

## **ANEXO I**

### **FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Eviplera 200 mg/25 mg/245 mg comprimidos recubiertos con película

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 200 mg de emtricitabina, 25 mg de rilpivirina (como hidrocloreuro) y 245 mg de tenofovir disoproxilo (como fumarato).

### Excipientes con efecto conocido

Cada comprimido recubierto con película contiene 277 mg de lactosa monohidrato y 4 microgramos de laca de aluminio amarillo anaranjado S (E110).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimido recubierto con película de color rosa violáceo, con forma de cápsula, de dimensiones 19 mm x 8,5 mm, grabado en una de las caras con “GSI” y liso en la otra.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Eviplera está indicado para el tratamiento de adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) sin mutaciones conocidas asociadas con resistencia a los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINN), tenofovir o emtricitabina, y con una carga viral de ARN del VIH-1  $\leq 100.000$  copias/ml (ver las secciones 4.2, 4.4 y 5.1).

Las pruebas de resistencia genotípica y/o los antecedentes de resistencia deben guiar el uso de Eviplera (ver las secciones 4.4 y 5.1).

### 4.2 Posología y forma de administración

Eviplera debe ser iniciado por un médico con experiencia en el tratamiento de la infección por el VIH.

#### Posología

##### *Adultos*

La dosis recomendada de Eviplera es de un comprimido, tomado por vía oral, una vez al día. Eviplera **se debe tomar con alimentos** (ver sección 5.2).

En caso de que esté indicada la interrupción del tratamiento con uno de los componentes de Eviplera, o sea necesaria una modificación de la dosis, están disponibles preparaciones separadas de emtricitabina, rilpivirina hidrocloreuro y tenofovir disoproxilo. Consultar la Ficha Técnica de estos medicamentos.

Si un paciente omite una dosis de Eviplera dentro de las 12 horas desde la hora normal de administración, debe tomar Eviplera lo antes posible con alimentos, y continuar la pauta habitual de administración. Si un paciente omite una dosis de Eviplera más de 12 horas, no debe tomar la dosis omitida y simplemente debe continuar la pauta habitual de administración.

Si un paciente vomita dentro de las 4 horas después de tomar Eviplera, debe tomar otro comprimido de Eviplera con alimentos. Si vomita después de 4 horas de tomar Eviplera, no es necesario que tome otra dosis de Eviplera hasta la siguiente dosis pautada de forma regular.

#### *Ajuste de la dosis*

Si se administra Eviplera concomitantemente con rifabutina, se recomienda tomar un comprimido adicional de 25 mg de rilpivirina al día concomitantemente con Eviplera, durante toda la duración de la administración concomitante de rifabutina (ver sección 4.5).

#### Poblaciones especiales

##### *Pacientes de edad avanzada*

No se ha estudiado Eviplera en pacientes mayores de 65 años. Eviplera se debe administrar con precaución a los pacientes de edad avanzada (ver las secciones 4.4 y 5.2).

##### *Insuficiencia renal*

El tratamiento con Eviplera dio lugar a un pequeño aumento precoz de los niveles séricos medios de creatinina, que permanecieron estables a lo largo del tiempo y que no se considera clínicamente relevante (ver sección 4.8).

Los datos limitados procedentes de estudios clínicos apoyan la pauta posológica de una dosis diaria de Eviplera en los pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina (CrCl) 50-80 ml/min). Sin embargo, no se han evaluado los datos de seguridad a largo plazo para los componentes emtricitabina y tenofovir disoproxilo de Eviplera en los pacientes con insuficiencia renal leve. Por tanto, en pacientes con insuficiencia renal leve, sólo se debe utilizar Eviplera si los beneficios potenciales del tratamiento superan a los riesgos potenciales (ver las secciones 4.4 y 5.2).

No se recomienda utilizar Eviplera en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (CrCl < 50 ml/min). Los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave requieren un ajuste de los intervalos de dosis de emtricitabina y tenofovir disoproxilo que no es posible lograr con el comprimido combinado (ver las secciones 4.4 y 5.2).

##### *Insuficiencia hepática*

Hay información limitada acerca del uso de Eviplera en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (puntuación A o B de Child-Pugh-Turcotte [CPT]). No se requiere un ajuste de dosis de Eviplera en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Eviplera se debe usar con precaución en los pacientes con insuficiencia hepática moderada. No se ha estudiado Eviplera en pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación C de CPT). Por tanto, no se recomienda utilizar Eviplera en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Si se interrumpe el tratamiento de Eviplera en pacientes coinfectados por el VIH y el virus de la hepatitis B (VHB), se debe monitorizar cuidadosamente a estos pacientes para detectar evidencias de agudización de la hepatitis (ver sección 4.4).

##### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Eviplera en niños menores de 18 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección 5.2; sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

##### *Embarazo*

Durante el embarazo se observaron exposiciones inferiores de rilpivirina (uno de los componentes de Eviplera), por lo que se debe realizar un seguimiento estrecho de la carga viral. De forma alternativa, se puede considerar cambiar a otra pauta de tratamiento antirretroviral (ver las secciones 4.4, 4.6, 5.1 y 5.2).

## Forma de administración

Eviplera se debe tomar por vía oral, una vez al día con alimentos (ver sección 5.2). Se recomienda tragar el comprimido de Eviplera entero con agua. El comprimido recubierto con película no se debe masticar, machacar ni partir, ya que ello podría afectar a la absorción de Eviplera.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Eviplera no se debe administrar concomitantemente con los siguientes medicamentos, ya que puede producirse una reducción significativa en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (debido a una inducción de las enzimas del citocromo P450 [CYP] 3A o a un aumento del pH gástrico), lo que puede provocar una pérdida del efecto terapéutico de Eviplera:

- los antiepilépticos carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína
- los antimicobacterianos rifampicina, rifapentina
- los inhibidores de la bomba de protones como omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol
- el glucocorticoide sistémico dexametasona, excepto en tratamiento con dosis única;
- la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Fracaso virológico y desarrollo de resistencia

No se ha evaluado Eviplera en pacientes con fracaso virológico previo a ninguna otra terapia antirretroviral. No existen datos suficientes para justificar el uso en pacientes con fracaso previo de los ITINN. Las pruebas de resistencia y/o los antecedentes de resistencia deben guiar el uso de Eviplera (ver sección 5.1).

En el análisis combinado de eficacia de los dos estudios clínicos de fase III (C209 [ECHO] y C215 [THRIVE]) durante 96 semanas, los pacientes tratados con emtricitabina/tenofovir disoproxil + rilpivirina que presentaban una carga viral basal de ARN del VIH-1 > 100.000 copias/ml tuvieron un mayor riesgo de fracaso virológico (17,6% con rilpivirina frente a 7,6% con efavirenz) en comparación con los pacientes con una carga viral basal de ARN del VIH-1 ≤ 100.000 copias/ml (5,9% con rilpivirina frente a 2,4% con efavirenz). La tasa de fracaso virológico en los pacientes tratados con emtricitabina/tenofovir disoproxil + rilpivirina en las semanas 48 y 96 fue del 9,5% y del 11,5% respectivamente, y del 4,2% y del 5,1% en el grupo tratado con emtricitabina/tenofovir disoproxil + efavirenz. La diferencia en la tasa de nuevos fracasos virológicos desde la semana 48 hasta la semana 96 entre los grupos de rilpivirina y efavirenz no fue estadísticamente significativa. Los pacientes con una carga viral basal de ARN del VIH-1 > 100.000 copias/ml que sufrieron fracaso virológico presentaron una tasa más alta de resistencia emergente a los ITINN. Más pacientes que presentaron fracaso virológico con rilpivirina desarrollaron resistencia asociada a lamivudina/emtricitabina que los pacientes que presentaron fracaso virológico con efavirenz (ver sección 5.1).

#### Cardiovascular

En dosis supratrapéuticas (75 mg y 300 mg una vez al día), rilpivirina se ha asociado con la prolongación del intervalo QTc del electrocardiograma (ECG) (ver las secciones 4.5 y 5.1). Rilpivirina en su dosis recomendada de 25 mg una vez al día no se asocia con un efecto clínicamente importante sobre el QTc. Eviplera se debe usar con precaución cuando se administre concomitantemente con medicamentos asociados a un riesgo conocido de *Torsade de Pointes*.

### Administración concomitante de otros medicamentos

No se debe administrar Eviplera de forma concomitante con otros medicamentos que contengan emtricitabina, tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamida u otros análogos de citidina como lamivudina (ver sección 4.5). No se debe administrar Eviplera de forma concomitante con rilpivirina hidrocloreto, a menos que sea necesario para el ajuste de la dosis con rifabutin (ver las secciones 4.2 y 4.5). No se debe administrar Eviplera de forma concomitante con adefovir dipivoxil (ver sección 4.5).

No se recomienda la administración concomitante de Eviplera y didanosina (ver sección 4.5).

### Insuficiencia renal

No se recomienda el uso de Eviplera en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave ( $\text{CrCl} < 50 \text{ ml/min}$ ). Los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave requieren un ajuste de los intervalos de dosis de emtricitabina y tenofovir disoproxil que no es posible lograr con el comprimido combinado (ver las secciones 4.2 y 5.2). Se debe evitar el uso de Eviplera en caso de administración concomitante o reciente de medicamentos nefrotóxicos (ver sección 4.5). Si el uso concomitante de Eviplera y fármacos nefrotóxicos es inevitable, hay que controlar semanalmente la función renal (ver las secciones 4.5 y 4.8).

Se han notificado casos de fallo renal agudo tras el inicio de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en dosis altas o en administración múltiple en pacientes tratados con tenofovir disoproxil con factores de riesgo para insuficiencia renal. Si se administra Eviplera de forma concomitante con un AINE, se debe controlar adecuadamente la función renal.

Se han notificado casos de fallo renal, insuficiencia renal, elevación de creatinina, hipofosfatemia y tubulopatía proximal (incluyendo síndrome de Fanconi) con el uso de tenofovir disoproxil en la práctica clínica (ver sección 4.8).

Se recomienda que se calcule el  $\text{CrCl}$  en todos los pacientes antes de iniciar la terapia con Eviplera y que también se monitorice la función renal ( $\text{CrCl}$  y fosfato sérico) tras dos a cuatro semanas de tratamiento, tras tres meses de tratamiento y cada tres a seis meses a partir de entonces en los pacientes sin factores de riesgo renal. En pacientes que presentan riesgo de insuficiencia renal, es necesaria una monitorización más frecuente de la función renal.

Si el valor del fosfato sérico es  $< 1,5 \text{ mg/dl}$  ( $0,48 \text{ mmol/l}$ ) o el  $\text{CrCl}$  disminuye a  $< 50 \text{ ml/min}$  en cualquier paciente que reciba Eviplera, la evaluación de la función renal ha de repetirse dentro del plazo de una semana, incluyendo la determinación de glucosa y potasio en sangre, y glucosa en orina (ver sección 4.8, tubulopatía proximal). Dado que Eviplera es un producto combinado y el intervalo de dosificación de los componentes individuales no puede alterarse, el tratamiento con Eviplera tiene que interrumpirse en los pacientes que presentan una disminución confirmada del  $\text{CrCl}$  a  $< 50 \text{ ml/min}$  o disminución del fosfato sérico a  $< 1,0 \text{ mg/dl}$  ( $0,32 \text{ mmol/l}$ ). También se debe considerar la interrupción del tratamiento con Eviplera en caso de descenso progresivo de la función renal cuando no se haya identificado otra causa. En caso de que esté indicada la interrupción del tratamiento con uno de los componentes de Eviplera, o donde sea necesaria una modificación de la dosis, están disponibles preparaciones separadas de emtricitabina, rilpivirina hidrocloreto y tenofovir disoproxil.

### Efectos óseos

En un subestudio con absorciometría de rayos X de doble energía (DXA) para los dos estudios de fase III (C209 y C215) se investigó el efecto de rilpivirina en comparación con un control, de forma general y según la pauta de base, sobre los cambios en la densidad mineral ósea (DMO) y el contenido mineral óseo (CMO) de todo el cuerpo en las semanas 48 y 96. Los subestudios con DXA mostraron que las reducciones, de escasa magnitud, pero estadísticamente significativas, en la DMO y el CMO de todo el cuerpo con respecto a la situación basal eran similares para rilpivirina y el control en las semanas 48 y 96. No se observaron diferencias en el cambio en la DMO y el CMO de todo el cuerpo

con respecto a la situación basal entre rilpivirina y el control ni en la población general ni en los pacientes tratados con una pauta de base que incluía tenofovir disoproxilo.

Las anomalías óseas como la osteomalacia, la cual se puede manifestar como dolor de huesos persistente o que empeora, que rara vez pueden contribuir a fracturas, pueden estar relacionadas con la tubulopatía renal proximal provocada por tenofovir disoproxilo (ver sección 4.8).

Se han observado reducciones de la DMO con tenofovir disoproxilo en estudios clínicos aleatorizados controlados de hasta 144 semanas de duración en pacientes infectados por el VIH o el VHB. En general, estas reducciones de la DMO mejoraron tras la interrupción del tratamiento.

En otros estudios (prospectivos y transversales), las disminuciones más pronunciadas en la DMO se observaron en los pacientes tratados con tenofovir disoproxilo como parte de un régimen que contenía un inhibidor de la proteasa (IP) potenciado. En general, en vista de las anomalías óseas relacionadas con tenofovir disoproxilo y las limitaciones de los datos a largo plazo sobre los efectos de tenofovir disoproxilo en la salud ósea y el riesgo de fracturas, se deben considerar regímenes de tratamiento alternativos en los pacientes con osteoporosis o antecedentes de fracturas óseas.

Si hay sospechas de anomalías óseas o estas se detectan, se debe realizar la consulta adecuada.

#### Pacientes coinfectados por el VIH y el virus de la hepatitis B o C

Los pacientes con hepatitis B o C crónica, tratados con terapia antirretroviral tienen un riesgo mayor de padecer reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales.

Los médicos deben consultar las guías actuales de tratamiento del VIH para un manejo óptimo de la infección por el VIH en pacientes coinfectados con el VHB.

En caso de terapia antiviral concomitante para hepatitis B o C, consultar las Fichas Técnicas de estos medicamentos.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Eviplera para el tratamiento de la infección crónica por VHB. Emtricitabina y tenofovir individualmente y en combinación han mostrado actividad frente a VHB en estudios farmacodinámicos (ver sección 5.1).

La interrupción del tratamiento con Eviplera en pacientes coinfectados con VIH y VHB puede estar asociada con exacerbaciones agudas graves de la hepatitis. Se debe monitorizar cuidadosamente a los pacientes coinfectados con VIH y VHB que interrumpen el tratamiento con Eviplera mediante un seguimiento clínico y de laboratorio, durante al menos varios meses después de suspender el tratamiento. Si es adecuado, se debe garantizar la reanudación del tratamiento de la hepatitis B. No se recomienda interrumpir el tratamiento en pacientes con enfermedad hepática avanzada o cirrosis ya que la exacerbación postratamiento de la hepatitis puede provocar una descompensación hepática.

#### Enfermedad hepática

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Eviplera en pacientes con trastornos hepáticos significativos subyacentes. No se ha estudiado la farmacocinética de emtricitabina en pacientes con insuficiencia hepática. Emtricitabina no se metaboliza de forma significativa por parte de las enzimas hepáticas, por lo que la repercusión de la insuficiencia hepática debería ser limitada. No se requiere ajuste de la dosis de rilpivirina hidrocloreuro en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (puntuación A o B de CPT). No se ha estudiado rilpivirina hidrocloreuro en pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación C de CPT). La farmacocinética de tenofovir se ha estudiado en pacientes con alteración hepática y no se requiere ajuste de dosis en estos pacientes.

Es poco probable que se requiera un ajuste de la dosis para Eviplera en pacientes que presentan insuficiencia hepática leve o moderada (ver las secciones 4.2 y 5.2). Eviplera se debe usar con

precaución en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación B de CPT) y no se recomienda su uso en los pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación C de CPT).

Los pacientes con insuficiencia hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica activa, tienen una frecuencia mayor de alteraciones de la función hepática durante la terapia antirretroviral combinada (TARC) y se deben monitorizar de acuerdo con las prácticas habituales. Si hay evidencia de empeoramiento de la enfermedad hepática en dichos pacientes, se debe considerar la interrupción o suspensión del tratamiento.

#### Reacciones cutáneas graves

Se han notificado casos de reacciones cutáneas graves con síntomas sistémicos durante la experiencia poscomercialización de Eviplera, que incluyeron pero no se limitaron a exantemas acompañados de fiebre, ampollas, conjuntivitis, angioedema, valores elevados de las pruebas de la función hepática y/o eosinofilia. Estos síntomas remitieron después de interrumpir Eviplera. Eviplera se debe interrumpir tan pronto se observen reacciones graves en la piel y/o las mucosas e iniciar un tratamiento adecuado.

#### Peso y parámetros metabólicos

Durante el tratamiento antirretroviral se puede producir un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Tales cambios podrían estar relacionados en parte con el control de la enfermedad y en parte con el estilo de vida. Para los lípidos, hay en algunos casos evidencia de un efecto del tratamiento, mientras que para la ganancia de peso no hay una evidencia sólida que relacione esto con un tratamiento en particular. Para monitorizar los niveles de lípidos y de glucosa en la sangre, se hace referencia a pautas establecidas en las guías de tratamiento del VIH. Los trastornos lipídicos se deben tratar como se considere clínicamente apropiado.

#### Disfunción mitocondrial tras la exposición *in utero*

Los análogos de nucleós(t)idos pueden afectar a la función mitocondrial en un grado variable, siendo más marcado con estavudina, didanosina y zidovudina. Existen informes de disfunción mitocondrial en lactantes VIH negativo expuestos *in utero* y/o post-parto a análogos de nucleósidos; estos concernieron predominantemente al tratamiento con pautas de tratamiento que contenían zidovudina. Las principales reacciones adversas notificadas fueron trastornos hematológicos (anemia, neutropenia) y trastornos metabólicos (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estas reacciones fueron a menudo transitorias. Se han notificado de forma rara trastornos neurológicos de aparición tardía (hipertonía, convulsión, comportamiento anormal). Actualmente no se sabe si estos trastornos neurológicos son transitorios o permanentes. Estos hallazgos se deben considerar en cualquier niño expuesto *in utero* a análogos de nucleós(t)idos que presenten hallazgos clínicos graves de etiología desconocida, especialmente hallazgos neurológicos. Estos hallazgos no afectan a las recomendaciones nacionales actuales para utilizar tratamiento antirretroviral en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical del VIH.

