwendung von Kortikosteroiden, Alkoholkonsum, schwere Immunsuppression, höherer Body-Mass-Index), wurden Fälle von Osteonekrose insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung und/oder Langzeitanwendung einer ART berichtet. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, bei Auftreten von Gelenkbeschwerden und -schmerzen, Gelenksteife oder Schwierigkeiten bei Bewegungen den Arzt aufzusuchen.

Ältere Patienten

Die Anwendung von Eviplera bei Patienten im Alter von über 65 Jahren wurde nicht untersucht. Da ältere Patienten häufiger eine eingeschränkte Nierenfunktion aufweisen, ist bei der Behandlung dieser Patientengruppe mit Eviplera Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Sonstige Bestandteile

Eviplera enthält Lactose-Monohydrat. Aus diesem Grund dürfen Patienten mit seltenen, erblichen Krankheiten, wie einer Galaktose-Intoleranz, einem Laktase-Mangel oder einer Glukose-Galaktose- Malabsorption, dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Eviplera enthält den Farbstoff Gelborange S, Aluminiumsalz (E110), der bei manchen Personen allergische Reaktionen hervorrufen kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien mit Eviplera durchgeführt. Da Eviplera Emtricitabin, Rilpivirinhydrochlorid und Tenofovirdisoproxilfumarat enthält, können alle Wechselwirkungen, die für die einzelnen Wirkstoffe ermittelt wurden, auch unter Eviplera auftreten. Wechselwirkungsstudien mit diesen Wirkstoffen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Rilpivirin wird vorwiegend durch Cytochrom P450 (CYP)3A metabolisiert. Arzneimittel mit CYP3A-induzierender oder -hemmender Wirkung können daher die Clearance von Rilpivirin beeinflussen (siehe Abschnitt 5.2).

Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert

Bei gleichzeitiger Anwendung von Eviplera und CYP3A-induzierenden Arzneimitteln wurde ein Absinken der Plasmakonzentration von Rilpivirin beobachtet, das nachfolgend zu einem potentiellen Verlust der therapeutischen Wirkung von Eviplera führen kann (siehe Abschnitt 4.3).

Bei gleichzeitiger Anwendung von Eviplera mit Protonenpumpenhemmern wurde (aufgrund eines Anstiegs des Magen-pH) ein Absinken der Plasmakonzentration von Rilpivirin beobachtet, das in Folge zu einem potentiellen Verlust der therapeutischen Wirkung von Eviplera führen kann (siehe Abschnitt 4.3).

Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen

Als Fixkombination sollte Eviplera nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, die Emtricitabin oder Tenofovirdisoproxilfumarat enthalten. Eviplera darf nicht gleichzeitig mit Rilpivirinhydrochlorid angewendet werden, es sei denn, dass die Anwendung für die Dosisanpassung mit Rifabutin erforderlich ist (siehe Abschnitt 4.2).

Aufgrund der Ähnlichkeit mit Emtricitabin sollen keine anderen Cytidin-Analoga wie Lamivudin gleichzeitig mit Eviplera angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4). Eviplera soll nicht gleichzeitig mit Adefovirdipivoxil angewendet werden.

Didanosin: Die gleichzeitige Anwendung von Eviplera und Didanosin wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 und Tabelle 1).

Arzneimittel, die über die Niere ausgeschieden werden: Da Emtricitabin und Tenofovir hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden werden, kann die gleichzeitige Anwendung von Eviplera und Arzneimitteln, die die Nierenfunktion beeinträchtigen oder um die aktive tubuläre Sekretion konkurrieren (z.B. Cidofovir), die Serumkonzentration von Emtricitabin, Tenofovir und/oder dem gleichzeitig angewendeten Arzneimittel erhöhen.

Bei gleichzeitiger oder vor kurzem erfolgter Behandlung mit nephrotoxischen Arzneimitteln, wie z.B. aber nicht ausschließlich Aminoglycosiden, Amphotericin B, Foscarnet, Ganciclovir, Pentamidin, Vancomycin, Cidofovir oder Interleukin-2 (auch als Aldesleukin bezeichnet) sollte die Anwendung von Eviplera vermieden werden.

Andere NNRTI: Die gleichzeitige Anwendung von Eviplera und anderen NNRTI wird nicht empfohlen.

Bei gleichzeitiger Anwendung wird Vorsicht empfohlen

Cytochrom-P450-Hemmer: Bei gleichzeitiger Anwendung von Eviplera und Arzneimitteln, welche die Enzymaktivität von CYP3A hemmen, wurde ein Anstieg der Plasmakonzentration von Rilpivirin beobachtet.

QT-verlängernde Arzneimittel: Die gleichzeitige Anwendung von Eviplera und Arzneimitteln, die bekanntermaßen das Risiko für Torsade de Pointes erhöhen, sollte mit Vorsicht erfolgen. Die Informationen zu einer potentiellen pharmakodynamischen Wechselwirkung zwischen Rilpivirin und Arzneimitteln, die im Elektrokardiogramm das QTc-Intervall verlängern, sind begrenzt. In einer Studie an Probanden bewirkten supratherapeutische Dosen von Rilpivirin (75 mg einmal täglich und 300 mg einmal täglich) im EKG eine Verlängerung des QTc-Intervalls (siehe Abschnitt 5.1).

P-Glykoprotein-Substrate: In vitro hemmt Rilpivirin das P-Glykoprotein (der IC_{50}-Wert beträgt 9,2 µM). In einer klinischen Studie beeinflusste Rilpivirin die Pharmakokinetik von Digoxin nicht signifikant. Dennoch kann nicht ganz ausgeschlossen werden, dass Rilpivirin die Verfügbarkeit von anderen durch P-Glykoprotein transportierten Arzneimitteln erhöht, die empfindlicher gegenüber der intestinalen P-Glykoproteinhemmung sind (z. B. Dabigatranetexilat).

Rilpivirin hemmt in vitro den Transporter MATE-2K mit einem IC_{50}–Wert von < 2,7 nM. Die klinische Relevanz dieses Befundes ist derzeit unbekannt.

Weitere Wechselwirkungen

Wechselwirkungen zwischen den Wirkstoffen von Eviplera und gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln sind in der nachstehenden Tabelle 1 aufgeführt, wobei „↑“ einen Anstieg bedeutet, „↓“ eine Abnahme und „↔“ keine Veränderung.

Tabelle 1: Wechselwirkungen zwischen den einzelnen Wirkstoffen von Eviplera und anderen Arzneimitteln

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	***Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C_{max}, C_{min}***	***Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Eviplera***
Antiinfektiva		
Antiretrovirale Arzneimittel		
Nukleosidische oder Nukleotidische Reverse-Transkriptase-Hemmer (NRTI/N[t]RTI)		
Didanosin/Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	Die gleichzeitige Anwendung von Eviplera und Didanosin wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
Didanosin (400 mg einmal täglich)/ Rilpivirin1	Didanosin: AUC: ↑ 12% C_{min}: nicht untersucht C_{max}: ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	
Didanosin/ Tenofovirdisoproxilfumarat	Die gleichzeitige Anwendung von Tenofovirdisoproxilfumarat und Didanosin führt zu einem Anstieg der systemischen Exposition gegenüber Didanosin um 40 – 60%, wodurch das Risiko für Didanosin-bedingte Nebenwirkungen erhöht sein kann. Selten wurde über Pankreatitis und Laktatazidose, mitunter tödlich, berichtet. Die gleichzeitige Anwendung von Tenofovirdisoproxilfumarat und Didanosin 400 mg täglich war mit einer signifikanten Abnahme der CD4-Zellzahl assoziiert. Diese ist möglicherweise durch eine intrazelluläre Interaktion verursacht, die zu einem Anstieg an phosphoryliertem (d.h. aktivem) Didanosin führte. Wurde eine auf 250 mg verringerte Didanosin-Dosis gleichzeitig mit Tenofovirdisoproxilfumarat angewendet, wurde bei verschiedenen	

	untersuchten Kombinationen eine hohe Rate an virologischem Versagen bei der Behandlung der HIV-1-Infektion berichtet	
Proteasehemmer (PI) – geboostert (gemeinsame Anwendung mit niedrig dosiertem Ritonavir)		
Atazanavir/Ritonavir/ Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	Die gleichzeitige Anwendung von Eviplera und Ritonavir-geboosterten PI führt zu einem Anstieg der Plasmakonzentration von Rilpivirin (Hemmung der CYP3A-Enzyme). Keine Dosisanpassung erforderlich.
Atazanavir/Ritonavir/ Rilpivirin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Atazanavir (300 mg einmal täglich)/ Ritonavir (100 mg einmal täglich)/ Tenofovirdisoproxilfumarat (300 mg einmal täglich)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% C_{max}: ↓ 28% C_{min}: ↓ 26% Tenofovir: AUC: ↑ 37% C_{max}: ↑ 34% C_{min}: ↑ 29%	
Darunavir/Ritonavir/Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Darunavir (800 mg einmal täglich)/ Ritonavir (100 mg einmal täglich)/ Rilpivirin[1]	Darunavir: AUC: ↔ C_{min}: ↓ 11% C_{max}: ↔ Rilpivirin: AUC: ↑ 130% C_{min}: ↑ 178% C_{max}: ↑ 79%	
Darunavir (300 mg einmal täglich)/ Ritonavir (100 mg einmal täglich)/ Tenofovirdisoproxilfumarat (300 mg einmal täglich)	Darunavir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 22% C_{min}: ↑ 37%	
Lopinavir/Ritonavir/Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Lopinavir (400 mg zweimal täglich)/Ritonavir (100 mg zweimal täglich)/Rilpivirin[1] (Weichkapsel)	Lopinavir: AUC: ↔ C_{min}: ↓ 11% C_{max}: ↔ Rilpivirin: AUC: ↑ 52% C_{min}: ↑ 74% C_{max}: ↑ 29%	
Lopinavir (400 mg zweimal täglich)/ Ritonavir (100 mg zweimal täglich)/ Tenofovirdisoproxilfumarat (300 mg einmal täglich)	Lopinavir/Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 32% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 51%	
CCR5-Antagonisten		
Maraviroc/Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	Es sind keine klinisch relevanten Arzneimittelwechselwirkungen zu erwarten. Keine Dosisanpassung erforderlich.
Maraviroc/Rilpivirin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Maraviroc (300 mg zweimal täglich)/ Tenofovirdisoproxilfumarat (300 mg einmal täglich)	AUC: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovir-Konzentrationen wurden nicht gemessen, kein Effekt erwar-	

	tet.	
Integrase-Strangtransfer-Hemmer		
Raltegravir/Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	Es sind keine klinisch relevanten Arzneimittelwechselwirkungen zu erwarten. Keine Dosisanpassung erforderlich.
Raltegravir/Rilpivirin	Raltegravir: AUC: ↑ 9 % C_{min}: ↑ 27 % C_{max}: ↑ 10 % Rilpivirin: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	
Raltegravir (400 mg zweimal täglich)/ Tenofovirdisoproxil-fumarat	Raltegravir: AUC: ↑ 49% C_{12h}: ↑ 3% C_{max}: ↑ 64% (Wechselwirkungsmechanismus nicht bekannt) Tenofovir: AUC: ↓ 10% C_{12h}: ↓ 13% C_{max}: ↓ 23%	
Andere antivirale Substanzen		
Ribavirin	Wechselwirkungen mit den Wirkstoffen von Eviplera wurden nicht untersucht.	Es sind keine klinisch relevanten Arzneimittelwechselwirkungen zu erwarten. Keine Dosisanpassung erforderlich.
Telaprevir (750 mg alle 8 Stunden)/Rilpivirin	Telaprevir: AUC: ↓ 5% C_{min}: ↓ 11% C_{max}: ↓ 3% Rilpivirin: AUC: ↑ 78% C_{min}: ↑ 93% C_{max}: ↑ 49%	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Antimykotika		
Ketoconazol/Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	Die gleichzeitige Anwendung von Eviplera und Azol-Antimykotika kann zu einem Anstieg der Plasmakonzentration von Rilpivirin führen (Hemmung der CYP3A-Enzyme). Bei einer Dosis von 25 mg Rilpivirin ist keine Dosisanpassung erforderlich.
Ketoconazol (400 mg einmal täglich)/Rilpivirin[1] Fluconazol[2] Itraconazol[2] Posaconazol[2] Voriconazol[2]	Ketoconazol: AUC: ↓ 24% C_{min}: ↓ 66% C_{max}: ↔ Rilpivirin: AUC: ↑ 49% C_{min}: ↑ 76% C_{max}: ↑ 30%	
Ketoconazol/ Tenofovirdisoproxilfumarat	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Antimykobakterielle Arzneimittel		
Rifabutin/Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	Die gleichzeitige Anwendung kann einen signifikanten Abfall der Plasmakonzentration von Rilpivirin bewirken (CYP3A-Enzyminduktion). Wenn Eviplera gleichzeitig mit Rifabutin angewendet wird, wird für die Dauer der gleichzeitigen Anwendung von