#### Síndrome de Reconstitución Inmune

Cuando se instaura una TARC en pacientes infectados por el VIH con deficiencia inmune grave puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio de la TARC. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones son: retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento cuando sea necesario.

También se ha notificado la aparición de trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo, la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune) durante la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento.

### Osteonecrosis

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección avanzada por el VIH y/o exposición prolongada a la TARVC, aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo uso de corticosteroides, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, índice de masa corporal elevado). Se debe aconsejar a los pacientes que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad para moverse.

### Pacientes de edad avanzada

No se ha estudiado Eviplera en pacientes mayores de 65 años de edad. Los pacientes de edad avanzada son más propensos a tener la función renal disminuida, por tanto se debe tener precaución al tratar con Eviplera a los pacientes de edad avanzada (ver las secciones 4.2 y 5.2).

### Embarazo

Se observaron exposiciones inferiores de rilpivirina cuando se administró 25 mg de rilpivirina una vez al día durante el embarazo. En los estudios de Fase III (C209 y C215), una exposición inferior de rilpivirina, similar a la observada durante el embarazo, se ha asociado con un aumento del riesgo de fracaso virológico, por lo que se debe realizar un seguimiento estrecho de la carga viral (ver las secciones 4.6, 5.1 y 5.2). De forma alternativa, se puede considerar cambiar a otra pauta de tratamiento antirretroviral.

### Excipientes

Eviplera contiene lactosa monohidrato. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Eviplera contiene un colorante llamado laca de aluminio amarillo anaranjado S (E110), que puede producir reacciones alérgicas.

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Dado que Eviplera contiene emtricitabina, rilpivirina hidrocloreuro y tenofovir disoproxilo, cualquier interacción que se haya identificado con estos principios activos individualmente puede ocurrir con Eviplera. Los estudios de interacciones con estos principios activos se han realizado sólo en adultos.

Rilpivirina se metaboliza principalmente a través del CYP3A. Por ello, los medicamentos inductores o inhibidores de CYP3A pueden afectar al aclaramiento de rilpivirina (ver sección 5.2).

### Uso concomitante contraindicado

Se ha observado que la administración concomitante de Eviplera con medicamentos inductores de CYP3A reduce las concentraciones plasmáticas de rilpivirina, lo que potencialmente podría ocasionar la pérdida del efecto terapéutico de Eviplera (ver sección 4.3).

Se ha observado que la administración concomitante de Eviplera con inhibidores de la bomba de protones reduce las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (debido al aumento del pH gástrico), lo que potencialmente podría ocasionar la pérdida del efecto terapéutico de Eviplera (ver sección 4.3).

### Uso concomitante no recomendado

No se debe administrar Eviplera de forma concomitante con otros medicamentos que contengan emtricitabina, tenofovir disoproxilo o tenofovir alafenamida. No se debe administrar Eviplera de

forma concomitante con rilpivirina hidrocloreto, a menos que sea necesario para el ajuste de la dosis con rifabutina (ver sección 4.2).

Debido a similitudes con emtricitabina, no se debe administrar Eviplera de forma concomitante con otros análogos de citidina, como lamivudina (ver sección 4.4). No se debe administrar Eviplera de forma concomitante con adefovir dipivoxil.

#### *Didanosina*

No se recomienda la administración concomitante de Eviplera y didanosina (ver sección 4.4 y Tabla 1).

#### *Medicamentos eliminados por vía renal*

Puesto que emtricitabina y tenofovir son eliminados principalmente por los riñones, la coadministración de Eviplera con medicamentos que reducen la función renal o compiten por la secreción tubular activa (p. ej.: cidofovir) puede incrementar las concentraciones plasmáticas de emtricitabina, tenofovir y/o de otros medicamentos administrados de forma conjunta.

Se debe evitar el uso de Eviplera en caso de administración concomitante o reciente de medicamentos nefrotóxicos. Algunos ejemplos incluyen, aunque no se limitan a, aminoglucósidos, amfotericina B, foscarnet, ganciclovir, pentamidina, vancomicina, cidofovir o interleucina-2 (también denominada aldesleucina).

#### *Otros ITINN*

No se recomienda la administración concomitante de Eviplera con otros ITINN.

#### Uso concomitante para el que se recomienda precaución

##### *Inhibidores de las enzimas del citocromo P450*

Se ha observado que la administración concomitante de Eviplera con medicamentos inhibidores de la actividad de las enzimas CYP3A aumenta las concentraciones plasmáticas de rilpivirina.

##### *Medicamentos que prolongan el QT*

Eviplera se debe usar con precaución cuando se administre concomitantemente con un medicamento asociado a un riesgo conocido de *Torsade de Pointes*. Hay información limitada disponible sobre el potencial de una interacción farmacodinámica entre rilpivirina y los medicamentos que prolongan el intervalo QTc del electrocardiograma. En un estudio con sujetos sanos, dosis supratrapéuticas de rilpivirina (75 mg una vez al día y 300 mg una vez al día) han mostrado prolongar el intervalo QTc del ECG (ver sección 5.1).

##### *Sustratos de la glucoproteína P*

Rilpivirina inhibe la glucoproteína P (P-gp) *in vitro* (la  $CI_{50}$  es 9,2  $\mu$ M). En un estudio clínico, rilpivirina no afectó significativamente a la farmacocinética de la digoxina. Sin embargo, no se puede descartar por completo que rilpivirina pueda aumentar la exposición a otros medicamentos que son transportados por la P-gp que sean más sensibles a la inhibición de la P-gp intestinal (p. ej., dabigatrán etexilato).

Rilpivirina es un inhibidor *in vitro* del transportador MATE 2K con una  $CI_{50} < 2,7$  nM. Actualmente se desconocen las implicaciones clínicas de este hallazgo.

#### Otras interacciones

Las interacciones entre Eviplera o su(s) componente(s) individual(es) y los medicamentos administrados concomitantemente se enumeran a continuación en la Tabla 1 (el aumento está indicado como “↑”; la disminución, como “↓” y la ausencia de cambios, como “↔”).

**Tabla 1: Interacciones entre Eviplera o su(s) componente(s) individual(es) y otros medicamentos**

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, $C_{m\acute{a}x}$ , $C_{m\acute{i}n}$	Recomendación relativa a la administración concomitante con Eviplera
<b>ANTIINFECCIOSOS</b>		
<b>Antirretrovirales</b>		
<b>Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN) o nucleótidos (ITIANt)</b>		
Didanosina/Emtricitabina	Interacción no estudiada.	No se recomienda la administración concomitante de Eviplera y didanosina (ver sección 4.4).
Didanosina (400 mg una vez al día)/ Rilpivirina <sup>1</sup>	<p>Didanosina: AUC: ↑ 12% <math>C_{m\acute{i}n}</math>: NP <math>C_{m\acute{a}x}</math>: ↔</p> <p>Rilpivirina: AUC: ↔ <math>C_{m\acute{i}n}</math>: ↔ <math>C_{m\acute{a}x}</math>: ↔</p>	
Didanosina/Tenofovir disoproxilo	La administración concomitante de tenofovir disoproxilo y didanosina genera un aumento de un 40-60% en la exposición sistémica a didanosina.	<p>El aumento en la exposición sistémica a didanosina puede aumentar las reacciones adversas relacionadas con didanosina. Se han notificado raramente pancreatitis y acidosis láctica, en algunos casos mortales.</p> <p>La administración concomitante de tenofovir disoproxilo y didanosina en una dosis de 400 mg al día se ha asociado con una disminución significativa en el recuento de las células CD4+, posiblemente debido a una interacción intracelular que incrementa el nivel de didanosina fosforilada (activa). La administración concomitante de una dosis menor de didanosina, 250 mg, con tenofovir disoproxilo se ha asociado con notificaciones de altas tasas de fallo virológico tras la evaluación de varias combinaciones empleadas en el tratamiento de la infección por el VIH-1.</p>
<b>Inhibidores de la proteasa (IP) potenciados (con administración concomitante de ritonavir en dosis bajas)</b>		
Atazanavir/Ritonavir/Emtricitabina	Interacción no estudiada.	El uso concomitante de Eviplera con IP potenciados con ritonavir causa un aumento de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (inhibición de las enzimas CYP3A).
Atazanavir (300 mg una vez al día)/ Ritonavir (100 mg una vez al día)/ Tenofovir disoproxilo (245 mg una vez al día)	<p>Atazanavir: AUC: ↓ 25% <math>C_{m\acute{a}x}</math>: ↓ 28% <math>C_{m\acute{i}n}</math>: ↓ 26%</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 37% <math>C_{m\acute{a}x}</math>: ↑ 34% <math>C_{m\acute{i}n}</math>: ↑ 29%</p>	

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C <sub>máx</sub> , C <sub>mín</sub>	Recomendación relativa a la administración concomitante con Eviplera
Darunavir/Ritonavir/Emtricitabina	Interacción no estudiada.	
Darunavir (800 mg una vez al día)/ Ritonavir (100 mg una vez al día)/ Rilpivirina <sup>1</sup>	<p>Darunavir: AUC: ↔ C<sub>mín</sub>: ↓ 11% C<sub>máx</sub>: ↔</p> <p>Rilpivirina: AUC: ↑ 130% C<sub>mín</sub>: ↑ 178% C<sub>máx</sub>: ↑ 79%</p>	
Darunavir (300 mg una vez al día)/ Ritonavir (100 mg una vez al día)/ Tenofovir disoproxilo (245 mg una vez al día)	<p>Darunavir: AUC: ↔ C<sub>mín</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 22% C<sub>mín</sub>: ↑ 37%</p>	
Lopinavir/Ritonavir/Emtricitabina	Interacción no estudiada.	
Lopinavir (400 mg dos veces al día)/ Ritonavir (100 mg dos veces al día)/ Rilpivirina <sup>1</sup> (cápsula blanda)	<p>Lopinavir: AUC: ↔ C<sub>mín</sub>: ↓ 11% C<sub>máx</sub>: ↔</p> <p>Rilpivirina: AUC: ↑ 52% C<sub>mín</sub>: ↑ 74% C<sub>máx</sub>: ↑ 29%</p>	
Lopinavir (400 mg dos veces al día)/ Ritonavir (100 mg dos veces al día)/ Tenofovir disoproxilo (245 mg una vez al día)	<p>Lopinavir/Ritonavir: AUC: ↔ C<sub>máx</sub>: ↔ C<sub>mín</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 32% C<sub>máx</sub>: ↔ C<sub>mín</sub>: ↑ 51%</p>	
<b>Antagonistas de CCR5</b>		
Maraviroc/Emtricitabina	Interacción no estudiada.	No se prevén interacciones medicamentosas clínicamente relevantes.  No se requiere ajuste de la dosis.
Maraviroc/Rilpivirina	Interacción no estudiada.	
Maraviroc (300 mg dos veces al día)/ Tenofovir disoproxilo (245 mg una vez al día)	AUC: ↔ C <sub>máx</sub> : ↔ No se midieron las concentraciones de tenofovir, no se prevé ningún efecto	

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, $C_{m\acute{a}x}$ , $C_{m\acute{i}n}$	Recomendación relativa a la administración concomitante con Eviplera
<b>Inhibidores de la transferencia de las hebras de la integrasa</b>		
Raltegravir/Emtricitabina Raltegravir/Rilpivirina	Interacción no estudiada.  Raltegravir: AUC: ↑ 9% $C_{m\acute{i}n}$ : ↑ 27% $C_{m\acute{a}x}$ : ↑ 10%  Rilpivirina: AUC: ↔ $C_{m\acute{i}n}$ : ↔ $C_{m\acute{a}x}$ : ↔	No se prevén interacciones medicamentosas clínicamente importantes.  No se requiere ajuste de dosis.
Raltegravir (400 mg dos veces al día)/Tenofovir disoproxilo	Raltegravir: AUC: ↑ 49% $C_{12h}$ : ↑ 3% $C_{m\acute{a}x}$ : ↑ 64% (se desconoce el mecanismo de interacción)  Tenofovir: AUC: ↓ 10% $C_{12h}$ : ↓ 13% $C_{m\acute{a}x}$ : ↓ 23%	
<b>Otros fármacos antivirales</b>		
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg una vez al día)/ Emtricitabina/Rilpivirina/Tenofovir disoproxilo (200 mg/25 mg/245 mg una vez al día)	Ledipasvir: AUC: ↔ $C_{max}$ : ↔ $C_{min}$ : ↔  Sofosbuvir: AUC: ↔ $C_{max}$ : ↔  GS-331007 <sup>4</sup> : AUC: ↔ $C_{max}$ : ↔ $C_{min}$ : ↔  Emtricitabina: AUC: ↔ $C_{max}$ : ↔ $C_{min}$ : ↔  Rilpivirina: AUC: ↔ $C_{max}$ : ↔ $C_{min}$ : ↔  Tenofovir: AUC: ↑ 40% $C_{max}$ : ↔ $C_{min}$ : ↑ 91%	No se recomienda ajuste de la dosis. El aumento de la exposición a tenofovir podría potenciar reacciones adversas asociadas con tenofovir disoproxilo, incluidos los trastornos renales. Se debe monitorizar estrechamente la función renal (ver sección 4.4).

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, $C_{\max}$ , $C_{\min}$	Recomendación relativa a la administración concomitante con Eviplera
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg una vez al día)/ Emtricitabina/Rilpivirina/Tenofovir disoproxilo (200 mg/25 mg/245 mg una vez al día)	Sofosbuvir: AUC: ↔ $C_{\max}$ : ↔  GS-331007 <sup>4</sup> : AUC: ↔ $C_{\max}$ : ↔ $C_{\min}$ : ↔  Velpatasvir: AUC: ↔ $C_{\max}$ : ↔ $C_{\min}$ : ↔  Emtricitabina: AUC: ↔ $C_{\max}$ : ↔ $C_{\min}$ : ↔  Rilpivirina: AUC: ↔ $C_{\max}$ : ↔ $C_{\min}$ : ↔  Tenofovir: AUC: ↑ 40% $C_{\max}$ : ↑ 44% $C_{\min}$ : ↑ 84%	No se recomienda ajuste de la dosis. El aumento de la exposición a tenofovir podría potenciar reacciones adversas asociadas con tenofovir disoproxilo, incluidos los trastornos renales. Se debe monitorizar estrechamente la función renal (ver sección 4.4).

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C <sub>máx</sub> , C <sub>mín</sub>	Recomendación relativa a la administración concomitante con Eviplera
Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voxilaprevir (400 mg/100 mg/ 100 mg + 100 mg una vez al día) <sup>5</sup> / Rilpivirina/Emtricitabina (25 mg/200 mg una vez al día) <sup>6</sup>	<p>Interacción no estudiada con Eviplera.</p> <p><i>Previsto:</i></p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>máx</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>4</sup>: AUC: ↔ C<sub>máx</sub>: ↔ C<sub>mín</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C<sub>máx</sub>: ↔ C<sub>mín</sub>: ↔</p> <p>Voxilaprevir AUC: ↔ C<sub>máx</sub>: ↔ C<sub>mín</sub>: ↔</p> <p>Rilpivirina: AUC: ↔ C<sub>mín</sub>: ↔ C<sub>máx</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C<sub>máx</sub>: ↔ C<sub>mín</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ C<sub>máx</sub>: ↑ C<sub>mín</sub>: ↑</p>	No se recomienda ajuste de la dosis. El aumento de la exposición a tenofovir podría potenciar reacciones adversas asociadas con tenofovir disoproxilo, incluidos los trastornos renales. Se debe monitorizar estrechamente la función renal (ver sección 4.4).

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, $C_{máx}$ , $C_{mín}$	Recomendación relativa a la administración concomitante con Eviplera
Sofosbuvir/Emtricitabina	Interacción no estudiada.	No se requiere ajuste de la dosis.
Sofosbuvir (400 mg una vez al día)/ Rilpivirina (25 mg una vez al día)	Sofosbuvir: AUC: ↔ $C_{máx}$ : ↑ 21%  GS-331007 <sup>4</sup> : AUC: ↔ $C_{máx}$ : ↔  Rilpivirina: AUC: ↔ $C_{máx}$ : ↔ $C_{mín}$ : ↔	
Sofosbuvir/Tenofovir disoproxilo	Interacción no estudiada.	
Ribavirina/Tenofovir disoproxilo	Ribavirina: AUC: ↔ $C_{máx}$ : ↔ $C_{mín}$ : NP	No se requiere ajuste de la dosis.
<b>Fármacos antivirales contra herpesvirus</b>		
Famciclovir/Emtricitabina	Famciclovir: AUC: ↔ $C_{máx}$ : ↔ $C_{mín}$ : NP  Emtricitabina: AUC: ↔ $C_{máx}$ : ↔ $C_{mín}$ : NP	No se requiere ajuste de la dosis.
<b>Antifúngicos</b>		
Ketoconazol/Emtricitabina	Interacción no estudiada.	El uso concomitante de Eviplera con fármacos antifúngicos azólicos puede causar un aumento de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (inhibición de las enzimas CYP3A).  Con la dosis de 25 mg de rilpivirina, no se requiere ajuste de la dosis.
Ketoconazol (400 mg una vez al día)/Rilpivirina <sup>1</sup>	Ketoconazol AUC: ↓ 24% $C_{mín}$ : ↓ 66% $C_{máx}$ : ↔	
Fluconazol <sup>2</sup> Itraconazol <sup>2</sup> Posaconazol <sup>2</sup> Voriconazol <sup>2</sup>	Rilpivirina: AUC: ↑ 49% $C_{mín}$ : ↑ 76% $C_{máx}$ : ↑ 30%	
Ketoconazol/Tenofovir disoproxilo	Interacción no estudiada.	