		Rifabutin empfohlen, eine zusätzliche 25 mg-Tablette Rilpivirin pro Tag gleichzeitig mit Eviplera einzunehmen.
Rifabutin (300 mg einmal täglich)/ Rilpivirin[3] Rifabutin (300 mg einmal täglich)/ Rilpivirin (25 mg einmal täglich) Rifabutin (300 mg einmal täglich) /Rilpivirin (50 mg einmal täglich)	Rifabutin: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ 25-*O*-Desacetylrifabutin: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Rilpivirin: AUC: ↓ 42% C_{min}: ↓ 48% C_{max}: ↓ 31% Rilpivirin: AUC: ↑ 16%* C_{min}: ↔ * C_{max}: ↑ 43%* *im Vergleich zu 25 mg Rilpivirin alleine einmal täglich	
Rifabutin/ Tenofovirdisoproxilfumarat	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Rifampicin/Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	Eviplera darf nicht in Kombination mit Rifampicin angewendet werden, da die gleichzeitige Anwendung einen signifikanten Abfall der Plasmakonzentration von Rilpivirin bewirken kann (CYP3A-Enzyminduktion). Dies kann zu einem Verlust der therapeutischen Wirksamkeit von Eviplera führen.
Rifampicin (600 mg einmal täglich)/Rilpivirin[1] Rifapentin[2]	Rifampicin: AUC: ↔ C_{min}: nicht untersucht C_{max}: ↔ 25-Desacetylrifampicin: AUC: ↓ 9% C_{min}: nicht untersucht C_{max}: ↔ Rilpivirin: AUC: ↓ 80% C_{min}: ↓ 89% C_{max}: ↓ 69%	
Rifampicin (600 mg einmal täglich)/ Tenofovirdisoproxilfumarat (300 mg einmal täglich)	Rifampicin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↔	
Makrolidantibiotika		
Clarithromycin Erythromycin	Wechselwirkungen mit den Wirkstoffen von Eviplera wurden nicht untersucht.	Die Kombination von Eviplera mit diesen Makrolidantibiotika kann zu einem Anstieg der Plasmakonzentration von Rilpivirin führen (Hemmung der CYP3A-Enzyme). Wenn möglich, sollten Alternativen wie z.B. Azithromycin in Betracht gezogen werden.
Antikonvulsiva		

Carbamazepin Oxcarbazepin Phenobarbital Phenytoin	Wechselwirkungen mit den Wirkstoffen von Eviplera wurden nicht untersucht.	Eviplera darf nicht in Kombination mit diesen Antikonvulsiva angewendet werden, da die gleichzeitige Anwendung einen signifikanten Abfall der Plasmakonzentration von Rilpivirin bewirken kann (CYP3A-Enzyminduktion). Dies kann zu einem Verlust der therapeutischen Wirksamkeit von Eviplera führen.
Glukokortikoide		
Dexamethason (systemisch, außer bei Einzelgabe)	Wechselwirkungen mit den Wirkstoffen von Eviplera wurden nicht untersucht.	Eviplera sollte nicht in Kombination mit systemischem Dexamethason (außer als Einzelgabe) angewendet werden, da die gleichzeitige Anwendung einen signifikanten dosisabhängigen Abfall der Plasmakonzentration von Rilpivirin bewirken kann (CYP3A-Enzyminduktion). Dies kann zu einem Verlust der therapeutischen Wirksamkeit von Eviplera führen. Insbesondere für die Langzeit-Behandlung sollten Alternativen in Betracht gezogen werden.
Protonenpumpenhemmer		
Omeprazol/Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	Eviplera darf nicht in Kombination mit Protonenpumpenhemmern angewendet werden, da die gleichzeitige Anwendung einen signifikanten Abfall der Plasmakonzentration von Rilpivirin bewirken kann (reduzierte Resorption, Erhöhung des Magen-pH). Dies kann zu einem Verlust der therapeutischen Wirksamkeit von Eviplera führen.
Omeprazol (20 mg einmal täglich)/ Rilpivirin[1] Lansoprazol[2] Rabeprazol[2] Pantoprazol[2] Esomeprazol[2]	Omeprazol: AUC: ↓ 14% C_{min}: nicht untersucht C_{max}: ↓ 14% Rilpivirin: AUC: ↓ 40% C_{min}: ↓ 33% C_{max}: ↓ 40%	
Omeprazol/ Tenofovirdisoproxilfumarat	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
H_2-Rezeptorantagonisten		
Famotidin/Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	Die Kombination von Eviplera mit H_2-Antagonisten sollte mit besonderer Vorsicht angewendet werden, da die gleichzeitige Anwendung einen signifikanten Abfall der Plasmakonzentration von Rilpivirin bewirken kann (reduzierte Resorption, Erhöhung des Magen-pH). Es sollten nur H_2-Antagonisten verwendet werden, die einmal täglich dosiert werden können. Es sollte ein striktes Dosierungsschema (Einnahme der H_2-Antagonisten mindestens 12 Stunden vor oder mindestens 4 Stunden nach Einnahme von Eviplera) angewendet werden.
Famotidin (Einzeldosis von 40 mg, eingenommen 12 Stunden vor Einnahme von Rilpivirin)/Rilpivirin[1] Cimetidin[2] Nizatidin[2] Ranitidin[2]	Rilpivirin: AUC: ↓ 9% C_{min}: nicht untersucht C_{max}: ↔	
Famotidin (Einzeldosis von 40 mg, eingenommen 2 Stunden vor Einnahme von Rilpivirin)/Rilpivirin[1]	Rilpivirin: AUC: ↓ 76% C_{min}: nicht untersucht C_{max}: ↓ 85%	
Famotidin (Einzeldosis von 40 mg, eingenommen 4 Stunden nach Einnahme von Rilpivirin)/Rilpivirin[1]	Rilpivirin: AUC: ↑ 13% $C_{min:}$ nicht untersucht C_{max}: ↑ 21%	
Famotidin/Tenofovirdisoproxilfumarat	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	

Antazida		
Antazida (z.B. Aluminium- oder Magnesiumhydroxid, Calciumcarbonat)	Wechselwirkungen mit den Wirkstoffen von Eviplera wurden nicht untersucht.	Die Kombination von Eviplera mit Antazida sollte mit Vorsicht angewendet werden, da die gleichzeitige Anwendung einen signifikanten Abfall der Plasmakonzentration von Rilpivirin bewirken kann (reduzierte Resorption, Erhöhung des Magen-pH). Antazida sollten nur mindestens 2 Stunden vor oder mindestens 4 Stunden nach der Einnahme von Eviplera eingenommen werden.
Narkotische Analgetika		
Methadon/Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	Bei Beginn der gemeinsamen Anwendung von Methadon mit Eviplera sind keine Dosisanpassungen erforderlich. Es werden jedoch klinische Kontrollen empfohlen, da bei manchen Patienten die Erhaltungstherapie mit Methadon möglicherweise angepasst werden muss.
Methadon (60 – 100 mg einmal täglich, individuelle Dosierung)/ Rilpivirin	R(-) Methadon: AUC: ↓ 16 % C_{min}: ↓ 22 % C_{max}: ↓ 14 % Rilpivirin: AUC: ↔* C_{min}: ↔* C_{max}: ↔* *basierend auf historischen Kontrollen	
Methadon/ Tenofovirdisoproxilfumarat	Methadon: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	
Analgetika		
Paracetamol/Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Paracetamol (500 mg Einzeldosis)/Rilpivirin[1]	Paracetamol: AUC: ↔ C_{min}: nicht untersucht C_{max}: ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 26% C_{max}: ↔	
Paracetamol/ Tenofovirdisoproxifumarat	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Orale Kontrazeptiva		
Ethinylestradiol/Norethindron/ Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Ethinylestradiol (0,035 mg einmal täglich)/Rilpivirin Norethindron (1 mg einmal täglich)/Rilpivirin	Ethinylestradiol: AUC: ↔ $C_{min:}$ ↔ C_{max}: ↑ 17% Norethindron: AUC: ↔	

	C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Rilpivirin: AUC: ↔* $C_{min:}$ ↔* C_{max}: ↔* *basierend auf historischen Kontrollen	
Ethinylestradiol/Norethindron/ Tenofovirdisoproxilfumarat	Ethinylestradiol: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↔	
Antiarrhythmika		
Digoxin/Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Digoxin/Rilpivirin	Digoxin: AUC: ↔ C_{min}: nicht untersucht C_{max}: ↔	
Digoxin/ Tenofovirdisoproxil-fumarat	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Antikoagulantien		
Dabigatranetexilat	Wechselwirkungen mit den Wirkstoffen von Eviplera wurden nicht untersucht.	Das Risiko einer Erhöhung der Plasmakonzentration von Dabigatran kann nicht ausgeschlossen werden (Hemmung des intestinalen P-Glykoproteins). Die Kombination von Eviplera mit Dabigatranetexilat sollte mit Vorsicht angewendet werden.
Antidiabetika		
Metformin	Wechselwirkungen mit den Wirkstoffen von Eviplera wurden nicht untersucht.	Die Kombination von Eviplera mit Metformin kann einen Anstieg der Plasmakonzentration von Metformin bewirken (Hemmung der aktiven renalen Sekretion von Metformin). Bei Beginn oder Beendigung einer gleichzeitigen Metformin-Behandlung wird eine sorgfältige Kontrolle der Patienten empfohlen.
Pflanzliche Produkte		
Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)	Wechselwirkungen mit den Wirkstoffen von Eviplera wurden nicht untersucht.	Eviplera darf nicht in Kombination mit Präparaten angewendet werden, die Johanniskraut enthalten, da die gleichzeitige Anwendung einen signifikanten Abfall der Plasmakonzentration von Rilpivirin bewirken kann. Dies kann zu einem Verlust der therapeutischen Wirksamkeit von Eviplera führen.
HMG-Coa-Reduktase-Hemmer		
Atorvastatin/Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Atorvastatin (40 mg einmal täglich)/Rilpivirin[1]	Atorvastatin: AUC: ↔	

	C_{min}: ↓ 15% C_{max}: ↑ 35% Rilpivirin: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↓ 9%	
Atorvastatin/ Tenofovirdisoproxifumarat	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Phosphodiesterase-Typ-5(Pde-5)-Hemmer		
Sildenafil/Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Sildenafil (50 mg Einzeldosis)/ Rilpivirin[1] Vardenafil[2] Tadalafil[2]	Sildenafil: AUC: ↔ C_{min}: nicht untersucht C_{max}: ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	
Sildenafil/ Tenofovirdisoproxilfumarat	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	

1 Diese Wechselwirkungsstudie zur Beurteilung des maximalen Effekts auf das gleichzeitig angewendete Arzneimittel wurde mit einer höheren als der für Rilpivirinhydrochlorid empfohlenen Dosis durchgeführt. Die Dosierungsempfehlung gilt für die empfohlene Rilpivirin-Dosis von 25 mg einmal täglich.

2 Dies sind Arzneimittel innerhalb derselben Klasse, für die ähnliche Wechselwirkungen prognostiziert werden könnten.

3 Diese Wechselwirkungsstudie zur Beurteilung des maximalen Effekts auf das gleichzeitig angewendete Arzneimittel wurde mit einer höheren als der für Rilpivirinhydrochlorid empfohlenen Dosis durchgeführt.

Studien, die mit anderen Arzneimitteln durchgeführt wurden

Emtricitabin: Emtricitabin hemmte in vitro keine der Stoffwechselreaktionen, die von einer der folgenden humanen CYP450-Isoformen vermittelt werden: 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 und 3A4. Emtricitabin hemmte die für die Glucuronidierung verantwortlichen Enzymsysteme nicht.

Es gibt keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Anwendung von Emtricitabin mit Indinavir, Zidovudin, Stavudin oder Famciclovir.

Tenofovirdisoproxilfumarat: Bei gleichzeitiger Anwendung von Lamivudin, Indinavir, Efavirenz, Nelfinavir oder Saquinavir (Ritonavir-geboostert), Ribavirin oder Adefovirdipivoxil mit Tenofovirdisoproxilfumarat kam es zu keinerlei klinisch relevanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen.

Fixkombination Emtricitabin/Tenofovirdisoproxilfumarat: Die gleichzeitige Anwendung von Tacrolimus mit Emtricitabin/Tenofovirdisoproxilfumarat führte zu keinerlei klinisch relevanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Männern und Frauen

Während der Behandlung mit Eviplera muss eine zuverlässige Verhütungsmethode angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Schwangerschaft

Bisher liegen keine klinischen Erfahrungen mit der Anwendung von Eviplera bei Schwangeren vor. Weitergehende Erfahrungen an schwangeren Frauen (zwischen 300 – 1.000 Schwangerschaftsausgänge) deuten jedoch nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität in Verbindung mit Emtricitabin und Tenofovirdisoproxilfumarat hin.

In tierexperimentellen Studien wurde keine Reproduktionstoxizität mit den Wirkstoffen von Eviplera beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Rilpivirin in begrenztem Ausmaß plazentagängig ist. Es ist nicht bekannt, ob Rilpivirin auch bei schwangeren Frauen die Plazenta passiert. Bei Ratten und Kaninchen zeigte Rilpivirin keine teratogene Wirkung.

Eviplera darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung eindeutig erforderlich ist.

Stillzeit

Es wurde gezeigt, dass Emtricitabin und Tenofovir in die Muttermilch übergehen. Es ist nicht bekannt, ob Rilpivirin in die Muttermilch übergeht. Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob die Wirkstoffe von

Eviplera Auswirkungen auf Neugeborene/Kinder haben. Daher sollte Eviplera während der Stillzeit nicht angewendet werden.
Um eine Übertragung von HIV auf das Kind zu vermeiden, wird empfohlen, dass HIV-infizierte Frauen ihre Kleinkinder auf keinen Fall stillen.

Fertilität

Daten am Menschen zum Einfluß auf die Fertilität von Eviplera sind nicht verfügbar. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf schädliche Wirkungen von Emtricitabin, Rilpivirinhydrochlorid oder Tenofovirdisoproxilfumarat in Bezug auf die Fertilität.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Eviplera hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Die Patienten sollten allerdings darüber informiert werden, dass in Zusammenhang mit der Anwendung der Wirkstoffe von Eviplera über Erschöpfung, Schwindelgefühle und Somnolenz berichtet wurde (siehe Abschnitt 4.8). Dies sollte bei der Einschätzung, ob der Patient in der Lage ist, ein Fahrzeug zu lenken oder Maschinen zu bedienen, berücksichtigt werden.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung zum Sicherheitsprofil

Die Kombination von Emtricitabin, Rilpivirin und Tenofovirdisoproxilfumarat wurde mittels Anwendung der Einzelkomponenten bei nicht vorbehandelten Patienten untersucht (Phase 3-Studien C209 und C215). Das Eintablettenregime (single tablet regimen, STR), Eviplera, wurde bei virologisch supprimierten Patienten untersucht, bei denen eine Umstellung von einem Behandlungsregime mit einem mit Ritonavir geboosterten Proteaseinhibitor (Phase 3-Studie GS-US-264-0106) oder von Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxilfumarat (Phase 2b-Studie GS-US-264-0111) erfolgte. Bei nicht vorbehandelten Patienten waren die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen, für die ein Zusammenhang mit Rilpivirinhydrochlorid und Emtricitabin/Tenofovirdisoproxilfumarat als möglich oder wahrscheinlich erachtet wurde, Übelkeit (9%), Schwindelgefühl (8%), anomale Träume (8%), Kopfschmerzen (6%), Diarrhoe (5%) und Schlaflosigkeit (5 %) (gepoolte Daten aus den klinischen Phase 3-Studien C209 und C215, siehe Abschnitt 5.1). Zwischen Woche 48 und Woche 96 wurden keine neuen Arten von Nebenwirkungen identifiziert. Bei virologisch supprimierten Patienten, deren Therapie auf Eviplera umgestellt wurde, waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen, die möglicherweise oder wahrscheinlich mit Eviplera in Zusammenhang stehen, Müdigkeit (3%), Diarrhoe (3%), Übelkeit (2%) und Schlaflosigkeit (2%) (48-Wochen-Daten aus der Phase 3-Studie GS-US-264-0106). In den klinischen Studien GS-US-264-0106 und GS-US-264-0111 wurden bei virologisch supprimierten Patienten mit Therapieumstellung auf Eviplera keine neuen Nebenwirkungen von Eviplera identifiziert. Das Sicherheitsprofil von Emtricitabin und Tenofovirdisoproxilfumarat in diesen Studien stimmte mit früheren Erfahrungen mit den beiden Wirkstoffen überein, wenn diese jeweils mit anderen antiretroviralen Wirkstoffen angewendet wurden.
Bei mit Tenofovirdisoproxilfumarat behandelten Patienten wurden in seltenen Fällen Nierenfunktionsstörungen, Nierenversagen und proximale renale Tubulopathie (einschließlich Fanconi-Syndrom), manchmal mit nachfolgenden Knochenanomalien (selten beitragend zu Frakturen), berichtet. Eine Überwachung der Nierenfunktion wird bei Patienten, die mit Eviplera behandelt werden, empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
Das Absetzen der Therapie mit Eviplera bei Patienten mit einer HIV-Infektion und einer HBV-Koinfektion kann mit schweren akuten Exazerbationen der Hepatitis assoziiert sein (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen aus klinischen Studien und aus Erkenntnissen seit der Markteinführung, die zumindest möglicherweise mit der Behandlung mit den Wirkstoffen von Eviplera in Zusammenhang stehen, sind in Tabelle 2 nach Organsystem und Häufigkeit gegliedert. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die Häufigkeiten sind definiert als sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100, <1/10), gelegentlich (≥1/1.000, <1/100) oder selten (≥1/10.000, <1/1.000).

Tabelle 2: Nebenwirkungen im tabellarischen Überblick, die gemäß den Erfahrungen aus klinischen Studien und den Erkenntnissen seit der Markteinführung mit den einzelnen Wirkstoffen von Eviplera in Zusammenhang stehen

Häufigkeit	***Emtricitabin***	***Rilpivirinhydrochlorid***	***Tenofovirdisoproxil-fumarat***
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:			
Häufig:	Neutropenie	Abnahme der Leukozytenzahl, Abnahme des Hämoglobins, Abnahme der Thrombozytenzahl	
Gelegentlich:	Anämie[2]		
Erkrankungen des Immunsystems:			
Häufig:	Allergische Reaktion		
Gelegentlich:		Immun-Reaktivierungs-Syndrom	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:			

Sehr häufig:		Erhöhtes Gesamtcholesterin (nüchtern), erhöhtes LDL-Cholesterin (nüchtern)	Hypophosphatämie[1]
Häufig:	Hyperglykämie, Hypertriglyceridämie	Verminderter Appetit, erhöhte Triglyceride (nüchtern)	
Gelegentlich:			Hypokaliämie[1]
Selten:			Laktatazidose[2]
Häufigkeit	Emtricitabin	Rilpivirinhydrochlorid	Tenofovirdisoproxil-fumarat
Psychiatrische Erkrankungen:			
Sehr häufig:		Schlaflosigkeit	
Häufig:	Schlaflosigkeit, abnorme Träume	Depressionen, abnorme Träume, Schlafstörungen, depressive Verstimmung	
Erkrankungen des Nervensystems:			
Sehr häufig:	Kopfschmerzen	Kopfschmerzen, Schwindelgefühl	Schwindelgefühl
Häufig:	Schwindelgefühl	Somnolenz	Kopfschmerzen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:			
Sehr häufig:	Diarrhoe, Übelkeit	Übelkeit, Erhöhte Pankreas-Amylase-Werte	Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit
Häufig:	Erhöhte Amylase-Werte, einschließlich erhöhter Pankreas-Amylase, erhöhte Serum-Lipase-Werte, Erbrechen, Bauchschmerzen, Verdauungsstörungen	Bauchschmerzen, Erbrechen, Erhöhte Lipase-Werte, abdominelle Beschwerden, Mundtrockenheit	Bauchschmerzen, Völlegefühl, Flatulenz
Gelegentlich:			Pankreatitis[2]
Leber- und Gallenerkrankungen:			
Sehr häufig:		Erhöhte Transaminasen (AST und/oder ALT)	
Häufig:	Erhöhte Serum-Aspartat-Aminotransferase (AST) und/oder erhöhte Serum-Alanin-Aminotransferase (ALT), Hyperbilirubinämie	Erhöhtes Bilirubin	Erhöhte Transamina-sen (AST und/oder ALT)
Selten:			Hepatosteatose[2], Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:			
Sehr häufig:			Hautausschlag
Häufig:	Vesikulobullöser Hautausschlag, pustulöser Hautaus-schlag, makulopapulä-rer Hautausschlag, Hautausschlag, Pruritus, Urtikaria, Verfärbung der Haut (verstärkte Pigmentie-	Hautausschlag	

	rung)[2]		
Gelegentlich:	Angioödem[3]		
Gelegentlich:	Schwere Hautreaktionen mit systemischen Symptomen[3,4]		
Selten:			Angioödem[3]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:			
Sehr häufig:	Erhöhte Kreatinkinase		
Gelegentlich:			Rhabdomyolyse[1], Muskelschwäche[1]
Selten:			Osteomalazie (manifestiert sich als Knochenschmerzen und selten als Mitursache von Frakturen)[1,3], Myopathie[1]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege:			
Gelegentlich:			Erhöhter Kreatininwert, Proteinurie
Selten:			(Akutes oder chronisches) Nierenversagen, akute tubuläre Nekrose, proximale renale Tubulopathie einschließlich Fanconi-Syndrom, Nephritis (einschließlich akuter interstitieller Nephritis)[3], nephrogener Diabetes insipidus
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:			
Sehr häufig:			Asthenie
Häufig:	Schmerzen, Asthenie	Müdigkeit	

1 Diese Nebenwirkung kann infolge einer proximalen renalen Tubulopathie auftreten. Liegt diese Erkrankung nicht vor, wird Tenofovirdisoproxilfumarat nicht als Ursache betrachtet.

2 Bei pädiatrischen Patienten, die Emtricitabin einnahmen, kam es häufig zu Anämie und sehr häufig zu einer Verfärbung der Haut (verstärkte Pigmentierung).

3 Diese Nebenwirkung wurde im Rahmen der Überwachung nach der Markteinführung gemeldet. Weder in randomisierten, kontrollierten klinischen Studien, in denen Eviplera, Emtricitabin oder Rilpivirin untersucht wurden, noch in randomisierten, kontrollierten klinischen Studien mit Tenofovirdisoproxilfumarat, noch in dem sogenannten *Expanded Access Programm* für Tenofovirdisoproxilfumarat wurde diese Nebenwirkung beobachtet. Die Häufigkeitskategorie ist eine Schätzung anhand von statistischen Berechnungen, die auf der Gesamtzahl der Patienten basieren, die in randomisierten, kontrollierten klinischen Studien mit Emtricitabin behandelt wurden (n = 1.563) oder in randomisierten, kontrollierten klinischen Studien und im Rahmen des *Expanded Access Programms* mit Tenofovirdisoproxilfumarat behandelt wurden (n = 7.319), oder der Gesamtzahl der Patienten, die in randomisierten, kontrollierten klinischen Studien mit Eviplera oder sämtlichen Wirkstoffen dieses Arzneimittels behandelt wurden (n = 1.261).

4 Siehe Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Laboranomalien

Lipide: Zu Woche 96 betrug im Rilpivirinarm in den gepoolten Phase 3-Studien C209 und C215 mit nicht vorbehandelten Patienten die mittlere Veränderung vom Ausgangswert für Gesamtcholesterin (nüchtern) 5 mg/dl, HDL-Cholesterin (nüchtern) 4 mg/dl, LDL-Cholesterin (nüchtern) 1 mg/dl und für Triglyceride (nüchtern) -7 mg/dl. Zu Woche 48 betrug in der Phase 3-Studie GS-US-264-0106 mit virologisch supprimierten Patienten, die von einem Behandlungsregime mit einem mit Ritonavir geboosterten Proteaseinhibitor auf Eviplera umgestellt wurden, die mittlere Veränderung vom Ausgangswert für Gesamtcholesterin (nüchtern) -24 mg/dl, HDL-Cholesterin (nüchtern) -2 mg/dl, LDL-Cholesterin (nüchtern) -16 mg/dl und für Triglyzeride (nüchtern) -64 mg/dl.