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, $C_{m\acute{a}x}$ , $C_{m\acute{i}n}$	Recomendación relativa a la administración concomitante con Eviplera
<b>Antimicobacterianos</b>		
<p>Rifabutin/Emtricitabina</p> <p>Rifabutina (300 mg una vez al día)/ Rilpivirina<sup>3</sup></p> <p>Rifabutina (300 mg una vez al día)/ Rilpivirina (25 mg una vez al día)</p> <p>Rifabutina (300 mg una vez al día)/ Rilpivirina (50 mg una vez al día)</p>	<p>Interacción no estudiada.</p> <p>Rifabutina: AUC: ↔ <math>C_{m\acute{i}n}</math>: ↔ <math>C_{m\acute{a}x}</math>: ↔</p> <p>25-O-desacetil-rifabutina: AUC: ↔ <math>C_{m\acute{i}n}</math>: ↔ <math>C_{m\acute{a}x}</math>: ↔</p> <p>Rilpivirina: AUC: ↓ 42% <math>C_{m\acute{i}n}</math>: ↓ 48% <math>C_{m\acute{a}x}</math>: ↓ 31%</p> <p>Rilpivirina: AUC: ↑ 16%* <math>C_{m\acute{i}n}</math>: ↔* <math>C_{m\acute{a}x}</math>: ↑ 43%* *En comparación con 25 mg una vez al día de rilpivirina sola</p>	<p>La administración concomitante es probable que cause una reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (inducción de las enzimas CYP3A). Cuando se administra Eviplera concomitantemente con rifabutina, se recomienda tomar un comprimido adicional de 25 mg de rilpivirina al día concomitantemente con Eviplera, durante el tiempo que dure la administración concomitante de rifabutina.</p>
Rifabutina/Tenofovir disoproxilo	Interacción no estudiada.	
Rifampicina/Emtricitabina	Interacción no estudiada.	
<p>Rifampicina (600 mg una vez al día)/Rilpivirina<sup>1</sup></p> <p>Rifampicina (600 mg una vez al día)/Tenofovir disoproxilo (245 mg una vez al día)</p>	<p>Rifampicina: AUC: ↔ <math>C_{m\acute{i}n}</math>: NP <math>C_{m\acute{a}x}</math>: ↔</p> <p>25-desacetil-rifampicina: AUC: ↓ 9% <math>C_{m\acute{i}n}</math>: NP <math>C_{m\acute{a}x}</math>: ↔</p> <p>Rilpivirina: AUC: ↓ 80% <math>C_{m\acute{i}n}</math>: ↓ 89% <math>C_{m\acute{a}x}</math>: ↓ 69%</p> <p>Rifampicina: AUC: ↔ <math>C_{m\acute{a}x}</math>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ <math>C_{m\acute{a}x}</math>: ↔</p>	<p>Eviplera no se debe usar en combinación con rifampicina, ya que la administración concomitante es probable que cause una reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (inducción de las enzimas CYP3A). Esto puede generar una pérdida del efecto terapéutico de Eviplera (ver sección 4.3).</p>
Rifapentina <sup>2</sup>	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Eviplera.	Eviplera no se debe usar en combinación con rifapentina, ya que la administración concomitante es probable que cause una reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (inducción de las enzimas CYP3A). Esto puede generar una pérdida del efecto terapéutico de Eviplera (ver sección 4.3).

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, $C_{m\acute{a}x}$ , $C_{m\acute{i}n}$	Recomendación relativa a la administración concomitante con Eviplera
<b>Antibióticos macrólidos</b>		
Claritromicina Eritromicina	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Eviplera.	La combinación de Eviplera con estos antibióticos macrólidos puede causar un aumento de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (inhibición de las enzimas CYP3A).  Cuando sea posible, se deben considerar alternativas como azitromicina.
<b>ANTIPILEPTICOS</b>		
Carbamazepina Oxcarbazepina Fenobarbital Fenitoína	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Eviplera.	Eviplera no se debe usar en combinación con estos antiepilépticos, ya que la administración concomitante puede causar una reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (inducción de las enzimas CYP3A). Esto puede generar una pérdida del efecto terapéutico de Eviplera (ver sección 4.3).
<b>GLUCOCORTICOIDES</b>		
Dexametasona (sistémica, excepto para uso a dosis única)	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Eviplera.	Eviplera no se debe usar en combinación con dexametasona sistémica (excepto en forma de dosis única), ya que la administración concomitante puede causar una reducción significativa dependiente de la dosis de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (inducción de las enzimas CYP3A). Esto puede generar una pérdida del efecto terapéutico de Eviplera (ver sección 4.3).  Se deben considerar alternativas, especialmente para el uso a largo plazo.
<b>INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES</b>		
Omeprazol/Emtricitabina Omeprazol (20 mg una vez al día)/ Rilpivirina <sup>1</sup>  Lansoprazol <sup>2</sup> Rabeprazol <sup>2</sup> Pantoprazol <sup>2</sup> Esomeprazol <sup>2</sup>	Interacción no estudiada.  Omeprazol: AUC: ↓ 14% $C_{m\acute{i}n}$ : NP $C_{m\acute{a}x}$ : ↓ 14%  Rilpivirina: AUC: ↓ 40% $C_{m\acute{i}n}$ : ↓ 33% $C_{m\acute{a}x}$ : ↓ 40%	Eviplera no se debe usar en combinación con inhibidores de la bomba de protones, ya que la administración concomitante es probable que cause una reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (disminución de la absorción, aumento del pH gástrico). Esto puede generar una pérdida del efecto terapéutico de Eviplera (ver sección 4.3).
Omeprazol/Tenofovir disoproxilo	Interacción no estudiada.	

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, $C_{m\acute{a}x}$ , $C_{m\acute{i}n}$	Recomendación relativa a la administración concomitante con Eviplera
<b>ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES <math>H_2</math></b>		
Famotidina/Emtricitabina	Interacción no estudiada.	La combinación de Eviplera y antagonistas de los receptores $H_2$ se debe usar con especial precaución, ya que la administración concomitante puede causar una reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (disminución de la absorción, aumento del pH gástrico). Sólo se deben usar los antagonistas de los receptores $H_2$ que puedan administrarse una vez al día. Se debe emplear una estricta pauta de dosificación con ingesta del antagonista de los receptores $H_2$ al menos 12 horas antes o al menos 4 horas después de Eviplera.
Famotidina (40 mg dosis única ingerida 12 horas antes que rilpivirina)/Rilpivirina <sup>1</sup>  Cimetidina <sup>2</sup> Nizatidina <sup>2</sup> Ranitidina <sup>2</sup>	Rilpivirina: AUC: ↓ 9% $C_{m\acute{i}n}$ : NP $C_{m\acute{a}x}$ : ↔	
Famotidina (40 mg dosis única ingerida 2 horas antes que rilpivirina)/Rilpivirina <sup>1</sup>	Rilpivirina: AUC: ↓ 76% $C_{m\acute{i}n}$ : NP $C_{m\acute{a}x}$ : ↓ 85%	
Famotidina (40 mg dosis única ingerida 4 horas después que rilpivirina)/Rilpivirina <sup>1</sup>	Rilpivirina: AUC: ↑ 13% $C_{m\acute{i}n}$ : NP $C_{m\acute{a}x}$ : ↑ 21%)	
Famotidina/Tenofovir disoproxil	Interacción no estudiada.	
<b>ANTIÁCIDOS</b>		
Antiácidos (p. ej., hidróxido de aluminio o magnesio, carbonato cálcico)	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Eviplera.	La combinación de Eviplera y antiácidos se debe usar con precaución, ya que la administración concomitante puede causar una reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (disminución de la absorción, aumento del pH gástrico). Los antiácidos sólo se deben administrar o bien al menos 2 horas antes o al menos 4 horas después de Eviplera.
<b>ANALGÉSICOS NARCÓTICOS</b>		
Metadona/Emtricitabina	Interacción no estudiada.	No se requieren ajustes de la dosis al iniciar la administración concomitante de metadona con Eviplera. Sin embargo, se recomienda vigilancia clínica, ya que la terapia de mantenimiento con metadona puede precisar ajustes en algunos pacientes.
Metadona (60-100 mg una vez al día, dosis individualizada)/Rilpivirina	R(-) metadona: AUC: ↓ 16% $C_{m\acute{i}n}$ : ↓ 22% $C_{m\acute{a}x}$ : ↓ 14%  Rilpivirina: AUC: ↔* $C_{m\acute{i}n}$ : ↔* $C_{m\acute{a}x}$ : ↔* *basado en controles históricos	
Metadona/Tenofovir disoproxil	Metadona: AUC: ↔ $C_{m\acute{i}n}$ : ↔ $C_{m\acute{a}x}$ : ↔  Tenofovir: AUC: ↔ $C_{m\acute{i}n}$ : ↔ $C_{m\acute{a}x}$ : ↔	

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, $C_{m\acute{a}x}$ , $C_{m\acute{i}n}$	Recomendación relativa a la administración concomitante con Eviplera
<b>ANALGÉSICOS</b>		
Paracetamol/Emtricitabina	Interacción no estudiada.	No se requiere ajuste de la dosis.
Paracetamol (500 mg dosis única)/ Rilpivirina <sup>1</sup>	Paracetamol: AUC: ↔ $C_{m\acute{i}n}$ : NP $C_{m\acute{a}x}$ : ↔  Rilpivirina: AUC: ↔ $C_{m\acute{i}n}$ : ↑ 26% $C_{m\acute{a}x}$ : ↔	
Paracetamol/Tenofovir disoproxilo	Interacción no estudiada.	
<b>ANTICONCEPTIVOS ORALES</b>		
Etinilestradiol/Noretindrona/ Emtricitabina	Interacción no estudiada.	No se requiere ajuste de la dosis.
Etinilestradiol (0,035 mg una vez al día)/Rilpivirina	Etinilestradiol: AUC: ↔ $C_{m\acute{i}n}$ : ↔ $C_{m\acute{a}x}$ : ↑ 17%	
Noretindrona (1 mg una vez al día)/Rilpivirina	Noretindrona: AUC: ↔ $C_{m\acute{i}n}$ : ↔ $C_{m\acute{a}x}$ : ↔  Rilpivirina: AUC: ↔* $C_{m\acute{i}n}$ : ↔* $C_{m\acute{a}x}$ : ↔* * basado en controles históricos	
Etinilestradiol/Noretindrona/ Tenofovir disoproxilo	Etinilestradiol: AUC: ↔ $C_{m\acute{a}x}$ : ↔  Tenofovir: AUC: ↔ $C_{m\acute{a}x}$ : ↔	
Norgestimato/Etinilestradiol/ Tenofovir disoproxilo	Norgestimato: AUC: ↔ $C_{m\acute{a}x}$ : ↔ $C_{m\acute{i}n}$ : NP  Etinilestradiol: AUC: ↔ $C_{m\acute{a}x}$ : ↔ $C_{m\acute{i}n}$ : ↔	
<b>ANTIARRÍTMICOS</b>		
Digoxina/Emtricitabina	Interacción no estudiada.	No se requiere ajuste de la dosis.
Digoxina/Rilpivirina	Digoxina: AUC: ↔ $C_{m\acute{i}n}$ : NP $C_{m\acute{a}x}$ : ↔	
Digoxina/Tenofovir disoproxilo	Interacción no estudiada.	

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, $C_{máx}$ , $C_{mín}$	Recomendación relativa a la administración concomitante con Eviplera
<b>ANTICOAGULANTES</b>		
Dabigatrán etexilato	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Eviplera.	No se puede descartar un riesgo de aumento de las concentraciones plasmáticas de dabigatrán (inhibición de la (P-gp) intestinal).  La combinación de Eviplera y dabigatrán etexilato se debe usar con precaución.
<b>INMUNOSUPRESORES</b>		
Tacrolimus/Tenofovir disoproxilo/ Emtricitabina	Tacrolimus: AUC: ↔ $C_{máx}$ : ↔ $C_{mín}$ : NP  Emtricitabina: AUC: ↔ $C_{máx}$ : ↔ $C_{mín}$ : NP  Tenofovir: AUC: ↔ $C_{máx}$ : ↔ $C_{mín}$ : NP	No se requiere ajuste de la dosis.
<b>ANTIDIABÉTICOS</b>		
Metformina/Emtricitabina	Interacción no estudiada.	No se requiere ajuste de la dosis.
Metformina (850 mg dosis única)/ Rilpivirina	Metformina: AUC: ↔ $C_{mín}$ : NP $C_{máx}$ : ↔	
Metformina/Tenofovir disoproxilo	Interacción no estudiada.	
<b>PLANTAS MEDICINALES</b>		
Hierba de San Juan ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Eviplera.	Eviplera no se debe usar en combinación con productos que contengan hierba de San Juan, ya que la administración concomitante puede causar una reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina. Esto puede generar una pérdida del efecto terapéutico de Eviplera (ver sección 4.3).
<b>INHIBIDORES DE LA HMG CO-A REDUCTASA</b>		
Atorvastatina/Emtricitabina	Interacción no estudiada.	No se requiere ajuste de la dosis.
Atorvastatina (40 mg una vez al día)/Rilpivirina <sup>1</sup>	Atorvastatina: AUC: ↔ $C_{mín}$ : ↓ 15% $C_{máx}$ : ↑ 35%  Rilpivirina: AUC: ↔ $C_{mín}$ : ↔ $C_{máx}$ : ↓ 9%	
Atorvastatina/Tenofovir disoproxilo	Interacción no estudiada.	

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, $C_{m\acute{a}x}$ , $C_{m\acute{i}n}$	Recomendación relativa a la administración concomitante con Eviplera
<b>INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA TIPO 5 (PDE-5)</b>		
Sildenafil/Emtricitabina	Interacción no estudiada.	No se requiere ajuste de la dosis.
Sildenafil (50 mg dosis única)/ Rilpivirina <sup>1</sup>	Sildenafil: AUC: ↔ $C_{m\acute{i}n}$ : NP $C_{m\acute{a}x}$ : ↔  Rilpivirina: AUC: ↔ $C_{m\acute{i}n}$ : ↔ $C_{m\acute{a}x}$ : ↔	
Vardenafilo <sup>2</sup> Tadalafilo <sup>2</sup>	$C_{m\acute{i}n}$ : ↔ $C_{m\acute{a}x}$ : ↔	
Sildenafil/Tenofovir disoproxilo	Interacción no estudiada.	

NP = no procede.

- Este estudio de interacciones se ha realizado con una dosis más alta que la recomendada para rilpivirina hidrocloreto a fin de evaluar el efecto máximo sobre el medicamento administrado concomitantemente. La recomendación posológica es válida para la dosis recomendada de rilpivirina de 25 mg una vez al día.
- Estos son medicamentos pertenecientes a la misma clase, en los que se podrían predecir interacciones similares.
- Este estudio de interacciones se ha realizado con una dosis más alta que la recomendada para rilpivirina hidrocloreto a fin de evaluar el efecto máximo sobre el medicamento administrado concomitantemente.
- El metabolito circulante predominante de sofosbuvir.
- Estudio realizado con 100 mg adicionales de voxilaprevir para obtener las exposiciones a voxilaprevir esperadas en pacientes infectados por el virus de la hepatitis C (VHC).
- Estudio realizado con comprimidos de dosis fija de emtricitabina/rilpivirina/tenofovir alafenamida.

#### 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

##### Mujeres en edad fértil / anticoncepción en hombres y mujeres

El uso de Eviplera se debe acompañar del empleo de métodos anticonceptivos efectivos.

##### Embarazo

No hay estudios adecuados y bien controlados de Eviplera o sus componentes en mujeres embarazadas. Existe un número moderado de datos en mujeres embarazadas (datos entre 300 y 1.000 embarazos) que indican que no se producen malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal con el uso de rilpivirina (ver las secciones 4.4, 5.1 y 5.2). Durante el embarazo se observaron exposiciones inferiores de rilpivirina; por lo que se debe realizar un seguimiento estrecho de la carga viral. Existe un elevado número de datos en mujeres embarazadas (datos en más de 1.000 embarazos) que indican que no se producen malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal asociadas con emtricitabina y tenofovir disoproxilo.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción con los componentes de Eviplera (ver sección 5.3).

En caso necesario, se puede considerar el uso de Eviplera durante el embarazo.

##### Lactancia

Emtricitabina y tenofovir disoproxilo se excretan en la leche materna. Se desconoce si rilpivirina se excreta en la leche humana. Rilpivirina se excreta en la leche de ratas.

No hay datos suficientes sobre los efectos de Eviplera en recién nacidos/niños.

Debido al potencial de reacciones adversas en lactantes, se debe indicar a las mujeres que no den el pecho si están tomando Eviplera.

Para evitar la transmisión del VIH al lactante, se recomienda que las mujeres que conviven con el VIH no den el pecho a sus hijos.

### Fertilidad

No hay datos en humanos disponibles sobre el efecto de Eviplera en la fertilidad. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales de emtricitabina, rilpivirina hidrocloreuro o tenofovir disoproxilo en términos de la fertilidad.

### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de Eviplera sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, hay que informar a los pacientes que se han notificado casos de cansancio, mareos y somnolencia durante el tratamiento con los componentes de Eviplera (ver sección 4.8). Esto se debe tener en cuenta al evaluar la capacidad de un paciente para conducir o manejar maquinaria.

### **4.8 Reacciones adversas**

#### Resumen del perfil de seguridad

La combinación de emtricitabina, rilpivirina y tenofovir disoproxilo ha sido estudiada como los productos componentes en pacientes *naïve* (estudios de fase III C209 y C215). Eviplera, tratamiento en un único comprimido al día (STR), ha sido estudiado en pacientes con supresión virológica que cambiaron desde una pauta que contenía un IP potenciado con ritonavir (estudio GS-US-264-0106 de fase III) o desde efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo (estudio GS-US-264-0111 de fase IIb). En pacientes *naïve* las reacciones adversas más frecuentemente notificadas, consideradas posible o probablemente relacionadas con rilpivirina hidrocloreuro y emtricitabina /tenofovir disoproxilo, fueron náuseas (9%), mareos (8%), pesadillas (8%), cefalea (6%), diarrea (5%) e insomnio (5%) (datos combinados de los estudios clínicos de fase III C209 y C215, ver sección 5.1). En los pacientes con supresión virológica que cambiaron a Eviplera, las reacciones adversas más frecuentemente notificadas, consideradas posible o probablemente relacionadas con Eviplera fueron cansancio (3%), diarrea (3%), náuseas (2%) e insomnio (2%) (datos correspondientes a 48 semanas del estudio GS-US-264-0106 de fase III). El perfil de seguridad de emtricitabina y tenofovir disoproxilo en estos estudios, fue coherente con la experiencia previa con estos fármacos, cuando cada uno fue administrado con otros fármacos antirretrovirales.