Kreatinin: Die gepoolten Daten aus den Phase 3-Studien C209 und C215 mit nicht vorbehandelten Patienten zeigten auch, dass es unter Rilpivirin über 96 Wochen zu einer Erhöhung des Serumkreatinins und zu einer Abnahme der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate, eGFR)

kam. Der größte Teil des Anstiegs des Serumkreatinins und der Abnahme der eGFR erfolgte innerhalb der ersten vier Behandlungswochen. Über 96 Behandlungswochen wurden mittlere Veränderungen von 0,1 mg/dl (Spanne: -0,3 mg/dl bis 0,6 mg/dl) für Kreatinin und -13,3 ml/min/1,73 m^2 (Spanne: -63,7 ml/min/1,73 m^2 bis 40,1 ml/min/1,73 m^2) für eGFR beobachtet. Bei Patienten, die mit einer leichten oder mittelgradigen Nierenfunktionsstörung in die Studien aufgenommen wurden, war der beobachtete Anstieg des Serumkreatinins ähnlich wie bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Diese Veränderungen werden als klinisch nicht relevant betrachtet, da sie keine Veränderung der tatsächlichen glomerulären Filtrationsrate widerspiegeln. In der Phase 3-Studie GS-US-264-0106 mit virologisch supprimierten Patienten, die von einem Behandlungsregime mit einem mit Ritonavir geboosterten Proteaseinhibitor auf Eviplera umgestellt worden sind, wurden nach 48 Wochen Veränderungen von Kreatinin und eGFR beobachtet, die mit jenen übereinstimmten, die in den Studien C209 und C215 beobachtet wurden.

Cortisol: Die gepoolten Phase 3-Studien C209 und C215 mit nicht vorbehandelten Patienten ergaben zu Woche 96 für die basalen Cortisolwerte eine gesamte mittlere Veränderung vom Ausgangswert von -19,1 (30,85; -7,37) nmol/l im Rilpivirinarm und von -0,6 (-13,29; 12,17) nmol/l im Efavirenzarm. Nach 96 Wochen war die mittlere Veränderung vom Ausgangswert für die ACTH-stimulierten Cortisolspiegel im Rilpivirinarm (+18,4 ± 8,36 nmol/l) geringer als im Efavirenzarm (+54,1 ± 7,24 nmol/l). Die Mittelwerte für den Rilpivirinarm lagen sowohl für basales als auch für ACTH-stimuliertes Cortisol zu Woche 96 im normalen Bereich. Diese Veränderungen der adrenalen sicherheitsrelevanten Parameter waren klinisch nicht relevant. Es gab keine klinischen Anzeichen oder Symptome, die auf eine adrenale oder gonadale Funktionsstörung bei Erwachsenen hindeuten.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Nierenfunktionsstörungen*:* Da Eviplera Nierenschäden hervorrufen kann, wird die Überwachung der Nierenfunktion empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 Zusammenfassung zum Sicherheitsprofil). In der Regel klang eine proximale renale Tubulopathie nach dem Absetzen von Tenofovirdisoproxilfumarat ab oder verbesserte sich. Allerdings verbesserte sich bei einigen Patienten trotz des Absetzens von Tenofovirdisoproxilfumarat die verringerte Kreatinin-Clearance nicht wieder vollständig. Bei Patienten mit einem Risiko für eine Nierenfunktionsstörung (beispielsweise Patienten mit schon bestehenden Risikofaktoren für eine Nierenfunktionsstörung, fortgeschrittener HIV-Erkrankung oder Patienten, die gleichzeitig nephrotoxische Arzneimittel erhalten) besteht ein erhöhtes Risiko, dass es bei ihnen trotz des Absetzens von Tenofovirdisoproxilfumarat zu einer unvollständigen Erholung der Nierenfunktion kommt (siehe Abschnitt 4.4).

Wechselwirkungen mit Didanosin: Die gleichzeitige Anwendung von Eviplera und Didanosin wird nicht empfohlen, da dies zu einem Anstieg der systemischen Exposition gegenüber Didanosin um 40 – 60% führt, wodurch das Risiko für Didanosin-bedingte Nebenwirkungen erhöht sein kann (siehe Abschnitt 4.5). Selten wurde über Pankreatitis und Laktatazidose, mitunter tödlich, berichtet.

Metabolische Parameter*:* Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglukosewerte auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Immun-Reaktivierungs-Syndrom: Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer ART eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z.B. Morbus Basedow) vor; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Osteonekrose: Fälle von Osteonekrose wurden insbesondere bei Patienten mit allgemein bekannten Risikofaktoren, fortgeschrittener HIV-Erkrankung oder Langzeitanwendung einer ART berichtet. Die Häufigkeit des Auftretens ist nicht bekannt (siehe Abschnitt 4.4).

Schwere Hautreaktionen: Schwere Hautreaktionen mit systemischen Symptomen wurden nach der Markteinführung von Eviplera berichtet, darunter Hautausschläge begleitet von Fieber, Blasenbildung, Konjunktivitis, Angioödem, erhöhte Leberfunktionswerte und/oder Eosinophilie (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die vorliegenden Sicherheitsdaten zu Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren sind unzureichend. Eviplera wird für diese Patientengruppe nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Sonstige besondere Patientengruppe(n)

Ältere Patienten: Die Anwendung von Eviplera bei Patienten über 65 Jahren wurde nicht untersucht. Da ältere Patienten häufiger eine eingeschränkte Nierenfunktion aufweisen, ist bei der Behandlung dieser Patientengruppe mit Eviplera Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen: Da Tenofovirdisoproxilfumarat nierentoxisch wirken kann, wird eine engmaschige Überwachung der Nierenfunktion bei allen mit Eviplera behandelten Patienten mit Nierenfunktionsstörungen empfohlen (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.2).

Patienten mit HIV/HBV- oder HCV-Koinfektion: Das Nebenwirkungsprofil von Emtricitabin, Rilpivirinhydrochlorid und Tenofovirdisoproxilfumarat bei HIV-infizierten Patienten mit HBV- oder HCV-Koinfektion ähnelte dem von Patienten ohne Koinfektion. Wie jedoch bei dieser Patienten-Population zu erwarten, kamen erhöhte AST- und ALT-Werte häufiger vor als bei Patienten, die allein mit HIV infiziert sind.

Hepatitis-Exazerbationen nach Beendigung der Behandlung: Bei HIV-infizierten Patienten mit HBV-Koinfektion traten nach Beendigung der Behandlung klinische und laborchemische Zeichen einer Hepatitis

auf (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung ist der Patient auf Anzeichen einer Toxizität (siehe Abschnitt 4.8) zu beobachten. Falls erforderlich, müssen entsprechende unterstützende Standardtherapiemaßnahmen eingeleitet werden, einschließlich Überwachung des klinischen Status des Patienten, Überwachung der Vitalfunktionen und EKG (QT-Intervall).

Es gibt kein spezifisches Gegenmittel bei Überdosierung mit Eviplera. Bis zu 30% der Emtricitabin-Dosis und ungefähr 10% der Tenofovir-Dosis können durch Hämodialyse eliminiert werden. Es ist nicht bekannt, ob Emtricitabin oder Tenofovir auch durch Peritonealdialyse eliminiert werden können. Da Rilpivirin in hohem Maß proteingebunden ist, ist eine umfassende Entfernung des Wirkstoffs durch Dialyse unwahrscheinlich.

Die Verabreichung von Aktivkohle kann unterstützend zur Entfernung von nicht resorbiertem Rilpivirinhydrochlorid verwendet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung; antivirale Mittel zur Behandlung von HIV-Infektionen, Kombinationen.

ATC-Code: J05AR08:

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

Bei Emtricitabin handelt es sich um ein Nukleosidanalogon von Cytidin. Tenofovirdisoproxilfumarat wird in vivo in Tenofovir umgewandelt, ein Nukleosidmonophosphat-(Nukleotid)-Analogon von Adenosinmonophosphat. Sowohl Emtricitabin als auch Tenofovir wirken spezifisch gegen das Humane Immundefizienzvirus (HIV-1 und HIV-2) sowie gegen das Hepatitis-B-Virus.

Rilpivirin ist ein Diarylpyrimidin aus der Klasse der HIV-1-NNRTI. Rilpivirin wirkt über die nicht-kompetitive Hemmung der reversen Transkriptase (RT) von HIV-1.

Emtricitabin und Tenofovir werden durch zelluläre Enzyme zu Emtricitabin-Triphosphat bzw. Tenofovir-Diphosphat phosphoryliert. In-vitro-Studien belegen, dass eine vollständige Phosphorylierung sowohl von Emtricitabin als auch von Tenofovir in Zellen erfolgen kann, wenn Emtricitabin und Tenofovir kombiniert werden. Emtricitabin-Triphosphat und Tenofovir-Diphosphat hemmen die RT von HIV-1 kompetitiv und bewirken auf diese Weise einen DNA-Kettenabbruch.

Sowohl Emtricitabin-Triphosphat als auch Tenofovir-Diphosphat hemmen die DNA-Polymerasen von Säugetieren nur geringfügig. Es liegen keine Hinweise auf eine mitochondriale Toxizität in vitro oder in vivo vor. Durch Rilpivirin werden die humanen zellulären DNA-Polymerasen α und β und die mitochondriale DNA-Polymerase γ nicht gehemmt.

Antivirale Aktivität in vitro

Bei der Dreifach-Kombination von Emtricitabin, Rilpivirin und Tenofovir wurde in Zellkulturen eine synergistische antivirale Wirkung nachgewiesen.

Die antivirale Wirkung von Emtricitabin gegen Laborstämme und klinische Isolate von HIV-1 wurde an lymphoblastoiden Zelllinien, an der MAGI-CCR5-Zelllinie und an mononukleären Zellen des peripheren Blutes beurteilt. Die EC_{50}-Werte (mittlere effektive Konzentration) für Emtricitabin lagen im Bereich von 0,0013 bis 0,64 µM.

In Zellkulturen zeigte Emtricitabin antivirale Aktivität gegen die HIV-1-Subtypen A, B, C, D, E, F und G (EC_{50}-Werte im Bereich von 0,007 bis 0,075 µM) und stammspezifische Aktivität gegen HIV-2 (EC50-Werte im Bereich von 0,007 bis 1,5 µM).

In Kombinationsstudien zu Emtricitabin mit NRTI (Abacavir, Didanosin, Lamivudin, Stavudin, Tenofovir und Zidovudin), NNRTI (Delavirdin, Efavirenz, Nevirapin und Rilpivirin) und PI (Amprenavir, Nelfinavir, Ritonavir und Saquinavir) wurden additive bis synergistische Effekte beobachtet.

Rilpivirin zeigte Aktivität gegen Laborstämme von Wildtyp-HIV-1 in einer akut infizierten T-Zelllinie mit einem medianen EC_{50}-Wert für HIV-1/IIIB von 0,73 nM (0,27 ng/ml). Obwohl Rilpivirin in vitro eine begrenzte Aktivität gegen HIV-2 mit EC_{50}-Werten zwischen 2.510 und 10.830 nM (920 bis 3.970 ng/ml) zeigte, wird die Behandlung von HIV-2-Infektionen mit Rilpivirinhydrochlorid angesichts des Fehlens klinischer Daten nicht empfohlen.

Rilpivirin zeigte auch antivirale Wirkung gegen ein breites Spektrum von primären Isolaten der HIV-1-Gruppe M (Subtyp A, B, C, D, F, G, H) mit EC_{50}-Werten im Bereich zwischen 0,07 und 1,01 nM (0,03 bis 0,37 ng/ml) und von primären Isolaten der Gruppe O mit EC_{50}-Werten im Bereich zwischen 2,88 und 8,45 nM (1,06 bis 3,10 ng/ml).

Die antivirale Wirkung von Tenofovir gegen Laborstämme und klinische Isolate von HIV-1 wurde an lymphoblastoiden Zelllinien, primären Monozyten/Makrophagen und Lymphozyten des peripheren Blutes beurteilt.

Die EC_{50}-Werte für Tenofovir lagen im Bereich von 0,04 bis 8,5 µM.
In Zellkulturen zeigte Tenofovir antivirale Aktivität gegen die HIV-1-Subtypen A, B, C, D, E, F, G und O (EC_{50}-Werte im Bereich von 0,5 bis 2,2 µM) und stammspezifische Aktivität gegen HIV-2 (EC_{50}-Werte im Bereich von 1,6 bis 5,5 µM).
In Kombinationsstudien zu Tenofovir mit NRTI (Abacavir, Didanosin, Emtricitabin, Lamivudin, Stavudin und Zidovudin), NNRTI (Delavirdin, Efavirenz, Nevirapin und Rilpivirin) und PI (Amprenavir, Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir und Saquinavir) wurden additive bis synergistische Effekte beobachtet.

Resistenz

Basierend auf allen verfügbaren in vitro-Daten und auf den an nicht vorbehandelten Patienten erhobenen Daten kann das Vorhandensein folgender Resistenz-assoziierter Mutationen der reversen Transkriptase von HIV-1 zu Beginn der Therapie die Wirkung von Eviplera beeinträchtigen: K65R, K70E, K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138Q, E138R, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, M184I, M184V, Y188L, H221Y, F227C, M230I und M230L. und die Kombination von L100I und K103N.
Eine Beeinträchtigung durch andere als die oben genannten NNRTI-assoziierten Mutationen (z.B. K103N oder L100I als einzelne Mutationen) kann nicht ausgeschlossen werden, da dies in vivo nicht an einer ausreichenden Anzahl von Patienten untersucht wurde.
Die Anwendung von Eviplera sollte wie bei anderen antiretroviralen Arzneimitteln von einem Resistenztest begleitet werden und/oder historische Resistenzdaten sollten berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.4).

In Zellkulturen

In vitro und bei einigen HIV-1-infizierten Patienten wurden Resistenzen gegen Emtricitabin oder Tenofovir beschrieben – bei Emtricitabin aufgrund der Entwicklung der M184V- oder M184I-Substitution in der RT oder bei Tenofovir aufgrund der Entwicklung der K65R-Substitution in der RT. Zusätzlich wurde eine K70E-Substitution in der reversen Transkriptase von HIV-1 durch Tenofovir selektiert, die in geringem Ausmaß die Empfindlichkeit gegenüber Abacavir, Emtricitabin, Tenofovir und Lamivudin vermindert. Es wurden keine weiteren Wege der Resistenzbildung gegenüber Emtricitabin oder Tenofovir nachgewiesen. Emtricitabin-resistente Viren mit der M184V/I-Mutation waren kreuzresistent gegenüber Lamivudin, blieben aber empfindlich gegenüber Didanosin, Stavudin, Tenofovir, Zalcitabin und Zidovudin. Die K65R-Mutation kann auch durch Abacavir oder Didanosin selektiert werden und vermindert die Empfindlichkeit gegenüber diesen Substanzen sowie gegenüber Lamivudin, Emtricitabin und Tenofovir. Die Anwendung von Tenofovirdisoproxilfumarat ist bei Patienten, deren HIV-1 eine K65R-Mutation zeigt, zu vermeiden. Die K65R-, M184V- und K65R+M184V-Mutationsvarianten von HIV-1 bleiben vollständig empfindlich gegenüber Rilpivirin.
Rilpivirin-resistente Stämme wurden in Zellkulturen aus HIV-1-Wildtypen unterschiedlichen Ursprungs und unterschiedlicher Subtypen sowie NNRTI-resistenten HIV-1-Viren selektiert. Die am häufigsten beobachteten Resistenz-assoziierten Mutationen, die sich entwickelten, waren L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C und M230I.

Bei nicht vorbehandelten HIV-1-infizierten Patienten

Für die Resistenzanalyse wurde eine weiter gefasste Definition von virologischem Versagen angewendet als bei der primären Analyse der Wirksamkeit. In der kumulativen gepoolten Resistenzanalyse zu Woche 96 für Patienten, die Rilpivirin in Kombination mit Emtricitabin/Tenofovirdisoproxilfumarat erhalten hatten, wurde in den ersten 48 Wochen dieser Studien ein erhöhtes Risiko für virologisches Versagen bei Patienten im Rilpivirinarm beobachtet (11,5% im Rilpivirinarm und 4,2% im Efavirenzarm) während in der Analyse von Woche 48 bis Woche 96 geringe, unter den Behandlungsarmen ähnliche virologische Versagensraten beobachtet wurden (15 Patienten oder 2,7% im Rilpivirinarm und 14 Patienten oder 2,6% im Efavirenzarm). Von diesen virologischen Versagen traten 5/15 (Rilpivirin) und 5/14 (Efavirenz) bei Patienten mit einer Baseline-Viruslast von ≤100.000 Kopien/ml auf.
In der gepoolten Resistenzanalyse zu Woche 96 für Patienten, die in den klinischen Phase 3-Studien C209 und C215 Emtricitabin/Tenofovirdisoproxilfumarat + Rilpivirinhydrochlorid erhalten hatten, wurde bei 78 Patienten virologisches Versagen festgestellt. Für 71 dieser Patienten lagen genotypische Resistenzdaten vor. Folgende mit der NNRTI-Resistenz assoziierte Mutationen entwickelten sich bei diesen Patienten im Rahmen dieser Analyse am häufigsten: V90I, K101E, E138K/Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y und F227C. Die häufigsten Mutationen waren zu den Analysen in Woche 48 und Woche 96 die gleichen. Das Vorhandensein der Mutationen V90I und V189I zu Studienbeginn beeinträchtigte jedoch das Ansprechen in den Studien nicht. Die E138K-Substitution trat am häufigsten während der Behandlung mit Rilpivirin auf, gewöhnlich in Kombination mit der M184I-Substitution. Im Rilpivirinarm entwickelten 52% der Patienten mit virologischem Versagen gleichzeitig mit NNRTI- und NRTI-Resistenz assoziierte Mutationen. Folgende mit einer NRTI-Resistenz assoziierte Mutationen entwickelten sich bei drei oder mehr Patienten: K65R, K70E, M184V/I und K219E während der Behandlungsphase.
Im Rilpivirinarm entwickelten sich bis Woche 96 bei weniger Patienten mit einer Baseline-Viruslast von ≤ 100.000 Kopien/ml resistenz-assoziierte Substitutionen und/oder eine phänotypische Resistenz gegen Rilpivirin (7/288), als bei Patienten mit einer Baseline-Viruslast von >100.000 Kopien/ml (30/262). Unter den Patienten, die eine Resistenz gegen Rilpivirin entwickelt haben, hatten 4/7 Patienten mit einer Baseline-Viruslast von ≤100.000 Kopien/ml und 28/30 Patienten mit einer Baseline-Viruslast von >100.000 Kopien/ml eine Kreuzresistenz gegen andere NNRTIs.

Bei virologisch supprimierten HIV-1-infizierten Patienten

Studie GS-US-264-0106: Von 469 mit Eviplera behandelten Patienten (317 Patienten mit Umstellung auf Eviplera zu Studienbeginn [Evipleraarm] und 152 Patienten mit Umstellung zu Woche 24 [Arm mit späterer Umstellung]) wurden die HI-Viren von insgesamt 7 Patienten auf Resistenzentwicklung untersucht, wobei für alle Virusisolate genotypische und phänotypische Daten vorlagen. Bis Woche 24 entwickelten die HI-Viren von zwei Patienten mit Umstellung auf Eviplera zu Studienbeginn (2 von 317 Patienten, 0,6%) und ein Patient, bei dem das Behandlungsregime auf der Basis eines mit Ritonavir geboosterten Proteaseinhibitors beibehalten wurde (Stayed-on-Baseline-[SBR-]Arm) (1 von 159 Patienten, 0,6%), eine genotypische und/oder phänotypische Resistenz gegenüber den Studienmedikationen. Nach Woche 24 entwickelte das HIV-1 von 2 weiteren Patienten im Evipleraarm bis Woche 48 eine Resistenz (insgesamt 4 von 469 Patienten, 0,9%). Bei den übrigen 3 mit Eviplera behandelten Patienten trat keine Resistenz des Virus auf.

Die am häufigsten aufgetretenen Resistenzmutationen bei den HI-Viren der mit Eviplera behandelten Patienten waren M184V/I und E138K in der reversen Transkriptase. Die Empfindlichkeit gegenüber Tenofovir blieb bei allen untersuchten Viren erhalten. Von den 24 mit Eviplera behandelten Patienten, die bereits zu Studienbeginn HIV-1 mit der NNRTI-assoziierten K103N-Substitution aufwiesen, behielten 17 von 18 Patienten im Evipleraarm und 5 von 6 Patienten im SBR-Arm die virologische Suppression nach Umstellung auf Eviplera über 48 bzw. 24 Behandlungswochen bei. Bei einem Patienten mit vorbestehender K103N-Substitution zu Studienbeginn kam es bis Woche 48 zu virologischem Versagen mit zusätzlich auftretender Resistenz.

Studie GS-US-264-0111: Bis Woche 48 ist es bei den 2 Patienten mit virologischem Versagen aus der Gruppe von Patienten, deren Therapie von Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil auf Eviplera umgestellt wurde, nicht zur Resistenzentwicklung gekommen (0 von 49 Patienten).

Kreuzresistenz

Zwischen Rilpivirin-resistenten HIV-1-Varianten und Emtricitabin oder Tenofovir bzw. zwischen Emtricitabin- oder Tenofovir-resistenten Varianten und Rilpivirin wurde keine signifikante Kreuzresistenz nachgewiesen.

In Zellkulturen

Emtricitabin: Emtricitabin-resistente Viren mit M184V/I-Substitution waren kreuzresistent gegen Lamivudin, blieben aber empfindlich gegenüber Didanosin, Stavudin, Tenofovir und Zidovudin.

Viren mit Substitutionen, die eine reduzierte Empfindlichkeit gegenüber Stavudin und Zidovudin (Thymidinanalog-assoziierte Mutationen [TAM]; M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, K219Q/E) oder Didanosin (L74V) aufwiesen, blieben empfindlich gegenüber Emtricitabin. HIV-1-Viren mit der K103N-Substitution oder anderen Substitutionen, die mit einer Resistenz gegen Rilpivirin und andere NNRTI assoziiert sind, waren empfindlich gegenüber Emtricitabin.

Rilpivirinhydrochlorid: In einem Spektrum von 67 rekombinanten HIV-1-Laborstämmen mit einer Resistenz-assoziierten Mutation an den mit NNRTI-Resistenz assoziierten RT-Positionen, darunter die am häufigsten gefundenen K103N und Y181C, zeigte Rilpivirin antivirale Aktivität gegen 64 (96%) dieser Stämme. K101P und Y181V/I waren als einzige Resistenz-assoziierte Mutationen mit einem Empfindlichkeitsverlust gegenüber Rilpivirin assoziiert. Die K103N-Substitution alleine resultierte nicht in einer verminderten Empfindlichkeit gegenüber Rilpivirin, jedoch resultierte die Kombination von K103N und L100I in einer 7-fach verminderten Empfindlichkeit gegenüber Rilpivirin. In einer weiteren Studie führte die Y188L-Substitution zu einer 9-fach verminderten Empfindlichkeit gegenüber Rilpivirin für klinische Isolate und zu einer 6-fach verminderten Empfindlichkeit für zielspezifische Mutationsvarianten.

Tenofovirdisoproxilfumarat: Die K65R- und auch die K70E-Mutation vermindern die Empfindlichkeit gegenüber Abacavir, Didanosin, Lamivudin, Emtricitabin und Tenofovir. Die Empfindlichkeit gegenüber Zidovudin bleibt erhalten.

Patienten mit HIV-1-Viren, die drei oder mehr TAM exprimierten, zu denen entweder die M41L- oder die L210W-Substitution in der Reversen Transkriptase zählten, wiesen ein reduziertes Ansprechen gegenüber Tenofovirdisoproxilfumarat auf.

Das virologische Ansprechen auf Tenofovirdisoproxilfumarat war bei Patienten, bei denen HIV-1-Viren die mit Abacavir-/Emtricitabin-/Lamivudin-Resistenz assoziierte M184V-Substitution exprimierten, nicht reduziert. HIV-1-Viren mit K103N-, Y181C- oder Rilpivirin-assoziierter Substitution mit NNRTI-Resistenz waren empfindlich gegenüber Tenofovir.

Nicht vorbehandelte Patienten

In Tabelle 3 sind die Ergebnisse bezüglich Resistenz, einschließlich Kreuzresistenz gegenüber anderen NNRTIs, für Patienten angegeben, die in den Phase 3-Studien (gepoolte Daten aus C209 und C215) Rilpivirinhydrochlorid in Kombination mit Emtricitabin/Tenofovirdisoproxilfumarat erhielten und virologisches Versagen entwickelten.

Tabelle 3: Ergebnisse der Studien C209 und C215 zu phänotypischer Resistenz und Kreuzresistenz (gepoolte Daten) für Patienten unter Rilpivirinhydrochlorid in Kombination mit Emtrictabin/Tenofovirdisoproxilfumarat zu Woche 96 (auf der Basis der Resistenzanalyse)

	Bei Patienten mit phänotypischen Daten (n = 66)	*Bei Patienten mit einer Baseline-Viruslast von ≤100.000 Kopien/ml (n = 22)*	*Bei Patienten mit einer Baseline-Viruslast von >100.000 Kopien/ml (n = 44)*

Resistenz gegen Rilpivirin[1] Kreuzresistenz[2] gegenüber Etravirin Efavirenz Nevirapin	31/66 28/31 27/31 13/31	4/22 3/4 3/4 1/4	27/44 25/27 24/27 12/27
Resistenz gegen Emtricitabin/Lamivudin (M184I/V)	40/66	9/22	31/44
Resistenz gegen Tenofovir (K65R)	2/66	0/22	2/44

[1] Phänotypische Resistenz gegen Rilpivirin (>3,7-fache Veränderung im Vergleich zur Kontrollgruppe).
[2] Phänotypische Resistenz (Antivirogramm).