En pacientes que reciben tenofovir disoproxilo, se han notificado acontecimientos raros de insuficiencia renal, fallo renal y acontecimientos poco frecuentes de tubulopatía proximal renal (incluyendo Síndrome de Fanconi), que a veces llevan a anomalías óseas (que contribuyen rara vez a fracturas). Se recomienda monitorizar la función renal de los pacientes que reciben Eviplera (ver sección 4.4).

La interrupción del tratamiento con Eviplera en pacientes coinfectados con VIH y VHB puede asociarse con exacerbaciones agudas graves de la hepatitis (ver sección 4.4).

#### Tabla resumen de reacciones adversas

Las reacciones adversas con sospecha (o al menos posibilidad) de estar relacionadas con los componentes de Eviplera a partir de la experiencia en estudios clínicos y poscomercialización, se encuentran listadas en la Tabla 2, a continuación, según la clasificación de sistemas de órganos y frecuencia. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ) o raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ).

**Tabla 2: Resumen tabulado de reacciones adversas a Eviplera a partir de la experiencia en estudios clínicos y poscomercialización con Eviplera y sus componentes individuales**

<b>Frecuencia</b>	<b>Reacción adversa</b>
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	
Frecuentes:	neutropenia <sup>1</sup> , disminución del recuento de leucocitos <sup>2</sup> , disminución de la hemoglobina <sup>2</sup> , disminución del recuento de plaquetas <sup>2</sup>
Poco frecuentes:	anemia <sup>1,4</sup>
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	
Frecuentes:	reacción alérgica <sup>1</sup>
Poco frecuentes:	síndrome de reconstitución inmune
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	
Muy frecuentes:	aumento del colesterol total (en ayunas) <sup>2</sup> , aumento del colesterol-LDL (en ayunas) <sup>2</sup> , hipofosfatemia <sup>3,5</sup>
Frecuentes:	hipertrigliceridemia <sup>1,2</sup> , hiperglucemia <sup>1</sup> , disminución del apetito <sup>2</sup>
Poco frecuentes:	hipopotasemia <sup>3,5</sup>
Raras:	acidosis láctica <sup>3</sup>
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	
Muy frecuentes:	insomnio <sup>1,2</sup>
Frecuentes:	depresión <sup>2</sup> , estado de ánimo deprimido <sup>2</sup> , trastornos del sueño <sup>2</sup> , pesadillas <sup>1,2</sup>
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
Muy frecuentes:	cefalea <sup>1,2,3</sup> , mareos <sup>1,2,3</sup>
Frecuentes:	somnolencia <sup>2</sup>
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	
Muy frecuentes:	aumento de la amilasa pancreática <sup>2</sup> , vómitos <sup>1,2,3</sup> , diarrea <sup>1,3</sup> , náuseas <sup>1,2,3</sup>
Frecuentes:	elevación de amilasa incluyendo elevación de amilasa pancreática <sup>1</sup> , elevación de lipasa sérica <sup>1,2</sup> , dolor abdominal <sup>1,2,3</sup> , molestias abdominales <sup>2</sup> , distensión abdominal <sup>3</sup> , dispepsia <sup>1</sup> , flatulencia <sup>3</sup> , sequedad de boca <sup>2</sup>
Poco frecuentes:	pancreatitis <sup>3</sup>
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	
Muy frecuentes:	aumento de las transaminasas (AST y/o ALT) <sup>1,2,3</sup>
Frecuentes:	aumento de la bilirrubina <sup>1,2</sup>
Raras:	hepatitis <sup>3</sup> , esteatosis hepática <sup>3</sup>
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	
Muy frecuentes:	exantema <sup>1,2,3</sup>
Frecuentes:	erupción vesiculobullosa <sup>1</sup> , erupción pustular <sup>1</sup> , urticaria <sup>1</sup> , hiperpigmentación de la piel <sup>1,4</sup> , erupción maculopapular <sup>1</sup> , prurito <sup>1</sup>
Poco frecuentes:	angioedema <sup>1,3,6</sup> , reacciones cutáneas graves con síntomas sistémicos <sup>7</sup>
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	
Muy frecuentes:	elevación de la creatina quinasa <sup>1</sup>
Frecuentes:	densidad mineral ósea disminuida <sup>3</sup>
Poco frecuentes:	rabdomiolisis <sup>3,5</sup> , debilidad muscular <sup>3,5</sup>
Raras:	osteomalacia (manifestada como dolor de huesos y que contribuye rara vez a fracturas) <sup>3,5,8</sup> , miopatía <sup>3,5</sup>
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	
Poco frecuentes:	tubulopatía renal proximal incluyendo síndrome de Fanconi <sup>3</sup> , aumento de creatinina <sup>3</sup> , proteinuria <sup>3</sup>
Raras:	fracaso renal (agudo y crónico) <sup>3</sup> , necrosis tubular aguda <sup>3</sup> , nefritis (incluyendo nefritis intersticial aguda) <sup>3,8</sup> , diabetes insípida nefrogénica <sup>3</sup>
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	
Muy frecuentes:	astenia <sup>1,3</sup>
Frecuentes:	dolor <sup>1</sup> , cansancio <sup>2</sup>

1 Reacción adversa identificada para emtricitabina.

2 Reacción adversa identificada para rilpivirina hidrócloruro.

3 Reacción adversa identificada para tenofovir disoproxil.

4 Cuando se administró emtricitabina a pacientes pediátricos fue frecuente la anemia y fue muy frecuente la hiperpigmentación de la piel (ver sección 4.8, *Población pediátrica*).

5 Esta reacción adversa puede ocurrir como consecuencia de una tubulopatía renal proximal. En ausencia de ésta no se considera que esté causalmente asociada a tenofovir disoproxil.

6 Esta fue una reacción adversa rara para tenofovir disoproxil. También se identificó como una reacción adversa para emtricitabina mediante la vigilancia poscomercialización pero no se observó en los estudios clínicos aleatorizados controlados en adultos ni en estudios clínicos pediátricos del VIH con emtricitabina. La categoría de frecuencia de poco

frecuente se estimó a partir de un cálculo estadístico basado en el número total de pacientes expuestos a emtricitabina en estos estudios clínicos (n = 1.563).

- 7 Esta reacción adversa se identificó mediante la vigilancia poscomercialización de Eviplera (combinación a dosis fija) pero no se observó en los estudios clínicos aleatorizados controlados con Eviplera. La categoría de frecuencia se estimó a partir de un cálculo estadístico basado en el número total de pacientes expuestos a Eviplera o a todos sus componentes en estudios clínicos aleatorizados controlados (n = 1.261). Ver sección 4.8, *Descripción de las reacciones adversas seleccionadas*.
- 8 Esta reacción adversa se identificó mediante la vigilancia poscomercialización de tenofovir disoproxilato pero no se observó en los estudios clínicos aleatorizados controlados ni en el programa de acceso expandido de tenofovir disoproxilato. La categoría de frecuencia se estimó a partir de un cálculo estadístico basado en el número total de pacientes expuestos a tenofovir disoproxilato en estudios clínicos aleatorizados controlados y en el programa de acceso expandido (n = 7.319).

## Anomalías analíticas

### *Lípidos*

A las 96 semanas, en los estudios de fase III, C209 y C215, combinados, con pacientes *naïve*, en el grupo tratado con rilpivirina, el cambio medio con respecto a la situación basal en el colesterol total (en ayunas) fue de 5 mg/dl, en el colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) (en ayunas) de 4 mg/dl, en el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) (en ayunas) de 1 mg/dl y en los triglicéridos (en ayunas) de -7 mg/dl. En el estudio de fase III GS-US-264-0106 de pacientes con supresión virológica que cambiaron a Eviplera desde una pauta que contenía un IP con ritonavir, a las 48 semanas el cambio medio con respecto a la situación basal en el colesterol total (en ayunas) fue de -24 mg/dl, en el colesterol-HDL (en ayunas) de -2 mg/dl, en el colesterol-LDL (en ayunas) de -16 mg/dl y en los triglicéridos (en ayunas) de -64 mg/dl.

## Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

### *Insuficiencia renal*

Dado que Eviplera puede causar daño renal, se recomienda monitorizar la función renal (ver las secciones 4.4 y 4.8 *Resumen del perfil de seguridad*). La tubulopatía renal proximal generalmente se resolvió o mejoró tras la interrupción de tenofovir disoproxilato. Sin embargo, en algunos pacientes, el descenso del CrCl no se resolvió completamente a pesar de la interrupción de tenofovir disoproxilato. Los pacientes en riesgo de insuficiencia renal (como los pacientes con factores de riesgo renal en la situación basal, enfermedad avanzada por el VIH o en tratamiento con medicamentos nefrotóxicos concomitantes) presentan un riesgo aumentado de sufrir una recuperación incompleta de la función renal a pesar de la interrupción de tenofovir disoproxilato (ver sección 4.4).

### *Acidosis láctica*

Se han notificado casos de acidosis láctica con tenofovir disoproxilato solo o en combinación con otros antirretrovirales. Los pacientes con factores de predisposición, como pacientes con enfermedad hepática descompensada o pacientes que reciben medicamentos concomitantes que se conoce que causan acidosis láctica, tienen un mayor riesgo de presentar acidosis láctica grave durante el tratamiento con tenofovir disoproxilato, lo que incluye desenlaces mortales.

### *Parámetros metabólicos*

El peso y los niveles de glucosa y lípidos en la sangre pueden aumentar durante el tratamiento antirretroviral (ver sección 4.4).

### *Síndrome de Reconstitución Inmune*

Al inicio de la TARV, en los pacientes infectados por el VIH con deficiencia inmune grave, puede aparecer una reacción inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas. También se han notificado trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune); sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento (ver sección 4.4).

### *Osteonecrosis*

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con factores de riesgo generalmente reconocidos, enfermedad avanzada por el VIH o exposición prolongada a la TARC. Se desconoce la frecuencia de esta reacción adversa (ver sección 4.4).

### *Reacciones cutáneas graves*

Se han notificado reacciones cutáneas graves con síntomas sistémicos durante la experiencia poscomercialización de Eviplera, que incluyen exantemas acompañados de fiebre, ampollas, conjuntivitis, angioedema, valores elevados de las pruebas de la función hepática y/o eosinofilia (ver sección 4.4).

### Población pediátrica

No hay datos suficientes de seguridad disponibles para niños menores de 18 años. Eviplera no está recomendado en esta población (ver sección 4.2).

Cuando se administró emtricitabina (uno de los componentes de Eviplera) a pacientes pediátricos, se observaron las siguientes reacciones adversas con más frecuencia, además de las reacciones adversas notificadas en adultos: la anemia fue frecuente (9,5 %) y la hiperpigmentación de la piel fue muy frecuente (31,8 %) en los pacientes pediátricos (ver sección 4.8, Tabla *resumen de reacciones adversas*).

### Otras poblaciones especiales

#### *Pacientes de edad avanzada*

No se ha estudiado Eviplera en pacientes mayores de 65 años de edad. Los pacientes de edad avanzada son más propensos a tener la función renal disminuida, por tanto se debe tener precaución cuando se trate a pacientes de edad avanzada con Eviplera (ver sección 4.4).

#### *Pacientes con insuficiencia renal*

Dado que tenofovir disoproxilo puede ocasionar toxicidad renal, se recomienda una estrecha monitorización de la función renal en cualquier paciente con insuficiencia renal tratado con Eviplera (ver las secciones 4.2, 4.4 y 5.2).

#### *Pacientes coinfectados por el VIH/VHB o el VHC*

El perfil de las reacciones adversas de emtricitabina, rilpivirina hidrocloreuro y tenofovir disoproxilo en los pacientes coinfectados por el VIH/VHB o el VIH/VHC fue similar al observado en los pacientes infectados por el VIH sin coinfección. Sin embargo, como cabe esperar de esta población, la AST y la ALT se elevaron con más frecuencia que en la población general infectada por el VIH.

#### *Exacerbaciones de la hepatitis tras la interrupción del tratamiento*

En pacientes infectados por el VIH coinfectados por el VHB, han aparecido evidencias clínicas y de laboratorio, de hepatitis, tras la interrupción del tratamiento (ver sección 4.4).

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el Apéndice V.

## **4.9 Sobredosis**

En caso de sobredosis se puede observar un riesgo mayor de reacciones adversas asociadas a Eviplera y a sus componentes individuales.

En caso de sobredosis, se debe vigilar al paciente por si hay evidencia de toxicidad (ver sección 4.8), y administrar tratamiento de apoyo si fuera necesario, incluidas la observación del estado clínico del paciente y la monitorización de las constantes vitales y el ECG (intervalo QT).

No existe un antídoto específico para la sobredosis con Eviplera. Hasta un 30% de la dosis de emtricitabina y aproximadamente un 10% de la dosis de tenofovir se pueden eliminar mediante hemodiálisis. Se desconoce si emtricitabina o tenofovir pueden eliminarse con diálisis peritoneal. Dado que rilpivirina presenta una elevada unión a proteínas, es improbable que la diálisis produzca una eliminación significativa del principio activo. Se debe hacer un control adicional según se indique clínicamente o lo recomiende el centro nacional de toxicología, si se dispone.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antiviral para uso sistémico; antivirales para el tratamiento de infecciones por VIH, combinaciones. Código ATC: J05AR08.

#### Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

Emtricitabina es un análogo nucleósido de citidina. Tenofovir disoproxilo se transforma *in vivo* en tenofovir, que es un análogo nucleósido monofosfato (nucleótido), de adenosina monofosfato. Ambos, emtricitabina y tenofovir, tienen actividad específica frente al VIH-1, el VIH-2 y el VHB.

Rilpivirina es un ITINN del VIH-1 del grupo de las diarilpirimidinas. La actividad de rilpivirina está mediada por una inhibición no competitiva de la transcriptasa inversa (TI) del VIH-1.

Emtricitabina y tenofovir son fosforilados por enzimas celulares para formar emtricitabina trifosfato y tenofovir difosfato, respectivamente. Estudios *in vitro* han mostrado que tanto emtricitabina como tenofovir pueden ser completamente fosforilados cuando se combinan juntos en las células. Emtricitabina trifosfato y tenofovir difosfato inhiben competitivamente la TI del VIH-1, produciendo la terminación de la cadena de ADN.

Tanto emtricitabina trifosfato como tenofovir difosfato son inhibidores débiles de las polimerasas del ADN de los mamíferos y no hay ninguna evidencia de toxicidad mitocondrial *in vitro* o *in vivo*. Rilpivirina no inhibe las polimerasas del ADN celulares humanas  $\alpha$ ,  $\beta$  ni la polimerasa del ADN mitocondrial  $\gamma$ .

#### Actividad antiviral *in vitro*

La triple combinación de emtricitabina, rilpivirina y tenofovir demostró actividad antiviral sinérgica en cultivos celulares.

La actividad antiviral de emtricitabina frente a aislados clínicos y de laboratorio del VIH-1 se evaluó en líneas celulares linfoblastoides, en la línea celular MAGI-CCR5 y en células mononucleares de sangre periférica. Los valores de la concentración efectiva al 50% (CE<sub>50</sub>) para emtricitabina oscilaron entre 0,0013 y 0,64  $\mu$ M.

Emtricitabina mostró actividad antiviral en cultivos celulares frente a los subtipos del VIH-1 A, B, C, D, E, F y G (con valores de CE<sub>50</sub> de 0,007 a 0,075  $\mu$ M) y presentó actividad específica de cepa frente al VIH-2 (con valores de CE<sub>50</sub> de 0,007 a 1,5  $\mu$ M).

En estudios de combinación de emtricitabina con ITIAN (abacavir, didanosina, lamivudina, estavudina, tenofovir y zidovudina), ITINN (delavirdina, efavirenz, nevirapina y rilpivirina) e IP (amprenavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir), se han observado efectos aditivos a sinérgicos.

Rilpivirina mostró actividad frente a cepas de laboratorio del VIH-1 de tipo salvaje en líneas de linfocitos T infectadas de forma aguda con un valor mediano de la  $CE_{50}$  para el VIH-1/IIIB de 0,73 nM (0,27 ng/ml). Aunque rilpivirina demostró una actividad *in vitro* limitada frente al VIH-2 con valores de  $CE_{50}$  de 2,510 a 10.830 nM (920 a 3.970 ng/ml), no se recomienda el tratamiento de la infección por el VIH-2 con rilpivirina hidrocloreto en ausencia de datos clínicos.

Rilpivirina también demostró actividad antiviral frente a un amplio panel de aislados primarios del grupo M del VIH-1 (subtipo A, B, C, D, F, G, H) con valores de  $CE_{50}$  de 0,07 a 1,01 nM (0,03 a 0,37 ng/ml) y de aislados primarios del grupo O con valores de  $CE_{50}$  de 2,88 a 8,45 nM (1,06 a 3,10 ng/ml).

La actividad antiviral de tenofovir frente a aislados clínicos y de laboratorio del VIH-1 se evaluó en líneas celulares linfoblastoides, células monocíticas/macrofágicas primarias y linfocitos de sangre periférica. Los valores de la  $CE_{50}$  de tenofovir oscilaron entre 0,04 y 8,5  $\mu$ M.

Tenofovir mostró actividad antiviral en cultivos celulares frente al VIH-1 subtipo A, B, C, D, E, F, G y O (con valores de  $CE_{50}$  de 0,5 a 2,2  $\mu$ M) y actividad específica de cepa frente al VIH-2 (con valores de  $CE_{50}$  de 1,6 a 5,5  $\mu$ M).

En estudios de combinación de tenofovir con ITIAN (abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina, estavudina y zidovudina), ITINN (delavirdina, efavirenz, nevirapina y rilpivirina) e IP (amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir), se han observado efectos aditivos a sinérgicos.

### Resistencia

Teniendo en cuenta todos los datos *in vitro* disponibles y los datos generados en pacientes sin tratamiento previo, las siguientes mutaciones asociadas a resistencia en la TI del VIH-1, cuando se encuentran presentes en la situación basal, pueden afectar a la actividad de Eviplera: K65R, K70E, K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138Q, E138R, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, M184I, M184V, Y188L, H221Y, F227C, M230I, M230L y la combinación de L100I y K103N.

No se puede excluir un impacto negativo por mutaciones de los ITINN diferentes de las enumeradas anteriormente (p. ej. las mutaciones K103N o L100I como mutaciones aisladas), ya que esto no se ha estudiado *in vivo* en un número suficiente de pacientes.

Al igual que con otros medicamentos antirretrovirales, las pruebas de resistencia y/o los antecedentes de resistencia deben guiar el uso de Eviplera (ver sección 4.4).

### *En cultivos celulares*

Se ha observado resistencia a emtricitabina o tenofovir *in vitro* y en algunos pacientes infectados por el VIH-1, debida al desarrollo de la sustitución M184V o M184I en la TI con emtricitabina o la sustitución K65R en la TI con tenofovir. Además, una sustitución K70E en la TI del VIH-1 ha sido seleccionada por tenofovir y genera una susceptibilidad reducida de bajo nivel a abacavir, emtricitabina, tenofovir y lamivudina. No se han identificado otros patrones de resistencia a emtricitabina o tenofovir. Los virus resistentes a emtricitabina con la mutación M184V/I mostraron resistencia cruzada con lamivudina, pero conservaron la sensibilidad a didanosina, estavudina, tenofovir, zalcitabina y zidovudina. La mutación K65R también puede ser seleccionada por abacavir o didanosina y genera una sensibilidad reducida a estos agentes y a lamivudina, emtricitabina y tenofovir. Tenofovir disoproxilato debe evitarse en pacientes con VIH-1 portador de la mutación K65R. Los mutantes K65R, M184V y K65R+M184V del VIH-1 siguen siendo totalmente susceptibles a rilpivirina.

Se seleccionaron cepas resistentes a rilpivirina en cultivos celulares comenzando con VIH-1 de tipo salvaje de diferentes orígenes y subtipos, así como VIH-1 resistente a ITINN. Las mutaciones asociadas a resistencia que surgieron y se observaron con mayor frecuencia fueron L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C y M230I.

#### *En pacientes naïve infectados por el VIH-1*

Para los análisis de resistencia se utilizó una definición más amplia de fracaso virológico que en el análisis principal de eficacia. En el análisis acumulativo y combinado de resistencia en la semana 96, correspondiente a los pacientes que recibieron rilpivirina en combinación con emtricitabina/tenofovir disoproxilo, se observó mayor riesgo de fracaso virológico en los pacientes del grupo tratado con rilpivirina en las primeras 48 semanas de estos estudios (11,5% en el grupo tratado con rilpivirina y 4,2% en el tratado con efavirenz), mientras que, desde el análisis de la semana 48 al de la semana 96, se observaron tasas bajas de fracaso virológico (15 pacientes o el 2,7% en el grupo tratado con rilpivirina, y 14 pacientes o el 2,6% en el grupo tratado con efavirenz), similares entre los grupos de tratamiento. De estos fracasos virológicos, 5/15 (rilpivirina) y 5/14 (efavirenz) fueron en pacientes con una carga viral basal de  $\leq 100.000$  copias/ml.

En la semana 96, el análisis combinado de resistencia de los pacientes tratados con emtricitabina/tenofovir disoproxilo + rilpivirina hidrocloreto en los estudios clínicos de fase III C209 y C215, hubo 78 pacientes con fracaso virológico, para 71 de los cuales se disponía de información sobre resistencias genotípicas. En este análisis, las mutaciones asociadas con resistencia a ITINN que aparecieron con mayor frecuencia en estos pacientes fueron: V90I, K101E, E138K/Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y y F227C. Las mutaciones más frecuentes fueron las mismas en los análisis de la semana 48 y de la semana 96. En los estudios, la presencia de las mutaciones V90I y V189I en la situación basal no afectó a la respuesta. La sustitución E138K apareció con mayor frecuencia durante el tratamiento con rilpivirina, habitualmente en combinación con la sustitución M184I. El 52% de los pacientes con fracaso virológico en el grupo de tratamiento con rilpivirina presentó mutaciones concomitantes para ITINN e ITIAN. Las mutaciones asociadas con resistencia a ITIAN que aparecieron en 3 o más pacientes fueron K65R, K70E, M184V/I y K219E durante el periodo de tratamiento.

Hasta la semana 96, en una menor cantidad de pacientes del grupo tratado con rilpivirina con una carga viral basal  $\leq 100.000$  copias/ml aparecieron sustituciones asociadas a la resistencia y/o resistencia fenotípica a rilpivirina (7/288) que en los pacientes con una carga viral basal  $> 100.000$  copias/ml (30/262). En los pacientes que presentaron resistencia a rilpivirina, 4/7 pacientes con una carga viral basal  $\leq 100.000$  copias/ml y 28/30 pacientes con una carga viral basal  $> 100.000$  copias/ml presentaron una resistencia cruzada a otros ITINN.

#### *En pacientes con supresión virológica infectados por el VIH-1*

##### *Estudio GS-US-264-0106:*

De los 469 pacientes tratados con Eviplera (317 pacientes que cambiaron a Eviplera en la situación basal [grupo de Eviplera] y 152 pacientes que cambiaron en la semana 24 [grupo de cambio retardado]), se analizó a un total de 7 pacientes en cuanto a desarrollo de resistencia y todos ellos disponían de datos genotípicos y fenotípicos. Hasta la semana 24, dos pacientes que cambiaron a Eviplera en la situación basal (2 de 317 pacientes, 0,6%) y un paciente que mantuvo su pauta basada en un IP potenciado con ritonavir (grupo que mantuvo la pauta basal [MPB]; 1 de 159 pacientes, 0,6%) desarrollaron resistencia genotípica y/o fenotípica a los fármacos del estudio. Después de la semana 24, el VIH-1 de 2 pacientes adicionales del grupo de Eviplera desarrolló resistencia en la semana 48 (un total de 4 de 469 pacientes, 0,9%). Los 3 pacientes restantes tratados con Eviplera no mostraron resistencia emergente.

Las mutaciones más frecuentes de resistencia emergente en los pacientes tratados con Eviplera fueron la M184V/I y la E138K en la TI. Todos los pacientes siguieron siendo sensibles a tenofovir. De los 24 pacientes tratados con Eviplera que presentaron la sustitución K103N asociada a ITINN preexistente en la situación basal en su VIH-1, 17 de 18 pacientes del grupo de Eviplera y 5 de 6 pacientes del grupo MPB mantuvieron la supresión virológica después de cambiar a Eviplera durante 48 semanas y 24 semanas respectivamente. Un paciente con K103N preexistente en la situación basal sufrió fracaso virológico con una resistencia emergente adicional en la semana 48.

#### *Estudio GS-US-264-0111:*

Hasta la semana 48, no se desarrolló ninguna resistencia emergente en los 2 pacientes que fracasaron virológicamente entre los pacientes que habían cambiado a Eviplera desde efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo (0 de 49 pacientes).

#### Resistencia cruzada

No se ha demostrado ninguna resistencia cruzada significativa entre las variantes del VIH-1 resistentes a rilpivirina y emtricitabina o tenofovir, ni tampoco entre las variantes resistentes a emtricitabina o tenofovir y rilpivirina.

#### *En cultivos celulares*

##### *Emtricitabina*

Los virus resistentes a emtricitabina con la sustitución M184V/I presentaron resistencia cruzada a lamivudina, pero conservaron la sensibilidad a didanosina, estavudina, tenofovir y zidovudina.

Los virus portadores de sustituciones que confieren una susceptibilidad reducida a estavudina y zidovudina - mutaciones asociadas a análogos de timidina (TAM) (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, K219Q/E) - o a la didanosina (L74V) siguieron siendo sensibles a emtricitabina. El VIH-1 con la sustitución K103N u otras sustituciones asociadas con resistencia a rilpivirina y otros ITINN fue susceptible a emtricitabina.

##### *Rilpivirina hidrocloreto*

En un panel de 67 cepas de laboratorio recombinantes del VIH-1 con una mutación asociada a resistencia en posiciones de la TI asociadas con resistencia a los ITINN, incluidas las más frecuentemente encontradas K103N y Y181C, rilpivirina mostró actividad antiviral frente a 64 (96%) de estas cepas. Las mutaciones asociadas a resistencia únicas asociadas con una pérdida de la susceptibilidad a rilpivirina fueron: K101P y Y181V/I. La sustitución K103N por sí sola no ocasionó una disminución de la susceptibilidad a rilpivirina, pero la combinación de K103N y L100I ocasionó una susceptibilidad 7 veces menor a rilpivirina. En otro estudio, la sustitución Y188L dio lugar a una susceptibilidad 9 veces menor a rilpivirina para aislados clínicos y 6 veces menor para los mutantes de sitio dirigido.

##### *Tenofovir disoproxilo*

La sustitución K65R y también la K70E generan una susceptibilidad reducida a abacavir, didanosina, lamivudina, emtricitabina y tenofovir, pero conservan la sensibilidad a zidovudina.

Los pacientes cuyo VIH-1 expresa tres o más TAM que incluyen la sustitución M41L o la sustitución L210W de la TI mostraron una respuesta reducida a tenofovir disoproxilo.

La respuesta virológica a tenofovir disoproxilo no se redujo en los pacientes cuyo VIH-1 expresaba la sustitución M184V asociada a resistencia a abacavir/emtricitabina/lamivudina.

Los VIH-1 con las sustituciones K103N, Y181C o asociadas a rilpivirina con resistencia a los ITINN fueron susceptibles a tenofovir.

#### *En pacientes naïve*

En la Tabla 3 a continuación se muestran los resultados de resistencia, incluso la resistencia cruzada a otros ITINN, en pacientes que recibieron rilpivirina hidrocloreto en combinación con emtricitabina/tenofovir disoproxilo en los estudios de fase III (datos combinados de C209 y C215) y experimentaron fracaso virológico.

**Tabla 3: Resultados de resistencia fenotípica y resistencia cruzada de los estudios C209 y C215 (datos combinados) para pacientes que recibieron rilpivirina hidrocloreuro en combinación con emtricitabina/tenofovir disoproxilato en la semana 96 (basados en el análisis de resistencia)**

	En pacientes con datos fenotípicos (n = 66)	En pacientes con carga viral basal ≤ 100.000 copias/ml (n = 22)	En pacientes con carga viral basal > 100.000 copias/ml (n = 44)
Resistencia a rilpivirina <sup>1</sup>	31/66	4/22	27/44
Resistencia cruzada <sup>2</sup> a			
etravirina	28/31	3/4	25/27
efavirenz	27/31	3/4	24/27
nevirapina	13/31	1/4	12/27
Resistencia a la emtricitabina/lamivudina (M184I/V)	40/66	9/22	31/44
Resistencia al tenofovir (K65R)	2/66	0/22	2/44

1 Resistencia fenotípica a rilpivirina (cambio de > 3,7 veces en comparación con el control).

2 Resistencia fenotípica (Antivirogram).

#### *En pacientes con supresión virológica infectados por el VIH-1*

En el estudio GS-US-264-0106, 4 de 469 pacientes que cambiaron desde una pauta basada en un inhibidor de la proteasa (IP) potenciado con ritonavir a Eviplera presentaron un VIH-1 con susceptibilidad reducida a al menos uno de los componentes de Eviplera hasta la semana 48. Se observó en 4 casos una resistencia de novo a emtricitabina/lamivudina, y en 2 casos también a rilpivirina, con una resistencia cruzada consiguiente a efavirenz (2/2), nevirapina (2/2) y etravirina (1/2).

#### Efectos en el electrocardiograma

El efecto de rilpivirina hidrocloreuro en su dosis recomendada de 25 mg una vez al día sobre el intervalo QTcF se evaluó en un estudio cruzado, aleatorizado y controlado con placebo y fármaco activo (moxifloxacino 400 mg una vez al día) en 60 adultos sanos, con 13 mediciones a lo largo de 24 horas en el estado estacionario. Rilpivirina hidrocloreuro en su dosis recomendada de 25 mg una vez al día no se asocia con un efecto clínicamente importante sobre el QTc.

Cuando se estudiaron dosis supraterapéuticas de 75 mg una vez al día y 300 mg una vez al día de rilpivirina hidrocloreuro en adultos sanos, las diferencias medias máximas sincronizadas con el tiempo (límite superior de confianza del 95%) en el intervalo QTcF con respecto al placebo tras la corrección para la situación basal fueron 10,7 (15,3) y 23,3 (28,4) ms, respectivamente. La administración en el estado estacionario de 75 mg de rilpivirina hidrocloreuro una vez al día y 300 mg una vez al día dio lugar a una C<sub>máx</sub> media aproximadamente 2,6 y 6,7 veces más alta, respectivamente, que la C<sub>máx</sub> media en estado estacionario observada con la dosis de rilpivirina hidrocloreuro recomendada de 25 mg una vez al día.

#### Experiencia clínica

##### *Pacientes naïve infectados por el VIH-1*

La eficacia de Eviplera se basa en los análisis de los datos correspondientes a 96 semanas de los dos estudios controlados, aleatorizados y a doble ciego C209 y C215. Se reclutaron pacientes naïve infectados por el VIH-1 (n = 1.368) con un ARN del VIH-1 plasmático ≥ 5.000 copias/ml y se les realizaron pruebas sistemáticas en busca de susceptibilidad a los ITIANt y de ausencia de mutaciones asociadas a resistencia específicas frente a ITINN. El diseño de los estudios es idéntico, con la excepción de la pauta de base (PB). Se aleatorizó a los pacientes en proporción 1:1 a recibir rilpivirina hidrocloreuro 25 mg (n = 686) una vez al día o efavirenz 600 mg (n = 682) una vez al día, además de una PB. En el estudio C209 (n = 690), la PB era emtricitabina/tenofovir disoproxilato. En el estudio C215 (n = 678), la PB estaba constituida por 2 ITIANt seleccionados por el investigador:

emtricitabina/tenofovir disoproxilo (60%, n = 406) o lamivudina/zidovudina (30%, n = 204) o abacavir más lamivudina (10%, n = 68).

En el análisis combinado de C209 y C215 de los pacientes tratados con una pauta de base de emtricitabina/tenofovir disoproxilo, las características demográficas y basales estaban equilibradas entre los grupos de tratamiento con rilpivirina y efavirenz. En la Tabla 4 se muestran las características demográficas y características basales de la enfermedad, seleccionadas. La mediana del ARN del VIH-1 plasmático era de 5,0 y de 5,0 log<sub>10</sub> copias/ml y la mediana del recuento de CD4+ de 247 x 10<sup>6</sup> células/l y 261 x 10<sup>6</sup> células/l para los pacientes aleatorizados a los grupos tratados con rilpivirina y efavirenz, respectivamente.

**Tabla 4: Características demográficas y basales de los pacientes adultos *naïve* infectados por el VIH-1 en los estudios C209 y C215 (datos combinados para los pacientes tratados con rilpivirina hidrocloreuro o efavirenz en combinación con emtricitabina/tenofovir disoproxilo) en la semana 96**

	<b>Rilpivirina + Emtricitabina/ Tenofovir disoproxilo n = 550</b>	<b>Efavirenz + Emtricitabina/ Tenofovir disoproxilo n = 546</b>
<b>Características demográficas</b>		
Mediana de la edad (rango), años	36,0 (18-78)	36,0 (19-69)
Sexo		
Hombres	78%	79%
Mujeres	22%	21%
Etnia		
Blancos	64%	61%
Negros/Afroamericanos	25%	23%
Asiáticos	10%	13%
Otros	1%	1%
La legislación local no permite preguntar	1%	1%
<b>Características basales de la enfermedad</b>		
Mediana del ARN del VIH-1 plasmático basal (rango) en log <sub>10</sub> copias/ml	5,0 (2-7)	5,0 (3-7)
Mediana del recuento basal de células CD4+ (rango), x 10 <sup>6</sup> células/l	247 (1-888)	261 (1-857)
Porcentaje de pacientes con coinfección por el VHB/VHC	7,7%	8,1%

En la Tabla 5 se muestra un análisis por subgrupos de la respuesta virológica (ARN del VIH-1 < 50 copias/ml), tanto a las 48 semanas como a las 96 semanas, y del fracaso virológico según la carga viral basal (datos combinados de los dos estudios clínicos de fase III, C209 y C215, para pacientes tratados con la pauta de base de emtricitabina/tenofovir disoproxilo). La tasa de respuesta (carga viral no detectada, confirmada de ARN del VIH-1 < 50 copias/ml) en la semana 96 fue comparable entre los grupos de tratamiento con rilpivirina y efavirenz. La incidencia de fracaso virológico fue mayor en el grupo tratado con rilpivirina que en el tratado con efavirenz en la semana 96; no obstante, la mayor parte de los fracasos virológicos ocurrieron en las primeras 48 semanas de tratamiento. Las interrupciones por acontecimientos adversos fueron mayores en el grupo de tratamiento con efavirenz en la semana 96 que en el grupo de tratamiento con rilpivirina.

**Tabla 5: Resultados virológicos del tratamiento aleatorizado de los estudios C209 y C215 (datos combinados para los pacientes tratados con rilpivirina hidrocloreuro o efavirenz en combinación con emtricitabina/tenofovir disoproxilo) en la semana 48 (primario) y en la semana 96**

	<b>Rilpivirina + Emtricitabina/ Tenofovir disoproxilo n = 550</b>	<b>Efavirenz + Emtricitabina/ Tenofovir disoproxilo n = 546</b>	<b>Rilpivirina + Emtricitabina/ Tenofovir disoproxilo n = 550</b>	<b>Efavirenz + Emtricitabina/ Tenofovir disoproxilo n = 546</b>
	<b>Semana 48</b>		<b>Semana 96</b>	
<b>Respuesta general</b> (ARN del VIH-1 < 50 copias/ml (TPRV <sup>a</sup> )) <sup>b</sup>	83,5% (459/550) (80,4; 86,6)	82,4% (450/546) (79,2; 85,6)	76,9% (423/550)	77,3% (422/546)
<b>Según la carga viral basal (copias/ml)</b>				
≤ 100.000	<b>89,6% (258/288)</b> <b>(86,1; 93,1)</b>	<b>84,8% (217/256)</b> <b>(80,4; 89,2)</b>	<b>83,7% (241/288)</b>	<b>80,8% (206/255)</b>
> 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)
<b>Según el recuento de células CD4+ basal (x 10<sup>6</sup> células/l)</b>				
< 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)
<b>Ausencia de respuesta</b>				
Fracaso virológico (todos los pacientes)	9,5% (52/550)	4,2% (23/546)	11,5% (63/550) <sup>c</sup>	5,1% (28/546) <sup>d</sup>
<b>Según la carga viral basal (copias/ml)</b>				
≤ 100.000	<b>4,2% (12/288)</b>	<b>2,3% (6/256)</b>	<b>5,9% (17/288)</b>	<b>2,4% (6/255)</b>
> 100.000	15,3% (40/262)	5,9% (17/290)	17,6% (46/262)	7,6% (22/291)
Muerte	0	0,2% (1/546)	0	0,7% (4/546)
Abandonaron por acontecimiento adverso (AA)	2,2% (12/550)	7,1% (39/546)	3,6% (20/550)	8,1% (44/546)
Abandonaron por motivo distinto de AA <sup>e</sup>	4,9% (27/550)	6,0% (33/546)	8% (44/550)	8,8% (48/546)

n = número total de pacientes por grupo de tratamiento.

a IDT TPRV = intención de tratar, tiempo hasta la pérdida de respuesta virológica.

b La diferencia en la tasa de respuesta es del 1% (intervalo de confianza del 95% -3% a 6%) usando una aproximación normal.

c Hubo 17 nuevos fracasos virológicos entre el análisis primario de la semana 48 y la semana 96 (6 pacientes con carga viral basal ≤ 100.000 copias/ml y 11 pacientes con carga viral basal > 100.000 copias/ml). Hubo también reclasificaciones en el análisis primario de la semana 48, siendo la más frecuente la reclasificación de fracaso virológico a abandono por motivo distinto de AA.

d Hubo 10 nuevos fracasos virológicos entre el análisis primario de la semana 48 y la semana 96 (3 pacientes con carga viral basal ≤ 100.000 copias/ml y 7 pacientes con carga viral basal > 100.000 copias/ml). Hubo también reclasificaciones en el análisis primario de la semana 48, siendo la más frecuente la reclasificación de fracaso virológico a suspensión por motivo distinto de AA.

e p. ej., pérdida para el seguimiento, falta de cumplimiento, retirada del consentimiento.