Bei virologisch supprimierten HIV-1-infizierten Patienten

In der Studie GS-US-264-0106 wiesen bis Woche 48 4 der 469 Patienten, die von einem Behandlungsregime auf der Basis eines mit Ritonavir geboosterten Proteaseinhibitors auf Eviplera umgestellt wurden, HIV-1 mit einer verminderten Empfindlichkeit gegenüber mindestens einem der Wirkstoffe von Eviplera auf. Eine De-novo-Resistenz gegen Emtricitabin/Lamivudin wurde in 4 Fällen beobachtet, und in 2 Fällen auch gegen Rilpivirin, mit einer nachfolgenden Kreuzresistenz gegen Efavirenz (2/2), Nevirapin (2/2) und Etravirin (1/2).

Auswirkungen auf das Elektrokardiogramm

Der Effekt von Rilpivirinhydrochlorid in der empfohlenen Dosis von 25 mg einmal täglich auf das QTcF-Intervall wurde in einer randomisierten, placebo- und aktiv (Moxifloxacin 400 mg einmal täglich) kontrollierten Crossover-Studie an 60 erwachsenen Probanden mittels 13 Messungen in einem Zeitraum von 24 Stunden im Steady State beurteilt. Die Gabe von Rilpivirinhydrochlorid in der empfohlenen Dosis von 25 mg einmal täglich ist nicht mit einem klinisch relevanten Effekt auf die QTc-Zeit assoziiert.

Bei Verabreichung von supratherapeutischen Rilpivirinhydrochlorid-Dosen von 75 mg einmal täglich bzw. 300 mg einmal täglich an erwachsene Probanden betrugen die maximalen mittleren synchronisierten (95%ige obere Konfidenzgrenze) Unterschiede im QTcF-Intervall im Vergleich zu Placebo nach Korrektur des Ausgangswerts 10,7 (15,3) bzw. 23,3 (28,4) ms. Die Verabreichung von Rilpivirinhydrochlorid 75 mg einmal täglich bzw. 300 mg einmal täglich im Steady State resultierte in einer mittleren C_{max}, die etwa um das 2,6-fache bzw. 6,7-fache höher war als die mittlere C_{max} im Steady State, die unter der empfohlenen Rilpivirinhydrochlorid-Dosis von 25 mg einmal täglich beobachtet wurde.

Klinische Erfahrung

Nicht vorbehandelte HIV-1-infizierte Patienten

Die Wirksamkeit von Eviplera basiert auf den Analysen der 96-Wochen-Daten aus den zwei randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Studien C209 und C215. Es wurden antiretroviral nicht vorbehandelte HIV-1-infizierte Patienten (n = 1.368) mit Plasma-HIV-1-RNA-Werten ≥5.000 Kopien/ml eingeschlossen und auf Empfindlichkeit gegenüber N(t)RTI und Abwesenheit spezifischer mit der NNRTI-Resistenz assoziierten Mutationen gescreent. Das Design dieser Studien ist identisch mit Ausnahme der Basistherapie (BR). Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten zusätzlich zur Basistherapie entweder einmal täglich Rilpivirinhydrochlorid 25 mg (n = 686) oder einmal täglich Efavirenz 600 mg (n = 682). In Studie C209 (n = 690) war die Basistherapie Emtricitabin/Tenofovirdisoproxilfumarat. In Studie C215 (n = 678) bestand die Basistherapie aus zwei vom Prüfarzt ausgewählten N(t)RTI: Emtricitabin/Tenofovirdisoproxilfumarat (60%, n = 406) oder Lamivudin/Zidovudin (30%, n = 204) oder Abacavir plus Lamivudin (10%, n = 68).

In der gepoolten Analyse für C209 und C215 von Patienten, die eine Basistherapie mit Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxilfumarat erhielten, waren die demographischen Daten und Ausgangs-Charakteristika zwischen dem Rilpivirin- und dem Efavirenzarm ausgewogen. Tabelle 4 zeigt ausgewählte demographische Daten und Ausgangs-Charakteristika der Erkrankung. Für die in den Rilpivirin- bzw. Efavirenzarm randomisierten Patienten betrug der mediane Plasma-HIV-1-RNA-Wert 5,0 bzw. 5,0 $\log_{10}$ Kopien/ml und die medianen CD4-Zellzahlen lagen bei 247 x 10^6 Zellen/l bzw. 261 x 10^6 Zellen/l.

Tabelle 4: Demographische Angaben und Baseline-Werte von antiretroviral nicht vorbehandelten HIV-1-infizierten erwachsenen Patienten der Studien C209 und C215 (gepoolte Daten für Patienten unter Rilpivirinhydrochlorid oder Efavirenz in Kombination mit Emtricitabin/Tenofovirdisoproxilfumarat) zu Woche 96

	Rilpivirin + Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxilfumarat n = 550	***Efavirenz + Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxilfumarat n = 546***
Demographische Charakteristika		
Medianes Alter, (Spanne), in Jahren	36,0 (18-78)	36,0 (19-69)
Geschlecht		
Männlich	78 %	79 %
Weiblich	22 %	21 %

Ethnische Zugehörigkeit		
Weiß	64 %	61 %
Farbig/afro-amerikanisch	25 %	23 %
Asiatisch	10 %	13 %
Andere	1 %	1 %
Erhebung gemäß lokalen Vorschriften nicht gestattet	1 %	1 %
Baseline-Werte der Erkrankung		
Medianer Ausgangswert der Plasma-HIV-1-RNA (Spanne), log_{10} Kopien/ml	5,0 (2-7)	5,0 (3-7)
Medianer Ausgangswert der CD4+-Zellzahl (Spanne), x 10^6 Zellen/l	247 (1-888)	261 (1-857)
Prozentsatz der Patienten mit Hepatitis-B-/-C-Virus-Koinfektion	7,7%	8,1%

Tabelle 5 zeigt eine Subgruppenanalyse des virologischen Ansprechens (<50 HIV-1-RNA-Kopien/ml) und des virologischen Versagens, getrennt nach Ausgangs-Viruslast (gepoolte Daten der beiden klinischen Phase 3-Studien C209 und C215 für Patienten unter Basistherapie mit Emtricitabin/Tenofovirdisoproxilfumarat) sowohl zu Woche 48 als auch zu Woche 96. Die Ansprechrate (bestätigte nicht nachweisbare Viruslast <50 HIV-1-RNA-Kopien/ml) zu Woche 96 war zwischen dem Rilpivirinarm und dem Efavirenzarm vergleichbar. Die Inzidenz eines virologischen Versagens war zu Woche 96 im Rilpivirinarm höher als im Efavirenzarm; die meisten Fälle von virologischem Versagen traten allerdings innerhalb der ersten 48 Behandlungswochen auf. Im Efavirenzarm waren zu Woche 96 Behandlungsabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen häufiger als im Rilpivirinarm.

Tabelle 5: Virologische Ergebnisse der randomisierten Behandlung in den Studien C209 und C215 (gepoolte Daten für Patienten unter Rilpivirinhydrochlorid oder Efavirenz in Kombination mit Emtricitabin/Tenofovirdisoproxilfumarat) zu Woche 48 (primär) und Woche 96

	Rilpivirin + Emtricitabin/ Tenofovirdiso-proxilfumarat n = 550	***Efavirenz + Emtricitabin/ Tenofovirdiso-proxilfumarat n = 546***	***Rilpivirin + Emtricitabin/ Tenofovirdiso-proxilfumarat n = 550***	***Efavirenz + Emtricitabin/ Tenofovirdiso-proxilfumarat n = 546***
	Woche 48		***Woche 96***	
Gesamtan-sprechrate (HIV-1-RNA <50 Kopien/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)
Nach Baseline-Viruslast (Kopien/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)
Nach Baseline-CD4-Zellzahl (x 10^6 Zellen/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)
Kein Ansprechen				
Virologisches Versagen (alle Patienten)	9,5% (52/550)	4,2% (23/546)	11,5% (63/550)[c]	5,1% (28/546)[d]
Nach Baseline-Viruslast (Kopien/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)
Tod	0	0,2% (1/546)	0	0,7% (4/546)
Aufgrund von Neben-wirkungen (NW) abge-	2,2% (12/550)	7,1% (39/546)	3,6% (20/550)	8,1% (44/546)

setzt				
Aus anderen Gründen als NW abgesetzte	4,9% (27/550)	6,0% (33/546)	8% (44/550)	8,8% (48/546)

n = Gesamtzahl der Patienten pro Behandlungsgruppe.

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

[b] Der Unterschied in der Ansprechrate beträgt 1% (95%-Konfidenzintervall -3% bis 6%) mit normaler Approximationsmethode.

[c] Es traten 17 neue virologische Versagen zwischen der primären Analyse zu Woche 48 und Woche 96 auf (6 Patienten mit einer Baseline-Viruslast von ≤100.000 Kopien/ml und 11 Patienten mit einer Baseline-Viruslast von >100.000 Kopien/ml). Zudem gab es in der primären Analyse zu Woche 48 Reklassifizierungen, wobei die Reklassifizierung von „virologischem Versagen" zu „aus anderen Gründen als NW abgesetzt" am häufigsten vertreten ist.

[d] Es traten 10 neue Fälle von virologischem Versagen zwischen der primären Analyse zu Woche 48 und Woche 96 auf (3 Patienten mit einer Baseline-Viruslast von ≤100.000 Kopien/ml und 7 Patienten mit einer Baseline-Viruslast von >100.000 Kopien/ml). Zudem gab es in der primären Analyse zu Woche 48 Reklassifizierungen, wobei die Reklassifizierung von „virologischem Versagen" zu „ aus anderen Gründen als NW abgesetzt" am häufigsten vertreten ist.

[e] z.B. Lost to Follow-Up, Non-Compliance, Einwilligung zurückgezogen.

Emtricitabin/Tenofovirdisoproxilfumarat + Rilpivirinhydrochlorid hat sich gegenüber Emtricitabin/Tenofovirdisoproxilfumarat + Efavirenz hinsichtlich des Erreichens von HIV-1-RNA-Werten <50 Kopien/ml als nicht unterlegen erwiesen.

Zu Woche 96 betrug der mittlere Anstieg der CD4-Zellzahl gegenüber dem Ausgangswert bei Patienten unter der Basistherapie mit Emtricitabin/Tenofovirdisoproxilfumarat +226 x 10^6 Zellen/l im Rilpivirinarm und +222 x 10^6 Zellen/l im Efavirenzarm.

Zu Woche 96 traten verglichen mit Woche 48 keine neuen Kreuzresistenzmuster auf. In Tabelle 6 sind die Resistenz-Ergebnisse für Patienten mit gemäß Protokoll definiertem virologischem Versagen und phänotypischer Resistenz zu Woche 96 angegeben.

Tabelle 6: Ergebnisse der Studien C209 und C215 zu phänotypischer Resistenz (gepoolte Daten der Patienten unter Rilpivirinhydrochlorid oder Efavirenz in Kombination mit Emtricitabin/Tenofovirdisoproxilfumarat) zu Woche 96 (auf der Basis der Resistenzanalyse)

	Rilpivirin + Emtricitabin/ Tenofovir-disoproxilfumarat n = 550	***Efavirenz + Emtricitabin/ Tenofovir-disoproxilfumarat n = 546***
Resistenz gegen Emtricitabin/ Lamivudin	7,3% (40/550)	0,9% (5/546)
Resistenz gegen Rilpivirin	5,6% (31/550)	0
Resistenz gegen Efavirenz	5,1% (28/550)	2,2% (12/546)

Bei Patienten, bei denen die Eviplera-Behandlung versagt hatte und die eine Resistenz gegen Eviplera entwickelten, wurde gewöhnlich eine Kreuzresistenz gegenüber anderen zugelassenen NNRTIs (Etravirin, Efavirenz, Nevirapin) beobachtet.