Emtricitabina/tenofovir disoproxilo + rilpivirina hidrocloreuro ha demostrado ser no inferior a emtricitabina/tenofovir disoproxilo + efavirenz a la hora de lograr un ARN del VIH-1 < 50 copias/ml.

En la semana 96, la media del cambio en el recuento de células CD4+ desde la basal fue de +226 x 10<sup>6</sup> células/l y de +222 x 10<sup>6</sup> células/l para los grupos de tratamiento con rilpivirina y efavirenz, respectivamente, de los pacientes tratados con la pauta de base de emtricitabina/tenofovir disoproxilo.

No hubo nuevos patrones de resistencia cruzada en la semana 96 en comparación con la semana 48. En la Tabla 6 se muestran los resultados de resistencia para los pacientes con fracaso virológico y resistencia fenotípica, según las definiciones del protocolo, en la semana 96:

**Tabla 6: Resultados de resistencia fenotípica de los estudios C209 y C215 (datos combinados para los pacientes tratados con rilpivirina hidrocloreuro o efavirenz en combinación con emtricitabina/tenofovir disoproxilo) en la semana 96 (basados en análisis de resistencia)**

	<b>Rilpivirina + Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo n = 550</b>	<b>Efavirenz + Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo n = 546</b>
Resistencia a emtricitabina/lamivudina	7,3% (40/550)	0,9% (5/546)
Resistencia a rilpivirina	5,6% (31/550)	0
Resistencia a efavirenz	5,1% (28/550)	2,2% (12/546)

En los pacientes con fracaso para la terapia con Eviplera y que desarrollaron resistencia a Eviplera se observó generalmente resistencia cruzada a otros ITINN autorizados (etravirina, efavirenz, nevirapina).

*Pacientes con supresión virológica infectados por el VIH-1*

*Estudio GS-US-264-0106*

Se evaluaron la eficacia y seguridad del cambio desde un IP potenciado con ritonavir combinado con dos ITIAN, a Eviplera STR en un estudio aleatorizado abierto realizado en adultos infectados por el VIH-1 con supresión virológica. Los pacientes debían estar recibiendo su primera o su segunda pauta antirretroviral sin antecedentes de fracaso virológico, no debían presentar ni tener antecedentes de resistencia a ninguno de los tres componentes de Eviplera, y debían tener supresión virológica estable (ARN del VIH-1 < 50 copias/ml) durante al menos 6 meses antes del cribado. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en proporción 2:1 para cambiar a Eviplera en la situación basal (grupo de Eviplera, n = 317), o bien para continuar con su pauta de antirretrovirales durante 24 semanas (grupo MPB, n = 159) antes de cambiar a Eviplera durante 24 semanas adicionales (grupo de cambio retardado, n = 152). Los pacientes tenían una edad media de 42 años (rango 19-73), el 88% eran hombres, el 77% eran blancos, el 17% negros y el 17% hispanos/latinos. El recuento medio de células CD4 en la situación basal fue de  $584 \times 10^6$  células/l (rango 42-1.484). La aleatorización fue estratificada utilizando tenofovir disoproxilo y/o lopinavir/ritonavir en la pauta basal.

Los resultados del tratamiento durante 24 semanas se presentan en la Tabla 7.

**Tabla 7: Resultados del tratamiento aleatorizado en el estudio GS-US-264-0106 en la semana 24<sup>a</sup>**

	<b>Grupo de Eviplera n = 317</b>	<b>Grupo que se mantuvo en la pauta basal (MPB) n = 159</b>
<b>Éxito virológico después de 24 semanas de tratamiento<sup>b</sup></b> ARN del VIH-1 < 50 copias/ml	94% (297/317)	90% (143/159)
<b>Fracaso virológico<sup>c</sup></b>	1% (3/317)	5% (8/159)
<b>Ausencia de datos virológicos en la ventana de la semana 24</b>		
Abandonaron la medicación del estudio debido a AA o muerte <sup>d</sup>	2% (6/317)	0%
Abandonaron la medicación del estudio debido a otros motivos y último ARN del VIH-1 disponible < 50 copias/ml <sup>e</sup>	3% (11/317)	3% (5/159)
Datos ausentes durante la ventana pero en tratamiento con la medicación del estudio	0%	2% (3/159)

	<b>Grupo de Eviplera n = 317</b>	<b>Grupo que se mantuvo en la pauta basal (MPB) n = 159</b>
Mediana del aumento de CD4 desde la situación basal (x 10 <sup>6</sup> células/l)	+10	+22

- a La ventana de la semana 24 es entre los días 127 y 210 (inclusive).
- b Análisis de “foto fija”.
- c Incluye a los pacientes que tenían ARN del VIH-1  $\geq 50$  copias/ml en la ventana de la semana 24, pacientes que abandonaron precozmente debido a ausencia o pérdida de eficacia, pacientes que abandonaron por motivos distintos de un acontecimiento adverso (AA) o muerte, y que en el momento del abandono tenían un valor viral de  $\geq 50$  copias/ml.
- d Incluye a los pacientes que abandonaron debido a un AA o muerte en cualquier momento desde el día 1 hasta la ventana de la semana 24, lo que redundó en una ausencia de datos virológicos sobre el tratamiento durante la ventana especificada.
- e Incluye a los pacientes que abandonaron por motivos distintos de un AA, muerte o ausencia o pérdida de eficacia, p. ej., que retiraron el consentimiento, se perdieron para el seguimiento, etc.

Cambiar a Eviplera fue no inferior en mantener un ARN del VIH-1  $< 50$  copias/ml comparado con los pacientes que se mantuvieron en un IP potenciado con ritonavir en combinación con dos ITIAN (diferencia de tratamientos [IC 95%]: + 3,8% [-1,6% a 9,1%]).

Entre los pacientes del grupo MPB que mantuvieron su pauta basal durante 24 semanas y después cambiaron a Eviplera, el 92% (140/152) de los pacientes tuvo un ARN del VIH-1  $< 50$  copias/ml después de haber recibido Eviplera durante 24 semanas, lo que es coherente con los resultados de la semana 24 para los pacientes que cambiaron a Eviplera en la situación basal.

En la semana 48, el 89% (283/317) de los pacientes asignados aleatoriamente a cambiar a Eviplera en la situación basal (Eviplera) presentaban un ARN del VIH-1  $< 50$  copias/ml, el 3% (8/317) fueron considerados fracasos virológicos (ARN del VIH-1  $\geq 50$  copias/ml), y del 8% (26/317) no se disponía de datos en la ventana de la semana 48. De los 26 pacientes para los que no había datos disponibles en la ventana de la semana 48, 7 pacientes abandonaron el tratamiento por un acontecimiento adverso (AA) o muerte, 16 pacientes abandonaron el tratamiento por otros motivos, y a 3 pacientes les faltaban datos pero siguieron tomando la medicación del estudio. La mediana del cambio en el recuento de células CD4 en la semana 48 fue de  $+17 \times 10^6$  células/l, en el análisis de la población en tratamiento.

Hubo 7/317 pacientes (2%) del grupo de Eviplera y 6/152 pacientes (4%) del grupo del cambio retardado que abandonaron la medicación del estudio de forma permanente debido a un acontecimiento adverso aparecido durante el tratamiento (AAAT). Ningún paciente abandonó el estudio debido a un AAAT en el grupo MPB.

#### *Estudio GS-US-264-0111*

Se evaluaron la eficacia, seguridad y farmacocinética del cambio de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilato como STR a Eviplera STR en un estudio abierto realizado en adultos con supresión virológica infectados por el VIH-1. Los pacientes debían haber recibido anteriormente solo efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilato como su primera pauta antirretroviral durante al menos tres meses, y deseaban cambiar de pauta debido a una intolerancia a efavirenz. Los pacientes debían tener supresión virológica estable durante al menos 8 semanas antes de incorporarse al estudio, no debían presentar ni tener antecedentes de resistencia a ninguno de los tres componentes de Eviplera, y tener un ARN del VIH-1  $< 50$  copias/ml en el cribado. A los pacientes con efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilato se les cambió a Eviplera sin periodo de lavado. De los 49 pacientes que recibieron al menos una dosis de Eviplera, el 100% de los pacientes mantuvieron supresión virológica (ARN del VIH-1  $< 50$  copias/ml) en la semana 12 y en la semana 24. En la semana 48 el 94% (46/49) de los pacientes mantuvieron supresión virológica y el 4% (2/49) se consideraron fracasos virológicos (ARN del VIH-1  $\geq 50$  copias/ml). Un paciente (2%) no tenía datos disponibles en la ventana de la semana 48, abandonó la medicación del estudio debido a una violación del protocolo (es decir, por un motivo distinto a un AA o muerte) y el último dato obtenido de ARN del VIH-1 fue  $< 50$  copias/ml.

## Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Eviplera en todos los grupos de la población pediátrica en el tratamiento del VIH-1 (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

## Embarazo

En el estudio TMC114HIV3015 se evaluó rilpivirina (administrado como Eviplera en 16 de 19 pacientes y otra pauta de tratamiento de base en 3 de 19 pacientes) en mujeres embarazadas durante el 2º y el 3º trimestre y en el posparto. Los datos farmacocinéticos demuestran que la exposición total (AUC) a rilpivirina como parte de una pauta de tratamiento antirretroviral fue aproximadamente un 30 % inferior durante el embarazo en comparación con el posparto (6-12 semanas). Por lo general, la respuesta virológica se mantuvo durante todo el estudio: de las 12 pacientes que finalizaron el estudio, 10 pacientes presentaron supresión al final del estudio; en las otras 2 pacientes se observó un aumento de la carga viral solo en el posparto, debido, al menos en 1 paciente, a una adherencia supuestamente deficiente. No se produjo ninguna transmisión maternofilial en los 10 lactantes nacidos de las madres que finalizaron el estudio y cuyo estado de VIH estaba disponible. Rilpivirina se toleró bien durante el embarazo y el posparto. No se produjeron nuevos hallazgos de seguridad en comparación con el perfil de seguridad conocido de rilpivirina en los adultos infectados por el VIH-1 (ver las secciones 4.2, 4.4 y 5.2).

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

La bioequivalencia de un comprimido recubierto con película de Eviplera con una cápsula dura de emtricitabina 200 mg, un comprimido recubierto con película de rilpivirina (como hidrocloreto) 25 mg y un comprimido recubierto con película de tenofovir disoproxilo 245 mg, se estableció tras la administración de una dosis única a sujetos sanos en condiciones de ingesta de alimentos. Tras la administración oral de Eviplera con alimentos, emtricitabina se absorbe rápida y extensamente y alcanza sus concentraciones plasmáticas máximas dentro de las 2,5 horas posteriores a la dosis. Las concentraciones plasmáticas máximas de tenofovir se observan dentro de las 2 horas posteriores y las de rilpivirina generalmente dentro de las 4-5 horas posteriores. Tras la administración oral de tenofovir disoproxilo a pacientes infectados por el VIH, tenofovir disoproxilo se absorbe rápidamente y se convierte en tenofovir. La biodisponibilidad absoluta de emtricitabina procedente de cápsulas duras de 200 mg se estimó en un 93%. La biodisponibilidad oral de tenofovir procedente de comprimidos de tenofovir disoproxilo en pacientes en ayunas fue de aproximadamente el 25%. Se desconoce la biodisponibilidad absoluta de rilpivirina. La administración de Eviplera a sujetos adultos sanos con una comida ligera (390 kcal) o con una comida normal (540 kcal) ocasionó un aumento de los niveles de exposición a rilpivirina y tenofovir con respecto a las condiciones de ayuno. La  $C_{máx}$  y el AUC de rilpivirina aumentaron en un 34% y un 9% (comida ligera) y en un 26% y un 16% (comida normal), respectivamente. La  $C_{máx}$  y el AUC de tenofovir aumentaron en un 12% y un 28% (comida ligera) y en un 32% y un 38% (comida normal), respectivamente. Los niveles de exposición a emtricitabina no se vieron afectados por los alimentos. Eviplera tiene que administrarse con alimentos para asegurar su óptima absorción (ver sección 4.2).

### Distribución

Después de su administración intravenosa, el volumen de distribución de los componentes individuales emtricitabina y tenofovir fue aproximadamente 1.400 ml/kg y 800 ml/kg, respectivamente. Tras la administración oral de los componentes individuales emtricitabina y tenofovir disoproxilo, emtricitabina y tenofovir se distribuyen ampliamente por todo el cuerpo. La unión *in vitro* de emtricitabina a proteínas plasmáticas fue < 4% y resultó independiente de la concentración sobre el rango de 0,02 a 200 µg/ml. La unión *in vitro* de rilpivirina a proteínas plasmáticas humanas es de aproximadamente el 99,7%, principalmente a la albúmina. A

concentraciones de tenofovir entre 0,01 y 25 µg/ml la unión *in vitro* de tenofovir a proteínas tanto plasmáticas como séricas fue inferior a 0,7% y 7,2%, respectivamente.

### Biotransformación

Emtricitabina se metaboliza poco. La biotransformación de emtricitabina comprende la oxidación del radical tiólico, para dar los diastereoisómeros 3'-sulfóxido (aproximadamente el 9% de la dosis), y la conjugación con el ácido glucurónico, para formar el 2'-O-glucurónido (aproximadamente el 4% de la dosis). Experimentos *in vitro* indican que rilpivirina hidrocloreuro sufre principalmente un metabolismo oxidativo mediado por el sistema del CYP3A. Estudios *in vitro* han determinado que ni tenofovir disoproxilo ni tenofovir son sustratos para las enzimas CYP450. Ni emtricitabina ni tenofovir inhibieron *in vitro* el metabolismo de medicamentos mediado por cualquiera de las principales isoformas CYP450 humanas implicadas en la biotransformación de medicamentos. Además, emtricitabina tampoco inhibió la uridin-5'-difosfoglucuronil transferasa, enzima responsable de la glucuronización.

### Eliminación

Emtricitabina se excreta fundamentalmente por el riñón y la dosis se recupera por completo en orina (aproximadamente 86%) y en heces (aproximadamente 14%). El trece por ciento de la dosis de emtricitabina se recoge en la orina en forma de tres metabolitos. El aclaramiento sistémico de emtricitabina alcanza un promedio de 307 ml/min. Después de la administración oral, la semivida de eliminación de emtricitabina es de aproximadamente 10 horas.

La semivida de eliminación terminal de rilpivirina es de aproximadamente 45 horas. Tras la administración oral de una dosis única de [<sup>14</sup>C]-rilpivirina, se pudo recuperar un promedio del 85% y del 6,1% de la radiactividad en las heces y la orina, respectivamente. En las heces, rilpivirina sin metabolizar correspondió a un promedio del 25% de la dosis administrada. En la orina sólo se detectaron trazas de rilpivirina sin metabolizar (< 1% de la dosis).

Tenofovir se excreta principalmente por el riñón, tanto por filtración como por un sistema de transporte tubular activo (transportador humano de aniones orgánicos [hOAT1]), excretándose aproximadamente un 70–80% de la dosis en forma inalterada por la orina tras administración intravenosa. El aclaramiento aparente de tenofovir se estima en un promedio de aproximadamente 307 ml/min. El aclaramiento renal se estima que es aproximadamente 210 ml/min, lo cual excede la tasa de filtración glomerular. Esto indica que la secreción tubular activa representa una parte importante de la eliminación de tenofovir. Tras la administración oral, la semivida de eliminación de tenofovir es de aproximadamente 12 a 18 horas.

### Farmacocinética en poblaciones especiales

#### *Pacientes de edad avanzada*

Los análisis farmacocinéticos poblacionales en los pacientes infectados por el VIH mostraron que la farmacocinética de rilpivirina no presenta diferencias en el rango de edad evaluado (18 a 78 años), con sólo 2 pacientes de 65 años de edad o más.

#### *Sexo*

La farmacocinética de emtricitabina y tenofovir es similar en hombres y mujeres. No se han observado diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de rilpivirina entre hombres y mujeres.

#### *Etnia*

No se han identificado diferencias farmacocinéticas clínicamente importantes en relación con la etnia.

#### *Población pediátrica*

En general, la farmacocinética de emtricitabina en lactantes, niños y adolescentes (de 4 meses hasta los 18 años) es similar a la observada en adultos. Se está investigando la farmacocinética de rilpivirina

y tenofovir disoproxilo en niños y adolescentes. No se puede hacer una recomendación posológica para los pacientes pediátricos debido a la insuficiencia de datos (ver sección 4.2).