Virologisch supprimierte HIV-1-infizierte Patienten

***Studie GS-US-264-0106*:** Die Wirksamkeit und Sicherheit einer Umstellung von einem mit Ritonavir geboosterten Proteaseinhibitor in Kombination mit zwei NRTIs auf das Eviplera-STR wurden in einer randomisierten, offenen Studie mit virologisch supprimierten HIV-1-infizierten Erwachsenen beurteilt. Die Patienten mussten entweder ihr erstes oder ihr zweites antiretrovirales Behandlungsregime ohne anamnestisch bekanntes virologisches Versagen erhalten haben, durften weder aktuell noch in der Vergangenheit eine Resistenz gegen eine der drei Komponenten von Eviplera gezeigt haben und mussten seit mindestens 6 Monaten vor dem Screening eine stabil supprimierte Viruslast aufweisen (HIV-1-RNA <50 Kopien/ml). Die Patienten wurden per Randomisierung im Verhältnis 2:1 entweder einer Umstellung auf Eviplera zu Studienbeginn (Evipleraarm, n = 317) oder einer Weiterbehandlung mit ihrem antiretroviralen Ausgangsregime über 24 Wochen zugeteilt (SBR-Arm, n = 159), bevor eine Umstellung auf eine Behandlung mit Eviplera für zusätzliche 24 Wochen erfolgte (Arm mit späterer Umstellung, n = 152). Die Patienten waren im Mittel 42 Jahre alt (Spanne 19-73), 88% waren Männer, 77% waren Weiße, 17% waren Farbige und 17% waren hispanischer/ lateinamerikanischer Herkunft. Die mittlere Baseline-CD4-Zellzahl betrug 584 x 10^6 Zellen/l (Spanne 42-1,484). Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Anwendung von Tenofovirdisoproxilfumarat und/oder Lopinavir/Ritonavir im Rahmen des Ausgangsregimes.

Die Behandlungsergebnisse bis Woche 24 sind in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: Ergebnisse der randomisierten Behandlung in Studie GS-US-264-0106 zu Woche 24[a]

	Evipleraarm (n = 317)	***SBR (Stayed on Baseline Regimen)-Arm (n = 159)***
Virologischer Erfolg nach 24[b] Behandlungswochen HIV-1-RNA <50 Kopien/ml	94% (297/317)	90% (143/159)

Virologisches Versagen[c]	1% (3/317)	5% (8/159)
Keine virologischen Daten im Woche-24-Fenster		
Studienmedikation wegen unerwünschter Ereignisse oder Tod abgesetzt[d]	2% (6/317)	0%
Studienmedikation aus anderen Gründen abgesetzt und letzter verfügbarer HIV-1-RNA-Wert <50 Kopien/ml[e]	3% (11/317)	3% (5/159)
Keine Daten aus dem Zeitfenster, aber weiter unter Studienmedikation	0 %	2% (3/159)
Mediane Zunahme der CD4-Zahl gegenüber dem Ausgangswert (x 10^6 Zellen/l)	+10	+22

[a] Das Woche-24-Zeitfenster reicht von Tag 127 bis Tag 210 (einschließlich).
[b] „Snapshot-Analyse“
[c] Umfasst Patienten, die im Woche-24-Zeitfenster einen HIV-1-RNA-Wert ≥ 50 Kopien/ml hatten oder wegen ausbleibender oder nachlassender Wirksamkeit vorzeitig ausschieden oder aus anderen Gründen als unerwünschten Ereignissen oder Tod ausschieden und zu diesem Zeitpunkt eine Viruslast von ≥ 50 Kopien/ml hatten.
[d] Umfasst Patienten, die wegen unerwünschter Ereignisse oder Tod irgendwann zwischen Tag 1 und dem Ende des Woche-24-Zeitfensters ausschieden, wenn dies dazu führte, dass für das jeweilige Zeitfenster keine virologischen Daten zur Behandlung vorliegen.
[e] Umfasst Patienten, die aus anderen Gründen als unerwünschten Ereignissen, Tod oder ausbleibender/nachlassender Wirksamkeit ausschieden, z.B. Einwilligung zurückgezogen, für Nachbeobachtung nicht verfügbar waren, usw.

Die Umstellung auf Eviplera hat sich hinsichtlich der Aufrechterhaltung des HIV-1-RNA-Wertes <50 Kopien/ml im Vergleich zu Patienten, die die Behandlung mit einem mit Ritonavir geboosterten Proteaseinhibitor in Kombination mit zwei NRTIs fortgeführt haben, als nicht unterlegen erwiesen (Behandlungsunterschied [95%-Konfidenzintervall]: + 3,8% [-1,6% bis 9,1%]).

In der Gruppe der Patienten des SBR-Arms, die ihr Ausgangsregime 24 Wochen lang beibehalten haben und dann auf Eviplera umgestellt wurden, wiesen 92% (140/152) der Patienten nach 24-wöchiger Behandlung mit Eviplera einen HIV-1-RNA-Wert <50 Kopien/ml auf; dies entspricht den Woche-24-Ergebnissen bei Patienten, die zu Studienbeginn auf Eviplera umgestellt wurden.

Zu Woche 48 zeigten 89% (283/317) der zu Studienbeginn auf Eviplera umgestellten Patienten (Evipleraarm) einen HIV-1-RNA-Wert <50 Kopien/ml, bei 3% (8/317) wurde virologisches Versagen festgestellt (HIV-1-RNA ≥50 Kopien/ml) und bei 8% (26/317) der Patienten lagen für das Woche-48-Zeitfenster keine Daten vor. Von den 26 Patienten ohne Daten für das Woche-48-Zeitfenster schieden 7 Patienten wegen unerwünschter Ereignisse oder Tod und 16 Patienten aus anderen Gründen vorzeitig aus, und für 3 Patienten lagen keine Daten vor, diese Patienten wurden aber weiter mit der Studienmedikation behandelt. Der Medianwert der Veränderung der CD4-Zellzahl zu Woche 48 betrug in der On-Treatment-Analyse +17 x 10^6 Zellen/l.

Sieben von 317 Patienten (2%) im Evipleraarm und 6 von 152 Patienten (4%) im Arm mit späterer Umstellung setzten die Studienmedikation wegen eines unerwünschten Ereignisses, das während der Behandlung auftrat (treatment-emergent AE, TEAE), endgültig ab. Im SBR-Arm schied dagegen kein Patient wegen eines TEAE vorzeitig aus.

Studie GS-US-264-0111: Die Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik einer Umstellung von einem Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil-STR auf das Eviplera-STR wurden im Rahmen einer offenen Studie mit virologisch supprimierten HIV-1-infizierten Erwachsenen beurteilt. Die Patienten durften zuvor nur Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil als erstes antiretrovirales Behandlungsregime über mindestens drei Monate erhalten haben und mussten wegen Efavirenz-Unverträglichkeit eine Umstellung des Regimes verlangt haben. Die Patienten mussten über mindestens 8 Wochen vor Studieneintritt eine stabile virale Suppression aufweisen, durften weder aktuell noch in der Vergangenheit eine Resistenz gegen eine der drei Komponenten von Eviplera gezeigt haben und mussten beim Screening einen HIV-1-RNA-Wert <50 Kopien/ml haben. Die Umstellung von Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil auf Eviplera erfolgte ohne Auswaschphase. Bei den 49 Patienten, die mindestens eine Dosis Eviplera erhielten, zeigte sich zu Woche 12 und Woche 24 in 100% der Fälle eine anhaltende Suppression (HIV-1-RNA <50 Kopien/ml). Zu Woche 48 hielt die Suppression bei 94% (46/49) der Patienten weiterhin an, während bei 4% (2/49) der Patienten virologisches Versagen beobachtet wurde (HIV-1-RNA ≥50 Kopien/ml). Für einen Patienten (2%) lagen im Woche-48-Zeitfenster keine Daten vor; die Studienmedikation wurde wegen eines Prüfplanverstoßes (d.h. aus anderen Gründen als unerwünschte Ereignisse oder Tod) abgesetzt, und der letzte verfügbare HIV-1-RNA-Wert lag bei <50 Kopien/ml.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Eviplera eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei der Behandlung von HIV-1 gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Bioäquivalenz einer Eviplera Filmtablette mit einer Emtricitabin-200-mg-Hartkapsel in Kombination mit einer Rilpivirin (als Hydrochlorid)-25-mg-Filmtablette und einer Tenofovirdisoproxil (als Fumarat)-245-mg-Filmtablette wurde nach Einzelgabe bei nicht nüchternen Probanden untersucht. Nach oraler Anwendung von Eviplera zum Essen wird Emtricitabin schnell und weitgehend resorbiert, wobei die maximalen Plasmakonzentrationen innerhalb von 2,5 Stunden nach Verabreichung eintraten. Maximale Plasmakonzentrationen von Tenofovir werden innerhalb von 2 Stunden erreicht, maximale Plasmakonzentrationen von Rilpivirin im Allgemeinen innerhalb von 4 bis 5 Stunden. Nach oraler Verabreichung an HIV-infizierte Patienten wird Tenofovirdisoproxilfumarat schnell resorbiert und in Tenofovir umgewandelt. Die absolute Bioverfügbarkeit von Emtricitabin aus den 200-mg-Hartkapseln wurde auf 93% geschätzt. Die orale Bioverfügbarkeit von Tenofovir aus Tenofovirdisoproxilfumarat-Tabletten betrug bei nüchternen Patienten etwa 25%. Die absolute Bioverfügbarkeit von Rilpivirin ist nicht bekannt. Die Einnahme von Eviplera entweder mit einer leichten Mahlzeit (390 kcal) oder einer normalen Mahlzeit (540 kcal) ergab bei gesunden erwachsenen Probanden erhöhte Expositionen gegenüber Rilpivirin und Tenofovir im Vergleich zum Nüchternzustand. Die C_{max} von Rilpivirin stieg um 34% (leichte Mahlzeit) bzw. 26% (normale Mahlzeit) und die AUC um 9% bzw. 16%. Die C_{max} von Tenofovir stieg um 12% (leichte Mahlzeit) bzw. 32% (normale Mahlzeit) und die AUC um 28% bzw. 38%. Die Expositionen gegenüber Emtricitabin wurden durch die Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst. Um eine optimale Resorption zu gewährleisten, muss Eviplera zum Essen eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Verteilung

Nach der intravenösen Anwendung lag das Verteilungsvolumen der Einzelkomponenten Emtricitabin und Tenofovir bei ungefähr 1.400 ml/kg bzw. 800 ml/kg. Nach oraler Gabe der Einzelkomponenten Emtricitabin und Tenofovirdisoproxilfumarat werden Emtricitabin und Tenofovir breit im gesamten Körper verteilt. In vitro lag die Bindung von Emtricitabin an humane Plasmaproteine konzentrationsunabhängig in einem Bereich von 0,02-200 µg/ml bei <4%. In vitro betrug die Bindung von Rilpivirin an humane Plasmaproteine (vorwiegend Albumin) etwa 99,7%. In vitro betrug die Bindung von Tenofovir in einem Konzentrationsbereich zwischen 0,01 und 25 µg/ml weniger als 0,7% bei Plasmaproteinen bzw. 7,2% bei Serumproteinen.

Biotransformation

Emtricitabin wird nur in geringem Umfang metabolisiert. Die Biotransformation von Emtricitabin umfasst die Oxidation des Thiol-Anteils zu 3'-Sulfoxid-Diastereomeren (ca. 9% der Dosis) sowie die Konjugation mit Glucuronsäure zum 2'-O-Glucuronid (ca. 4% der Dosis). In-vitro-Versuche deuten darauf hin, dass Rilpivirinhydrochlorid vorwiegend einem oxidativen Metabolismus unterworfen ist, der durch das Cytochrom-P450(CYP)3A-System vermittelt wird. In-vitro-Untersuchungen haben gezeigt, dass weder Tenofovirdisoproxilfumarat noch Tenofovir ein Substrat für CYP450-Enzyme ist. Weder Emtricitabin noch Tenofovir hemmten in vitro die Metabolisierung von Arzneimitteln, die von einem der wichtigen humanen CYP450-Isoenzyme, die an der Biotransformation von Arzneimitteln beteiligt sind, vermittelt wird. Emtricitabin hemmte auch nicht das für die Glucuronidierung verantwortliche Enzym Uridin-5'-Diphosphoglucuronyl-Transferase.

Elimination

Emtricitabin wird primär über die Nieren eliminiert, wobei die Dosis vollständig mit dem Urin (ca. 86%) und der Fäzes (ca. 14%) ausgeschieden wird. Dabei lagen 13% der Emtricitabin-Dosis im Urin in Form von drei Metaboliten vor. Die systemische Clearance von Emtricitabin betrug im Durchschnitt 307 ml/min. Nach oraler Anwendung liegt die Eliminations-Halbwertzeit bei ca. 10 Stunden.

Die terminale Eliminations-Halbwertszeit von Rilpivirin beträgt ca. 45 Stunden. Nach einer oralen Einzelgabe von 14C-Rilpivirin wurden durchschnittlich 85% bzw. 6,1% der Radioaktivität in den Fäzes bzw. im Urin gefunden. In den Fäzes machte unverändertes Rilpivirin durchschnittlich 25% der verabreichten Dosis aus. Im Urin wurden nur Spuren von unverändertem Rilpivirin (<1% der Dosis) gefunden.

Tenofovir wird primär über die Nieren eliminiert, sowohl durch Filtration als auch durch das aktive tubuläre Transportsystem (humaner organischer Anionentransporter 1 [hOAT1]), wobei nach intravenöser Anwendung etwa 70 – 80% der Dosis als unveränderte Substanz über den Urin ausgeschieden werden. Die scheinbare Clearance von Tenofovir betrug im Durchschnitt 307 ml/min. Die renale Clearance betrug ungefähr 210 ml/min; damit war diese Rate höher als die glomeruläre Filtrationsrate. Dies deutet darauf hin, dass die aktive tubuläre Sekretion bei der Ausscheidung von Tenofovir eine wichtige Rolle spielt. Nach oraler Anwendung liegt die Eliminations-Halbwertzeit von Tenofovir bei etwa 12 – 18 Stunden.

Ältere Patienten

Eine populationspharmakokinetische Analyse HIV-infizierter Patienten ergab, dass die Pharmakokinetik von Rilpivirin keine Unterschiede innerhalb des untersuchten Altersbereichs (18 bis 78 Jahre) aufwies, wobei lediglich 2 Patienten 65 Jahre oder älter waren.

Geschlecht

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Emtricitabin und Tenofovir sind bei männlichen und weiblichen Patienten vergleichbar. Es wurden keine klinisch relevanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Rilpivirin zwischen Männern und Frauen beobachtet.

Ethnische Zugehörigkeit

Es wurden keine klinisch bedeutsamen pharmakokinetischen Unterschiede aufgrund der ethnischen Zugehörigkeit festgestellt.

Kinder und Jugendliche

Im Allgemeinen ähnelt die Pharmakokinetik von Emtricitabin bei Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen (im Alter von 4 Monaten bis zu 18 Jahren) der von Erwachsenen. Die Pharmakokinetik von Rilpivirin und Tenofovirdisoproxilfumarat bei Kindern und Jugendlichen wird derzeit untersucht. Aufgrund nicht ausreichender Daten können keine Dosierungsempfehlungen für Kinder und Jugendliche gegeben werden (siehe Abschnitt 4.2).

Nierenfunktionsstörung

Begrenzte Daten aus klinischen Studien sprechen für eine einmal tägliche Dosierung von Eviplera bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 50 – 80 ml/min). Für die Eviplera-Wirkstoffe Emtricitabin und Tenofovirdisoproxilfumarat wurden jedoch keine Daten zum Langzeit-Sicherheitsprofil bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung erhoben. Eviplera sollte deshalb bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung nur dann eingesetzt werden, wenn angenommen wird, dass der potentielle Nutzen der Behandlung gegenüber dem potentiellen Risiko überwiegt (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Die Anwendung von Eviplera wird nicht empfohlen bei Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance <50 ml/min). Bei diesen Patienten ist eine Anpassung der Dosierungsintervalle von Emtricitabin und Tenofovirdisoproxilfumarat erforderlich, die mit der Kombinationstablette nicht möglich ist (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Die pharmakokinetischen Parameter wurden hauptsächlich nach der Gabe von Einzeldosen Emtricitabin 200 mg bzw. Tenofovirdisoproxil 245 mg bei nicht HIV-infizierten Patienten mit unterschiedlich schweren Nierenfunktionsstörungen bestimmt. Der Schweregrad der Nierenfunktionsstörung wurde anhand der Kreatinin-Clearance (ClCr) zu Beginn bestimmt (normale Nierenfunktion bei ClCr >80 ml/min, leichte Nierenfunktionsstörung bei ClCr = 50 – 79 ml/min, mittelgradige Nierenfunktionsstörung bei ClCr = 30 – 49 ml/min und schwere Nierenfunktionsstörung bei ClCr = 10 – 29 ml/min).

Die mittlere Exposition (% Variationskoeffizient) gegenüber Emtricitabin stieg von 12 µg•h/ml (25%) bei Patienten mit normaler Nierenfunktion auf 20 µg•h/ml (6%) bei Patienten mit einer leichten, auf 25 µg•h/ml (23%) bei Patienten mit einer mittelgradigen Nierenfunktionsstörung und auf 34 µg•h/ml (6%) bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung.

Die mittlere Exposition (% Variationskoeffizient) gegenüber Tenofovir stieg von 2.185 ng•h/ml (12%) bei Patienten mit normaler Nierenfunktion auf 3.064 ng•h/ml (30%) bei Patienten mit einer leichten Nierenfunktionsstörung, auf 6.009 ng•h/ml (42%) bei Patienten mit einer mittelgradigen Nierenfunktionsstörung und auf 15.985 ng•h/ml (45%) bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung.

Bei hämodialysepflichtigen Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz (ESRD, end stage renal disease) kam es zwischen zwei Dialysebehandlungen zu einem ausgeprägten Anstieg der Exposition gegenüber Emtricitabin über 72 Stunden auf 53µg•h/ml (19%) und gegenüber Tenofovir über 48 Stunden auf 42.587 ng•h/ml (29%).

Zur Untersuchung der Unbedenklichkeit, antiviralen Wirksamkeit und Pharmakokinetik von Tenofovirdisoproxilfumarat in Kombination mit Emtricitabin bei HIV-infizierten Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung wurde eine kleine klinische Studie durchgeführt. Eine Untergruppe von Patienten mit einem Kreatinin-Clearance-Ausgangswert zwischen 50 und 60 ml/min, die eine einmal tägliche Dosierung erhielten, zeigte einen 2 bis 4-fachen Anstieg der Exposition gegenüber Tenofovir und eine Verschlechterung der Nierenfunktion.

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Rilpivirin wurden nicht bei Patienten mit Niereninsuffizienz untersucht. Die renale Elimination von Rilpivirin ist vernachlässigbar. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder ESRD könnten die Plasmakonzentrationen aufgrund einer Veränderung der Resorption, Verteilung und/oder des Metabolismus des Wirkstoffes als Folge der Nierenfunktionsstörungen erhöht sein. Da Rilpivirin in hohem Maß an Plasmaproteine gebunden ist, ist es unwahrscheinlich, dass es durch Hämodialyse oder Peritonealdialyse umfassend entfernt werden kann (siehe Abschnitt 4.9).

Leberfunktionsstörung

Eine Dosisanpassung von Eviplera wird nicht vorgeschlagen. Vorsicht ist jedoch bei Patienten mit einer mittelgradigen Leberfunktionsstörung geboten. Bei Patienten mit einer schweren Leberfunktionsstörung (CPT-Klasse C) wurde Eviplera nicht untersucht, weshalb die Einnahme von Eviplera bei diesen Patienten nicht empfohlen wird (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Die Pharmakokinetik von Emtricitabin wurde bei Patienten mit unterschiedlich schwerer Leberinsuffizienz nicht untersucht.

Rilpivirinhydrochlorid wird vorwiegend über die Leber metabolisiert und eliminiert. In einer Studie, in der 8 Patienten mit einer leichten Leberfunktionsstörung (CPT-Klasse A) und 8 Patienten mit einer mittelgradigen Leberfunktionsstörung (CPT-Klasse B) mit jeweils 8 gematchten Kontrollen verglichen wurden, war nach Mehrfachverabreichung die Exposition gegenüber Rilpivirin bei Patienten mit einer leichten Leberfunktionsstörung um 47% und bei Patienten mit einer mittelgradigen Leberfunktionsstörung um 5% erhöht. Rilpivirin wurde nicht bei Patienten mit einer schweren Leberfunktionsstörung (CPT-Klasse C) untersucht (siehe Abschnitt 4.2). Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass die Exposition gegenüber pharmakologisch

aktivem, ungebundenem Rilpivirin bei einer mittelgradigen Funktionsstörung signifikant erhöht ist.
Tenofovirdisoproxil wurde als Einzeldosis von 245 mg bei nicht-HIV-infizierten Patienten mit unterschiedlich stark ausgeprägten Leberfunktionsstörungen (Definition gemäß CPT-Klassifikation) angewendet. Die Pharmakokinetik von Tenofovir war bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung nicht wesentlich verändert. Daher ist bei diesen Patienten keine Dosisanpassung erforderlich. Für Tenofovir betrug der durchschnittliche C_{max}-Wert (% Variationskoeffizient) bei gesunden Probanden 223 (34,8%) ng/ml, die $AUC_{0-\infty}$ betrug 2.050 (50,8%) ng•h/ml. Bei Patienten mit einer mittelgradigen Leberfunktionsstörung lag C_{max} bei 289 (46,0%) ng/ml und die AUC bei 2.310 (43,5%) ng•h/ml. Bei Patienten mit einer schweren Leberfunktionsstörung lag C_{max} bei 305 (24,8%) ng/ml, die AUC lag bei 2.740 (44,0%) ng•h/ml.

Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Koinfektion

Im Allgemeinen entsprach die Pharmakokinetik von Emtricitabin bei HBV-infizierten Patienten der bei gesunden Probanden und bei HIV-infizierten Patienten.
Eine populationspharmakokinetische Analyse deutete darauf hin, dass eine Hepatitis-B-und/oder -C-Koinfektion keinen klinisch relevanten Effekt auf die Exposition gegenüber Rilpivirin hat.

Umstellung von einem Efavirenz-enthaltenden Behandlungsregime

Die Wirksamkeitsdaten aus der Studie GS-US-264-0111 (siehe Abschnitt 5.1) deuten darauf hin, dass der kurze Zeitraum einer erniedrigten Rilpivirin-Exposition die antivirale Wirksamkeit von Eviplera nicht beeinträchtigt. Aufgrund der Abnahme der Plasmaspiegel von Efavirenz, nahm die induzierende Wirkung ab und die Rilpivirinkonzentrationen begannen sich zu normalisieren. Während des Zeitraums sinkender Plasmaspiegel von Efavirenz und steigender Plasmaspiegel von Rilpivirin nach der Umstellung wies keiner der Patienten Plasmaspiegel von Efavirenz oder Rilpivirin unterhalb der entsprechenden IC_{90}-Werte zum gleichen Zeitpunkt auf. Nach der Umstellung von einem Efavirenz-enthaltenden Behandlungsregime ist keine Dosisanpassung erforderlich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten zu Emtricitabin keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.
Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Arzneimitteldisposition, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten zu Rilpivirinhydrochlorid keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Bei Nagern wurde Lebertoxizität mit Leberenzyminduktion beobachtet. Bei Hunden wurden cholestaseähnliche Effekte beobachtet.
Kanzerogenitätsstudien mit Rilpivirin an Mäusen und Ratten zeigten ein für diese Spezies spezifisches kanzerogenes Potential. Dies wurde als nicht relevant für den Menschen eingestuft.
Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten zu Tenofovirdisoproxilfumarat keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Daten aus Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe an Ratten, Hunden und Affen nach Exposition über oder im humantherapeutischen Bereich, die als möglicherweise relevant für die klinische Anwendung zu bewerten sind, schliessen Nieren- und Knochenveränderungen sowie eine Abnahme der Serumphosphat-Konzentration ein. Knochentoxizität wurde in Form von Osteomalazie (Affen) und verringerter Knochenmineraldichte (Ratten und Hunde) diagnostiziert.
In einmonatigen oder kürzeren Studien zur Genotoxizität und zur Toxizität bei wiederholter Gabe der Kombination Emtricitabin und Tenofovirdisoproxilfumarat wurden keine vermehrten toxischen Effekte im Vergleich zu Studien mit den einzelnen Wirkstoffen festgestellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Croscarmellose-Natrium
Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat (E470b)
Mikrokristalline Cellulose (E460(i))
Polysorbat 20 (E432)
Povidon (E1201)
Vorverkleisterte Maisstärke

Tablettenfilm

Hypromellose (E464)
Indigocarmin, Aluminiumsalz (E132)
Lactose-Monohydrat
Polyethylenglykol
Eisenoxid rot (E172)
Gelborange S, Aluminiumsalz (E110)

Titandioxid (E171)
Triacetin (E1518)

6.2 Inkompatibilitäten
Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit
3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.
Die Flasche fest verschlossen halten.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses
Flasche aus Niederdruckpolyethylen (HDPE) mit kindergesichertem Verschluss aus Polypropylen, die 30 Filmtabletten und Silicagel-Trocknungsmittel enthält.

Die folgenden Packungsgrößen sind verfügbar:

- Umkartons mit 1 Flasche mit 30 Filmtabletten und
- Umkartons, die 90 (3 Flaschen mit jeweils 30) Filmtabletten enthalten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung
Gilead Sciences International Ltd
Cambridge
CB21 6GT
Vereinigtes Königreich

8. Zulassungsnummer
EU/1/11/737/001-002

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung
28. November 2011

10. Stand der Information
März 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht
Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.