#### *Insuficiencia renal*

Los datos limitados procedentes de estudios clínicos respaldan la pauta posológica de una dosis diaria de Eviplera en los pacientes con insuficiencia renal leve (CrCl 50-80 ml/min). Sin embargo, no se han evaluado los datos de seguridad a largo plazo para los componentes emtricitabina y tenofovir disoproxilo de Eviplera en los pacientes con insuficiencia renal leve. Por tanto, en pacientes con insuficiencia renal leve, sólo se debe utilizar Eviplera si se considera que los beneficios potenciales del tratamiento superan a los riesgos potenciales (ver las secciones 4.2 y 4.4).

No se recomienda el uso de Eviplera en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (CrCl < 50 ml/min). Los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave requieren un ajuste de los intervalos de dosis de emtricitabina y tenofovir disoproxilo que no es posible lograr con el comprimido combinado (ver las secciones 4.2 y 4.4).

Los parámetros farmacocinéticos principalmente se determinaron después de la administración de dosis únicas de emtricitabina 200 mg o tenofovir disoproxilo 245 mg a pacientes no infectados por el VIH con varios grados de insuficiencia renal. El grado de insuficiencia renal se definió de acuerdo al CrCl basal (función renal normal cuando el CrCl > 80 ml/min; insuficiencia leve con CrCl = 50–79 ml/min; insuficiencia moderada con CrCl = 30–49 ml/min, e insuficiencia grave con CrCl = 10–29 ml/min).

La exposición media (%CV) a emtricitabina aumentó de 12 (25%) µg•h/ml en pacientes con una función renal normal, a 20 (6%) µg•h/ml, 25 (23%) µg•h/ml y 34 (6%) µg•h/ml, en aquellos con insuficiencia renal leve, moderada o grave, respectivamente.

La exposición media (%CV) a tenofovir se incrementó desde 2.185 (12%) ng•h/ml en pacientes con función renal normal, hasta 3.064 (30%) ng•h/ml, 6.009 (42%) ng•h/ml y 15.985 (45%) ng•h/ml, en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente.

En pacientes con enfermedad renal en estado terminal (ESRD) que requieren hemodiálisis, la exposición al fármaco entre las diálisis aumenta sustancialmente después de 72 horas a 53 (19%) µg•h/ml para emtricitabina, y después de 48 horas a 42.857 (29%) ng•h/ml para tenofovir.

Se realizó un pequeño estudio clínico para evaluar la seguridad, actividad antiviral y farmacocinética de tenofovir disoproxilo en combinación con emtricitabina en pacientes infectados por el VIH con insuficiencia renal. Un subgrupo de pacientes con CrCl basal entre 50 y 60 ml/min, que recibieron una dosis diaria, tuvieron un incremento de 2 a 4 veces en la exposición a tenofovir y un empeoramiento en la función renal.

La farmacocinética de rilpivirina no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal. La eliminación renal de rilpivirina es insignificante. En los pacientes con insuficiencia renal grave o ESRD, las concentraciones plasmáticas pueden aumentar debido a la alteración de la absorción, la distribución y/o el metabolismo del fármaco secundaria a la disfunción renal. Dado que rilpivirina se une en un alto grado a las proteínas plasmáticas, es poco probable que se elimine significativamente mediante hemodiálisis o diálisis peritoneal (ver sección 4.9).

#### *Insuficiencia hepática*

No se sugiere ajuste de dosis de Eviplera, pero se aconseja precaución en los pacientes con insuficiencia hepática moderada. No se ha estudiado Eviplera en pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación C de CPT). Por tanto, no se recomienda el uso de Eviplera en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver las secciones 4.2 y 4.4).

No se ha investigado la farmacocinética de emtricitabina en pacientes con diferentes grados de insuficiencia hepática.

Rilpivirina hidrocloreto se metaboliza y elimina principalmente por el hígado. En un estudio en el que se comparó a 8 pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación A de CPT) con 8 controles emparejados y a 8 pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación B de CPT) con 8 controles emparejados, la exposición tras múltiples dosis a rilpivirina fue un 47% más alta en los pacientes con insuficiencia hepática leve y un 5% más alta en los pacientes con insuficiencia hepática moderada. Rilpivirina no se ha investigado en pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación C de CPT) (ver sección 4.2). No obstante, no se puede excluir que la exposición a rilpivirina farmacológicamente activa, sin unir, esté significativamente aumentada en la insuficiencia moderada.

Una dosis única de 245 mg de tenofovir disoproxilato se administró a sujetos no infectados por el VIH, con distintos grados de insuficiencia hepática, definida según la clasificación de CPT. Los parámetros farmacocinéticos de tenofovir no se alteraron sustancialmente en sujetos con insuficiencia hepática, lo cual sugiere que no se requiere ajuste de dosis en estos sujetos. La media (%CV) de los valores de tenofovir de  $C_{\text{máx}}$  y  $AUC_{0-\infty}$  fue 223 (34,8%) ng/ml y 2.050 (50,8%) ng•h/ml, respectivamente, en sujetos normales, comparada con 289 (46,0%) ng/ml y 2.310 (43,5%) ng•h/ml en sujetos con insuficiencia hepática moderada, y 305 (24,8%) ng/ml y 2.740 (44,0%) ng•h/ml en sujetos con insuficiencia hepática grave.

#### *Infección concomitante por el virus de la hepatitis B y/o de la hepatitis C*

En general, la farmacocinética de emtricitabina en pacientes infectados por el VHB se asemejó a la de las personas sanas y a la de los pacientes infectados por el VIH.

Los análisis farmacocinéticos poblacionales indicaron que la infección concomitante por el virus de la hepatitis B y/o C no produjo un efecto clínicamente importante sobre la exposición a rilpivirina.

#### *Cambio desde un régimen basado en efavirenz*

Los datos de eficacia del estudio GS-US-264-0111 (ver sección 5.1) indican que el breve periodo de menor exposición a rilpivirina no tiene impacto sobre la eficacia antiviral de Eviplera. Debido al descenso de los niveles plasmáticos de efavirenz, el efecto inductivo disminuyó y las concentraciones de rilpivirina comenzaron a normalizarse. Durante el período de descenso de los niveles plasmáticos de efavirenz y aumento de los niveles plasmáticos de rilpivirina después del cambio, ninguno de los pacientes presentó niveles de efavirenz o rilpivirina inferiores a sus niveles respectivos de  $IC_{90}$  al mismo tiempo. No se requiere ajuste de la dosis después de un cambio desde una pauta que contenga efavirenz.

#### *Embarazo y posparto*

Tras tomar rilpivirina 25 mg una vez al día como parte de una pauta de tratamiento antirretroviral, la exposición total a rilpivirina fue inferior durante el embarazo (similar para el 2º y el 3º trimestre) en comparación con el posparto. La disminución en la exposición a la fracción libre de rilpivirina (es decir, activa) durante el embarazo en comparación con el posparto fue menos pronunciada que para la exposición total de rilpivirina.

En las mujeres que recibieron rilpivirina 25 mg una vez al día durante el 2º trimestre del embarazo, la media de los valores intraindividuales  $C_{\text{máx}}$ ,  $AUC_{24h}$  y  $C_{\text{mín}}$  correspondientes a rilpivirina total fueron un 21 %, 29 % y 35 % inferiores, respectivamente, en comparación con el posparto; durante el 3º trimestre del embarazo, los valores de  $C_{\text{máx}}$ ,  $AUC_{24h}$  y  $C_{\text{mín}}$  fueron un 20 %, 31 % y 42 % inferiores, respectivamente, en comparación con el posparto.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos en los estudios no clínicos de emtricitabina no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

Los datos en los estudios no clínicos de rilpivirina hidrocloreto no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios de farmacología de seguridad, distribución del fármaco, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción y el desarrollo. Se observó

toxicidad hepática asociada con inducción de enzimas hepáticas en roedores. En perros, se advirtieron efectos de tipo colestático.

Los estudios de carcinogenicidad con rilpivirina en ratas y ratones mostraron potencial tumorigeno específico para estas especies, pero se consideran irrelevantes para los seres humanos.

Los estudios en animales han mostrado que rilpivirina atraviesa la placenta de forma limitada. Se desconoce si existe transferencia placentaria de rilpivirina en las mujeres embarazadas. No se observó teratogenia con rilpivirina en ratas ni conejos.

Los datos de los estudios preclínicos de tenofovir disoproxilo no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción y el desarrollo. Los hallazgos en estudios de toxicidad a dosis repetidas en ratas, perros y monos con niveles de exposición mayores o iguales a los niveles de exposición clínicos y con posible repercusión en el uso clínico incluyeron cambios renales y óseos y un descenso en la concentración de fosfato sérico. La toxicidad ósea se diagnosticó como osteomalacia (monos) y reducción de la DMO (ratas y perros).

Los estudios de genotoxicidad y de toxicidad a dosis repetidas, de un mes o menos, con la combinación de emtricitabina y tenofovir disoproxilo no mostraron ninguna exacerbación de los efectos toxicológicos en comparación con los estudios de los componentes por separado.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Núcleo del comprimido

Croscarmelosa sódica  
Lactosa monohidrato  
Estearato magnésico  
Celulosa microcristalina  
Polisorbato 20  
Povidona  
Almidón de maíz pregelatinizado

#### Recubrimiento con película

Hipromelosa  
Laca de aluminio índigo carmín  
Lactosa monohidrato  
Polietilenglicol  
Óxido de hierro rojo  
Laca de aluminio amarillo anaranjado S (E110)  
Dióxido de titanio  
Triacetina

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

3 años.

#### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. Mantener el frasco perfectamente cerrado.

#### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE), con un cierre de seguridad de polipropileno a prueba de niños, que contiene 30 comprimidos recubiertos con película y un desecante de gel de sílice.

Este medicamento está disponible en envases que contienen 1 frasco de 30 comprimidos recubiertos con película y en envases que contienen 90 (3 frascos de 30) comprimidos recubiertos con película. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

#### **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlanda

### **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

### **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 28/noviembre/2011  
Fecha de la última renovación: 22/julio/2016

### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

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

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

## **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2. de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

**ETIQUETA DEL FRASCO Y DEL CARTONAJE**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Eviplera 200 mg/25 mg/245 mg comprimidos recubiertos con película entricitabina/rilpivirina/tenofovir disoproxilo

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene 200 mg de emtricitabina, 25 mg de rilpivirina (como hidrocloreto) y 245 mg de tenofovir disoproxilo (como fumarato).

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene lactosa monohidrato y laca de aluminio amarillo anaranjado S (E110); para mayor información consultar el prospecto.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

30 comprimidos recubiertos con película  
90 (3 frascos de 30) comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. Mantener el frasco perfectamente cerrado.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlanda

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/11/737/001 30 comprimidos recubiertos con película  
EU/1/11/737/002 90 (3 frascos de 30) comprimidos recubiertos con película

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Eviplera [sólo en el embalaje exterior]

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único. [Solo en el embalaje exterior]

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC {número}  
SN {número}  
NN {número}  
[solo en el embalaje exterior]

## **B. PROSPECTO**

## Prospecto: información para el usuario

### Eviplera 200 mg/25 mg/245 mg comprimidos recubiertos con película emtricitabina/rilpivirina/tenofovir disoproxilo fumarato

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### Contenido del prospecto:

1. Qué es Eviplera y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Eviplera
3. Cómo tomar Eviplera
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Eviplera
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es Eviplera y para qué se utiliza

**Eviplera contiene tres principios activos** que se utilizan para tratar la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH):

- Emtricitabina, un inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósidos (ITIAN).
- Rilpivirina, un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósidos (ITINN).
- Tenofovir disoproxilo, un inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleótidos (ITIANt).

Cada uno de estos principios activos, también llamados medicamentos antirretrovirales, actúa interfiriendo con una enzima (una proteína denominada “transcriptasa inversa”) que es esencial para la multiplicación del virus.

Eviplera reduce la cantidad de VIH presente en el organismo. Esto mejora el sistema inmune y disminuye el riesgo de desarrollar enfermedades asociadas con la infección por el VIH.

**Eviplera es un medicamento que se utiliza para tratar la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)** en adultos de 18 años de edad o mayores.

#### 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Eviplera

##### No tome Eviplera

- **Si es alérgico** a emtricitabina, rilpivirina, tenofovir disoproxilo o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6 de este prospecto).

→ **Si le sucede esto, informe a su médico inmediatamente.**

- **Si está tomando en la actualidad cualquiera de los siguientes medicamentos**
  - **carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital y fenitoína** (medicamentos para tratar la epilepsia y prevenir las crisis convulsivas)

- **rifampicina y rifapentina** (utilizados para tratar algunas infecciones bacterianas como la tuberculosis)
- **omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol y esomeprazol** (inhibidores de la bomba de protones, que son medicamentos utilizados para prevenir y tratar las úlceras de estómago, los ardores y la enfermedad por reflujo ácido)
- **dexametasona** (un corticosteroide utilizado para tratar la inflamación y suprimir el sistema inmune) cuando se toma por vía oral o se inyecta (excepto en tratamiento con dosis única)
- **productos que contienen hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)** (una planta medicinal utilizada para la depresión y la ansiedad)

## Advertencias y precauciones

Tiene que permanecer bajo supervisión de su médico mientras esté tomando Eviplera.

- Este medicamento no es una cura para la infección por el VIH. Mientras usted esté tomando Eviplera podrá seguir padeciendo infecciones u otras enfermedades asociadas con la infección por el VIH.
- **Si ha tenido una enfermedad renal**, o si los análisis han mostrado problemas renales, dígaselo a su médico. Eviplera puede afectar a sus riñones. Antes y durante el tratamiento, su médico puede solicitarle que se haga unos análisis de sangre para medir el funcionamiento de sus riñones. No se recomienda el uso Eviplera si tiene una enfermedad renal moderada o grave.

Eviplera normalmente no se toma con otros fármacos que puedan dañar sus riñones (ver *Otros medicamentos y Eviplera*). Si esto es inevitable, su médico controlará el funcionamiento de sus riñones una vez a la semana.

- Hable con su médico si tiene osteoporosis, antecedentes de fractura de huesos o problemas en los huesos.
- **Consulte con su médico si tiene antecedentes de enfermedad hepática, incluyendo hepatitis.** Los pacientes con VIH y enfermedad hepática (incluyendo hepatitis crónica B o C) tratados con antirretrovirales tienen mayor riesgo de padecer complicaciones hepáticas graves y potencialmente mortales. Si usted tiene hepatitis B, su médico considerará cuidadosamente el mejor régimen de tratamiento para usted. Dos de los principios activos de Eviplera (tenofovir disoproxil y emtricitabina) muestran cierta actividad contra el virus de la hepatitis B. Si tiene antecedentes de enfermedad hepática, o infección crónica por hepatitis B, su médico puede hacerle análisis de sangre para controlar la función hepática.

Si usted tiene infección por hepatitis B, los problemas hepáticos pueden empeorar después de interrumpir la administración de Eviplera. Es importante que no deje de tomar Eviplera sin hablar antes con su médico: ver sección 3, *No interrumpa el tratamiento con Eviplera*.

- **Informe a su médico inmediatamente y deje de tomar Eviplera si desarrolla una erupción cutánea acompañada de los síntomas siguientes: fiebre, ampollas, enrojecimiento de los ojos e hinchazón de la cara, boca o cuerpo.** Esta puede llegar a ser grave o potencialmente mortal.
- **Consulte con su médico si tiene más de 65 años de edad.** No se ha estudiado un número suficiente de pacientes mayores de 65 años. Si es mayor de 65 años y se le prescribe Eviplera, su médico le mantendrá bajo minuciosa vigilancia.

## Mientras toma Eviplera

Una vez empiece a tomar Eviplera, esté atento a:

- cualquier signo de inflamación o infección
- pueden también ocurrir problemas óseos (que se manifiestan como dolor de huesos persistente o que empeora y a veces terminan en fracturas) debido al daño en las células del túbulo renal (ver sección 4, *Posibles efectos adversos*). Informe a su médico si tiene dolor de huesos o fracturas.

Tenofovir disoproxilo (un componente de Eviplera) también puede causar pérdida de masa ósea. En general, los efectos de tenofovir disoproxilo sobre la salud ósea a largo plazo y el riesgo futuro de fracturas en pacientes adultos son imprecisos.

→ Si nota cualquiera de estos síntomas, informe a su médico inmediatamente.

## Niños y adolescentes

No administre este medicamento a niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

## Otros medicamentos y Eviplera

**Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.** Esto incluye los medicamentos y plantas medicinales adquiridos sin receta.

**Informe a su médico** si está tomando cualquiera de los siguientes medicamentos:

- **Cualquier otro medicamento que contenga:**
  - emtricitabina
  - rilpivirina
  - tenofovir disoproxilo
  - tenofovir alafenamida
  - cualquier otro medicamento antiviral que contenga lamivudina o adefovir dipivoxil

Eviplera puede interactuar con otros medicamentos. Como consecuencia, los niveles sanguíneos de Eviplera o de otros medicamentos pueden verse afectados. Esto puede impedir que sus medicamentos funcionen correctamente o empeorar sus posibles efectos adversos. En algunos casos, su médico puede tener que ajustar la dosis o comprobar sus concentraciones sanguíneas.

- **Medicamentos que pueden dañar los riñones**, como por ejemplo:
  - aminoglucósidos (como estreptomina, neomicina y gentamicina), vancomicina (para infecciones bacterianas)
  - foscarnet, ganciclovir, cidofovir (para infecciones víricas)
  - amfotericina B, pentamidina (para infecciones por hongos)
  - interleucina-2, también llamada aldesleucina (para tratar el cáncer)
  - antiinflamatorios no esteroideos (AINE, para aliviar dolores óseos o musculares)
- **Medicamentos que contienen didanosina (para la infección por el VIH):** Tomar Eviplera con otros medicamentos antivirales que contienen didanosina puede aumentar los niveles de didanosina en su sangre y puede reducir el recuento de células CD4+. Cuando se toman juntos medicamentos que contienen tenofovir disoproxilo y didanosina, se han comunicado en raras ocasiones inflamación del páncreas y acidosis láctica (exceso de ácido láctico en la sangre) en algunos casos mortales. Su médico considerará cuidadosamente si tratarle con otros medicamentos utilizados para tratar la infección por el VIH (ver *Otros medicamentos utilizados para la infección por el VIH*).

- **Otros medicamentos utilizados para la infección por el VIH:** Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINN). Eviplera contiene un ITINN (rilpivirina), por lo que Eviplera no debe combinarse con otros medicamentos de este tipo. Su médico planteará un medicamento diferente, si es necesario.
  - **Rifabutina**, un medicamento para tratar algunas infecciones bacterianas. Este medicamento puede reducir los niveles de rilpivirina (un componente de Eviplera) en la sangre. Su médico puede tener que administrarle una dosis adicional de rilpivirina para tratar su infección por VIH (ver sección 3, *Cómo tomar Eviplera*).
  - **Antibióticos utilizados para tratar infecciones bacterianas**, incluyendo la tuberculosis, que contienen:
    - claritromicina
    - eritromicina
 Estos medicamentos pueden incrementar los niveles de rilpivirina (un componente de Eviplera) en la sangre. Su médico puede tener que cambiar la dosis del antibiótico o darle otro diferente.
  - **Medicamentos para las úlceras de estómago, los ardores o el reflujo ácido**, como:
    - antiácidos (hidróxido de aluminio/magnesio o carbonato cálcico)
    - antagonistas H<sub>2</sub> (famotidina, cimetidina, nizatidina o ranitidina)
 Estos medicamentos pueden reducir los niveles de rilpivirina (un componente de Eviplera) en la sangre. Si usted está tomando uno de estos medicamentos, su médico le dará otro diferente para las úlceras de estómago, los ardores o el reflujo ácido o le recomendará cómo y cuándo tomar ese medicamento.
  - **Si está tomando un antiácido** (como los medicamentos que contienen magnesio o potasio), tómelo al menos 2 horas antes o al menos 4 horas después de Eviplera (ver sección 3, *Cómo tomar Eviplera*).
  - **Si está tomando un antagonista H<sub>2</sub>** (también utilizado para tratar la acidez de estómago o la enfermedad por reflujo gástrico), tómelo al menos 12 horas antes o al menos 4 horas después de Eviplera. Los antagonistas H<sub>2</sub> sólo pueden tomarse una vez al día si está tomando Eviplera. Los antagonistas H<sub>2</sub> no deben tomarse en una pauta de dos dosis diarias. Consulte con su médico para que le indique una pauta alternativa (ver sección 3, *Cómo tomar Eviplera*).
  - **Metadona**, un medicamento utilizado para tratar la adicción a opiáceos, ya que su médico puede tener que cambiar su dosis.
  - **Dabigatrán etexilato**, un medicamento utilizado para tratar enfermedades cardíacas, ya que su médico puede tener que vigilar los niveles de este medicamento en la sangre.
- **Informe a su médico si está tomando alguno de estos medicamentos.** No interrumpa su tratamiento sin consultar con su médico.

## Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

- **Utilice un método eficaz de anticoncepción** mientras esté tomando Eviplera.
- **Informe a su médico inmediatamente si se queda embarazada o tiene intención de quedarse embarazada.** Las mujeres embarazadas deben comentar el uso de Eviplera con su médico. Su médico le explicará los riesgos y beneficios potenciales de tomar Eviplera para usted y para su hijo.
- **Si ha tomado Eviplera** durante su embarazo, su médico puede solicitar que se haga análisis de sangre periódicos y otras pruebas diagnósticas para controlar el desarrollo de su hijo. En niños

cuyas madres tomaron ITIAN durante el embarazo, el beneficio de la protección frente al VIH fue mayor que el riesgo de que se produjeran efectos adversos.

**No dé el pecho a su hijo durante el tratamiento con Eviplera.** Esto se debe a que los principios activos de este medicamento pasan a la leche materna.

No se recomienda que las mujeres que conviven con el VIH den el pecho porque la infección por VIH puede transmitirse al bebé a través de la leche materna.

Si está dando el pecho o piensa en dar el pecho, debe **consultar con su médico lo antes posible.**

### **Conducción y uso de máquinas**

No conduzca ni maneje máquinas si nota cansancio, tiene sueño o sufre mareos después de tomar este medicamento.

### **Eviplera contiene lactosa, laca de aluminio amarillo anaranjado S (E110) y sodio**

- Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.
- **Informe a su médico si tiene alergia a la laca de aluminio amarillo anaranjado S (E110).** Eviplera contiene laca de aluminio amarillo anaranjado S, también llamado “E110”, que puede causar reacciones alérgicas.
- Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

## **3. Cómo tomar Eviplera**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

**La dosis normal es un comprimido que se toma cada día por la boca. El comprimido tiene que tomarse con alimentos.** Esto es importante para alcanzar los niveles adecuados de principio activo en el organismo. Una bebida nutricional sola no reemplaza a los alimentos.

Trague el comprimido entero con agua.

**No lo mastique, machaque ni parta,** ya que podría afectar al modo en el que el medicamento se libera en el organismo.

Si su médico decide suspender uno de los componentes de Eviplera o cambiar la dosis de Eviplera, le pueden dar emtricitabina, rilpivirina y/o tenofovir disoproxilo separadamente o con otros medicamentos para el tratamiento de la infección por el VIH.

**Si está tomando un antiácido** como los medicamentos que contienen magnesio o potasio. Tómelo al menos 2 horas antes o al menos 4 después de Eviplera.

**Si está tomando un antagonista H<sub>2</sub>** como famotidina, cimetidina, nizatidina o ranitidina. Tómelo al menos 12 horas antes o al menos 4 después de Eviplera. Los antagonistas H<sub>2</sub> sólo pueden tomarse una vez al día si está tomando Eviplera. Los antagonistas H<sub>2</sub> no deben tomarse dos veces al día. Consulte con su médico para que le indique una pauta alternativa.

**Si está tomando rifabutina.** Su médico puede tener que administrarle una dosis adicional de rilpivirina. Tome el comprimido de rilpivirina al mismo tiempo que toma Eviplera. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

## Si toma más Eviplera del que debe

Si tomó accidentalmente más de la dosis recomendada de Eviplera, puede correr mayor riesgo de experimentar posibles efectos adversos con este medicamento (ver sección 4, *Posibles efectos adversos*).

Consulte a su médico o acuda al servicio de urgencias más cercano inmediatamente. Lleve consigo el frasco de comprimidos para que pueda describir fácilmente qué ha tomado.

## Si olvidó tomar Eviplera

Es importante que no olvide una dosis de Eviplera.

Si usted olvida una dosis:

- **Si se da cuenta dentro de las 12 horas** posteriores a la hora a la que normalmente toma Eviplera, tiene que tomar el comprimido tan pronto como sea posible. Tome el comprimido siempre con alimentos. Luego tome la dosis siguiente de la forma habitual.
- **Si se da cuenta 12 horas después o más** de la hora a la que normalmente toma Eviplera, no tome la dosis olvidada. Espere y tome la siguiente dosis, con alimentos, a la hora habitual.

**Si vomita antes de que transcurran 4 horas tras haber tomado Eviplera**, tome otro comprimido con alimentos. **Si vomita más de 4 horas después de haber tomado Eviplera**, usted no necesita tomar otro comprimido hasta la siguiente dosis programada de forma habitual.

## No interrumpa el tratamiento con Eviplera

**No interrumpa el tratamiento con Eviplera sin hablar antes con su médico.** Interrumpir Eviplera puede afectar gravemente a su respuesta a tratamientos futuros. Si se interrumpe Eviplera por algún motivo, consulte con su médico antes de reiniciar el tratamiento con Eviplera. Su médico puede considerar la posibilidad de darle los componentes de Eviplera por separado si usted está sufriendo algún problema o necesita un ajuste de dosis.

**Cuando vea que le queda poca cantidad de Eviplera**, acuda a su médico o farmacéutico para que le proporcione más. Esto es muy importante, ya que la cantidad de virus puede empezar a aumentar si el medicamento se interrumpe incluso durante un corto periodo de tiempo. Es posible que entonces el virus se vuelva más difícil de tratar.

**Si tiene infección por el VIH y hepatitis B**, es especialmente importante no suspender su tratamiento con Eviplera sin antes consultar con su médico. Algunos pacientes han presentado análisis de sangre o síntomas indicativos de que su hepatitis había empeorado tras suspender emtricitabina o tenofovir disoproxil (dos de los tres principios activos de Eviplera). Si se interrumpe Eviplera, es posible que su médico le recomiende reiniciar el tratamiento para la hepatitis B. Puede que sea necesario realizarle análisis de sangre para comprobar el funcionamiento del hígado durante 4 meses tras suspender el tratamiento. En algunos pacientes con enfermedad hepática avanzada o cirrosis, no se recomienda suspender el tratamiento ya que esto puede producir el empeoramiento de su hepatitis, lo que puede ser peligroso para la vida.

→ **Consulte con su médico inmediatamente** acerca de síntomas nuevos o inusuales tras suspender su tratamiento, particularmente síntomas que asocie con la infección por el virus de la hepatitis B.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

## 4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

### **Posibles efectos adversos: informe a un médico inmediatamente**

- La **acidosis láctica** (exceso de ácido láctico en la sangre) es un efecto secundario raro, pero potencialmente peligroso para la vida, de algunos medicamentos contra el VIH. La acidosis láctica ocurre más frecuentemente en mujeres, especialmente si tienen sobrepeso, y en personas con enfermedad hepática. Los siguientes pueden ser signos de acidosis láctica:
  - Respiración rápida y profunda
  - Cansancio o sopor
  - Ganas de vomitar (*náuseas*) y vómitos
  - Dolor de estómago

→ Si cree que puede tener acidosis láctica, informe a su médico inmediatamente.

**Cualquier signo de inflamación o infección.** En algunos pacientes con infección por el VIH avanzada (SIDA) y antecedentes de infecciones oportunistas (infecciones que ocurren en personas con un sistema inmune débil), pueden producirse signos y síntomas de inflamación por infecciones previas poco después de iniciar el tratamiento contra el VIH. Se cree que estos síntomas se deben a una mejoría de la respuesta inmune del organismo, que le permite combatir infecciones que podrían haber estado presentes sin síntomas obvios.

Además de las infecciones oportunistas, también pueden aparecer trastornos autoinmunitarios (una afección que ocurre cuando el sistema inmunitario ataca tejido corporal sano) después de que usted haya empezado a tomar medicamentos para el tratamiento de su infección por VIH. Los trastornos autoinmunitarios pueden aparecer muchos meses después del inicio del tratamiento. Si observa cualquier síntoma de infección u otros síntomas como por ejemplo debilidad muscular, debilidad que empieza en las manos y pies y que asciende hacia el tronco del cuerpo, palpitaciones, temblor o hiperactividad, informe a su médico inmediatamente para recibir el tratamiento necesario.

→ Si nota cualquier síntoma de inflamación o infección, informe a su médico inmediatamente.

### **Efectos adversos muy frecuentes**

*(pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)*

- Diarrea, vómitos, ganas de vomitar (*náuseas*)
- Dificultad para dormir (*insomnio*)
- Mareos, dolor de cabeza
- Erupción
- Sensación de debilidad

*Los análisis también pueden mostrar:*

- Disminución de los niveles de fosfatos en sangre
- Aumento de los niveles de creatina quinasa en sangre que pueden provocar dolor y debilidad en los músculos
- Aumento de los niveles de colesterol y/o de amilasa pancreática en sangre
- Aumento de los niveles de enzimas hepáticas en sangre

→ Si alguno de los efectos adversos se agrava, informe a su médico.

### **Efectos adversos frecuentes**

*(pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)*

- Disminución del apetito
- Depresión y estado de ánimo deprimido
- Cansancio, tener sueño (*somnolencia*)
- Sopor
- Dolor, dolor de estómago o molestias, sentirse hinchado, sequedad de boca
- Sueños anormales, trastornos del sueño
- Problemas digestivos con molestias después de las comidas, gases (*flatulencia*)

- Erupciones (incluyendo manchas o granos rojos a veces con ampollas e hinchazón de la piel), que pueden ser reacciones alérgicas, picazón, cambios en el color de la piel como oscurecimiento de la piel en parches
- Otras reacciones alérgicas, tales como respirar con dificultad, hinchazón o sentirse ligeramente mareado
- Pérdida de masa ósea

*Los análisis también pueden mostrar:*

- Baja cantidad de glóbulos blancos (una cantidad reducida de glóbulos blancos puede hacerle más propenso a las infecciones)
- Bajo recuento de plaquetas (un tipo de célula sanguínea implicada en la coagulación de la sangre)
- Disminución de los niveles de hemoglobina en sangre (baja cantidad de glóbulos rojos)
- Aumento de los ácidos grasos (*triglicéridos*), bilirrubina o azúcar en sangre
- Problemas del páncreas

→ **Si alguno de los efectos adversos se agrava, informe a su médico.**

### **Efectos adversos poco frecuentes**

*(pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)*

- Anemia (baja cantidad de glóbulos rojos)
- Dolor en el abdomen (barriga) causado por inflamación del páncreas
- Rotura muscular, dolor muscular, debilidad muscular
- Hinchazón de la cara, labios, lengua o garganta
- Signos o síntomas de inflamación o infección
- Reacciones cutáneas graves que incluyen erupciones acompañadas de fiebre, hinchazón y problemas con el hígado
- Daño en las células del túbulo renal

*Los análisis también pueden mostrar:*

- Disminución de los niveles de potasio en sangre
- Aumento de creatinina en sangre
- Cambios en su orina

→ **Si alguno de los efectos adversos se agrava, informe a su médico.**

### **Efectos adversos raros**

*(pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)*

- Acidosis láctica (ver *Posibles efectos adversos: informe a un médico inmediatamente*)
- Dolor de espalda por problemas renales, incluyendo fallo renal. Su médico puede realizar análisis de sangre para ver si sus riñones funcionan adecuadamente
- Hígado graso
- Piel u ojos amarillos, picor, o dolor en el abdomen (barriga) causado por inflamación del hígado
- Inflamación del riñón, aumento del volumen de orina y sensación de sed
- Debilitamiento de los huesos (con dolor de huesos y que a veces termina en fracturas)

Puede ocurrir rotura muscular, debilitamiento de los huesos (con dolor de huesos y que a veces termina en fracturas), dolor muscular, debilidad muscular y disminución de los niveles de potasio o de fósforo en sangre debido al daño en las células del túbulo renal.

→ **Si alguno de los efectos adversos se agrava, informe a su médico.**

### **Otros efectos que se pueden observar durante el tratamiento del VIH**

La frecuencia de los siguientes efectos adversos es no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

- **Problemas óseos.** Algunos pacientes tratados con medicamentos antirretrovirales combinados como Eviplera pueden desarrollar una enfermedad de los huesos llamada osteonecrosis (muerte del tejido óseo debida a una pérdida del suministro de sangre al hueso). Tomar este tipo de medicamentos durante un tiempo prolongado, tomar corticosteroides, beber alcohol, tener un sistema inmune muy débil y tener sobrepeso pueden ser algunos de los muchos factores de riesgo para desarrollar esta enfermedad. Los signos de osteonecrosis son:
  - Rigidez articular
  - Dolor y dolor articular (especialmente de la cadera, la rodilla y el hombro)
  - Dificultades para moverse

→ Si nota cualquiera de estos síntomas, informe a su médico.

Durante el tratamiento del VIH puede haber un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Esto puede estar en parte relacionado con la recuperación de la salud y con el estilo de vida y en el caso de los lípidos en la sangre, algunas veces con los medicamentos para el VIH por sí mismos. Su médico le controlará estos cambios.

#### Comunicación de efectos adversos

**Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.** También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

### 5. Conservación de Eviplera

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el frasco y la caja después de {CAD}. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. Mantener el frasco perfectamente cerrado.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

### 6. Contenido del envase e información adicional

#### Composición de Eviplera

- **Los principios activos son** *emtricitabina, rilpivirina y tenofovir disoproxilo*. Cada comprimido recubierto con película de Eviplera, contiene 200 mg de emtricitabina, 25 mg de rilpivirina (como hidrocloreuro) y 245 mg de tenofovir disoproxilo (como fumarato).
- **Los demás componentes son**  
*Núcleo del comprimido:*  
 Celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, povidona, almidón de maíz pregelatinizado, polisorbato 20, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio.

#### *Recubrimiento con película:*

Hipromelosa, laca de aluminio índigo carmín, lactosa monohidrato, polietilenglicol, óxido de hierro rojo, laca de aluminio amarillo anaranjado (E110), dióxido de titanio y triacetina.

## Aspecto del producto y contenido del envase

Eviplera es un comprimido recubierto con película de color rosa violáceo, en forma de cápsula, grabado en una de las caras con “GSI” y liso por la otra. Eviplera viene en frascos de 30 comprimidos y en envases constituidos por 3 frascos de 30 comprimidos cada uno. Cada frasco contiene un desecante de gel de sílice que debe mantenerse dentro del frasco para proteger los comprimidos. El desecante de gel de sílice está contenido en un sobre o recipiente separado, y no se debe tragar.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### Titular de la autorización de comercialización

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlanda

### Responsable de la fabricación

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

#### België/Belgique/Belgien

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

#### Lietuva

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

#### България

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

#### Luxembourg/Luxemburg

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

#### Česká republika

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

#### Magyarország

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

#### Danmark

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

#### Malta

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

#### Deutschland

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

#### Nederland

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

#### Eesti

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

#### Norge

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

#### Ελλάδα

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

#### Österreich

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Polska**

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

**Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 21 7928790

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

**Fecha de la última revisión de este prospecto:**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

#### **ANEXO IV**

### **CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DE LAS CONDICIONES DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN**

## **Conclusiones científicas**

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para emtricitabina/rilpivirina/tenofovir disoproxilo, las conclusiones científicas del PRAC son las siguientes:

En vista de los datos disponibles sobre la reducción de la densidad mineral ósea procedentes de estudios clínicos, la literatura e informes espontáneos, y en vista de la existencia de un mecanismo de acción plausible, el PRAC considera que una relación causal entre emtricitabina/rilpivirina/tenofovir disoproxilo y la reducción de la densidad mineral ósea es, como mínimo, una posibilidad razonable. Asimismo, el PRAC considera que se debe enfatizar más la advertencia/precaución existente sobre los efectos óseos. El PRAC concluyó que la información del producto de los medicamentos que contienen emtricitabina/rilpivirina/tenofovir disoproxilo se debe modificar en consecuencia.

Tras revisar las recomendaciones del PRAC, el CHMP está de acuerdo con las conclusiones generales del PRAC y con los motivos de la recomendación.

## **Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización**

De acuerdo con las conclusiones científicas para emtricitabina/rilpivirina/tenofovir disoproxilo, el CHMP considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) emtricitabina/rilpivirina/tenofovir disoproxilo no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CHMP recomienda que se modifiquen las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización.