BILAGA I

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Atripla 600 mg/200 mg/245 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 600 mg efavirenz, 200 mg emtricitabin och 245 mg tenofovirdisoproxil (som fumarat).

Hjälpämne med känd effekt
Varje filmdragerad tablett innehåller 1 mmol (23,6 mg) natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Rosa kapselformade, filmdragerade tabletter med dimensionerna 20 mm x 10,4 mm, märkta med "123" på ena sidan, omärkta på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Atripla är en fast kombination av efavirenz, emtricitabin och tenofovirdisoproxilfumarat. Atripla är avsett för underhållsbehandling av hiv-1-infekterade vuxna i åldern 18 år och äldre som har virologisk suppression (hiv-1 RNA-nivåer < 50 kopior/ml i mer än 3 månader) med aktuell antiretroviral behandling. Patienter får inte ha haft virologisk svikt med relevant tidigare antiretroviral behandling. Det ska även vara känt att det inte förekom virus med signifikant resistens mot någon av de i Atripla tre ingående komponenterna före påbörjande av den första antiretrovirala behandlingen (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Det visade värdet av Atripla bygger huvudsakligen på 48-veckorsdata från en klinisk studie där patienter som hade stabil virologisk suppression vid antiretroviral kombinationsbehandling övergick till Atripla (se avsnitt 5.1). Data saknas från kliniska studier med Atripla på tidigare obehandlade eller tungt förbehandlade patienter.

Data som stödjer behandling med Atripla i kombination med andra antiretrovirala läkemedel saknas.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling ska initieras av läkare som har erfarenhet av att behandla hiv-infektion.

Dosering
Vuxna
Rekommenderad dos av Atripla är en tablett som tas oralt en gång dagligen.

Om en patient missar en dos av Atripla inom 12 timmar efter den tidpunkt då den vanligtvis tas, skall patienten ta Atripla så snart som möjligt och fortsätta enligt det normala doseringsschemat. Om en patient missar en dos av Atripla med mer än 12 timmar och det snart är dags att ta nästa dos, skall patienten inte ta den missade dosen utan bara fortsätta enligt det vanliga doseringsschemat.

Om patienten kräks inom 1 timme efter att ha tagit Atripla, skall en ny tablett tas. Om patienten kräks efter mer än 1 timme efter att ha tagit Atripla behöver han/hon inte ta ännu en dos.

Det rekommenderas att Atripla tas på fastande mage då föda kan ge förhöjda koncentrationer av efavirenz och leda till en ökad biverkningsfrekvens (se avsnitt 4.4 och 4.8). För att förbättra toleransen av efavirenz vad gäller centralnervösa biverkningar rekommenderas dosering vid sänggåendet (se avsnitt 4.8).

Det är troligt att koncentrationen av tenofovir (AUC) blir ungefär 30 % lägre efter behandling med Atripla på fastande mage, jämfört med då tenofovirdisoproxilfumarat som enskild komponent tagits tillsammans med föda (se avsnitt 5.2). Det finns inga data vad gäller den kliniska tolkningen av den minskade farmakokinetiska exponeringen tillgängliga. Hos patienter med virologisk suppression, kan den kliniska betydelsen av denna sänkning förväntas vara begränsad (se avsnitt 5.1).

Vid behov att avsluta behandling med någon av komponenterna i Atripla eller då dosanpassning krävs, finns de enskilda komponenterna av efavirenz, emtricitabin och tenofovirdisoproxilfumarat tillgängliga. Se respektive produktresumé.

Om behandlingen med Atripla avslutas, bör man tänka på den långa halveringstiden för efavirenz (se avsnitt 5.2) samt lång intracellulär halveringstid för tenofovir och emtricitabin. På grund av att dessa parametrar varierar från patient till patient och risk för resistensutveckling, bör hiv-behandlingsriktlinjer konsulteras och orsaken till utsättandet av läkemedlet beaktas.

Dosanpassning: Om Atripla ges tillsammans med rifampicin till patienter som väger 50 kg eller mer, kan man överväga att ge ytterligare 200 mg/dag (800 mg totalt) av efavirenz (se avsnitt 4.5).

Särskilda populationer

Äldre

Atripla bör ges med försiktighet till äldre patienter (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion

Atripla rekommenderas inte till patienter med måttlig eller svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance (CrCl) < 50 ml/min). Patienter med måttlig eller svårt nedsatt njurfunktion behöver justering av dosintervallet av emtricitabin och tenofovirdisoproxilfumarat vilket inte kan göras med kombinationstabletten (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiken av Atripla har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion. Patienter med mild leversjukdom (Child-Pugh-Turcotte (CPT), klass A) kan behandlas med den normalt rekommenderade dosen av Atripla (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).
Patienter ska övervakas noggrant med avseende på biverkningar, speciellt avseende centralnervösa symtom relaterade till efavirenz (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Om behandlingen med Atripla sätts ut hos patienter med samtidig hiv- och HBV-infektion, ska dessa patienter övervakas noggrant avseende exacerbation av hepatit (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Atripla för barn under 18 års ålder har inte fastställts (se avsnitt 5.2).

Administreringssätt

Atripla tabletter skall sväljas hela tillsammans med vatten, en gång dagligen.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Gravt nedsatt leverfunktion (CPT, klass C) (se avsnitt 5.2).

Samtidig administrering med terfenadin, astemizol, cisaprid, midazolam, triazolam, pimozid, bepridil eller ergotalkaloider (till exempel ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin och metylergonovin). Konkurrens om cytokrom P450 (CYP) 3A4 från efavirenz kan resultera i hämning av metabolismen med potentiell risk för allvarliga och/eller livshotande biverkningar (till exempel hjärtarytmier, förlängd sedering eller andningsdepression) (se avsnitt 4.5).

Samtidig administrering med vorikonazol. Efavirenz minskar vorikonazols plasmakoncentration signifikant medan vorikonazol ökar efavirenz plasmakoncentration signifikant. Eftersom Atripla är en fast doskombination kan inte dosen av efavirenz ändras (se avsnitt 4.5).

Samtidig administrering med växtbaserade läkemedel som innehåller Johannesört (*Hypericum perforatum*) på grund av risken för minskade plasmakoncentrationer och minskade kliniska effekter av efavirenz (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Samtidig administrering med andra läkemedel
Som en fast doskombination ska inte Atripla ges samtidigt med andra läkemedel innehållande de ingående komponenterna emtricitabin eller tenofovirdisoproxilfumarat. Atripla ska inte administreras samtidigt med läkemedel som innehåller efavirenz om det inte behövs för dosanpassning, t.ex. med rifampicin (se avsnitt 4.2). Beroende på likheter med emtricitabin ska Atripla inte ges samtidigt med andra cytidinanaloger såsom lamivudin (se avsnitt 4.5). Atripla ska inte ges samtidigt med adefovir dipivoxil eller läkemedel som innehåller tenofoviralafenamid.

Samtidig administrering av Atripla och didanosin rekommenderas inte då didanosinexponering signifikant ökar efter samtidig administrering med tenofovirdisoproxilfumarat vilket kan öka risken för didanosinrelaterade biverkningar (se avsnitt 4.5). Sällsynta fall av pankreatit och laktosacidos, ibland dödliga, har rapporterats.

Data saknas gällande säkerhet och effekt av Atripla i kombination med andra antiretrovirala läkemedel.

Samtidig användning av extrakt av Ginkgo biloba rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Byte från en PI-baserad antiretroviral behandling
Tillgängliga data tyder för närvarande på en trend att byte till Atripla hos patienter som genomgår en PI-baserad antiretroviral behandling kan leda till ett sämre svar på behandlingen (se avsnitt 5.1). Dessa patienter bör övervakas noggrant med avseende på ökningar i virusmängd och biverkningar, eftersom säkerhetsprofilen för efavirenz skiljer sig från den för proteashämmare.

Opportunistiska infektioner
Patienter som får Atripla eller någon annan antiretroviral terapi kan fortsätta att utveckla opportunistiska infektioner och andra komplikationer från hiv-infektion. Därför ska dessa patienter kvarstå under noggrann klinisk observation av läkare med erfarenhet av behandling av patienter med hiv-relaterade sjukdomar.

Överföring av hiv
En effektiv viral suppression med antiretroviral behandling har visat sig minska risken för sexuellt överförd smitta betydligt, men en kvarstående risk kan inte uteslutas. Försiktighetsåtgärder för att förhindra överföring ska vidtas i enlighet med nationella riktlinjer.

Effekt av föda
Administrering av Atripla tillsammans med föda kan öka exponeringen av efavirenz (se avsnitt 5.2), vilket kan leda till en ökad biverkningsfrekvens (se avsnitt 4.8). Det rekommenderas att Atripla intas på fastande mage, företrädesvis vid sänggåendet.

Leversjukdom
Atriplas farmakokinetik, säkerhet och effekt hos patienter med signifikanta underliggande leversjukdomar har inte fastställts (se avsnitt 5.2). Atripla är kontraindicerat hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3) och rekommenderas inte till patienter med måttligt nedsatt leverfunktion. På grund av omfattande CYP-medierad metabolism av efavirenz måste försiktighet iakttagas vid tillförsel av Atripla till patienter med lätt nedsatt leverfunktion. Dessa patienter bör övervakas noggrant med avseende på biverkningar, särskilt centralnervösa symtom. Labtester för utvärderande av leversjukdom bör utföras med regelbundna intervall (se avsnitt 4.2).

Patienter med en tidigare existerande leverdysfunktion, inkluderande kronisk aktiv hepatit, har vid antiretroviral kombinationsterapi (CART) en ökad frekvens av abnormaliteter av leverfunktionen och bör övervakas enligt gällande praxis. Om det finns belägg för en försämrad leversjukdom eller om bestående förhöjda serumtransaminasvärden på mer än 5 gånger normalvärdets övre gräns föreligger, krävs att fördelarna med fortsatt Atriplabehandling vägs mot de potentiella riskerna för signifikant levertoxicitet. Hos sådana patienter ska man överväga om behandlingen ska avbrytas (se avsnitt 4.8).

Hos patienter som behandlas med andra läkemedel, vilka associeras med levertoxicitet, rekommenderas också övervakning av leverenzymer.

Leverpåverkan
Rapporter om leversvikt efter godkännande gällde även patienter utan tidigare existerande leversjukdom eller andra identifierbara riskfaktorer (se avsnitt 4.8). Övervakning av leverenzymer ska övervägas för alla patienter oberoende av tidigare existerande leverdysfunktion eller andra riskfaktorer.

Patienter med samtidig infektion med hiv och hepatit B (HBV)- eller C-virus (HCV)
Patienter med kronisk hepatit B eller C som behandlas med CART löper ökad risk för svåra och potentiellt dödliga leverbiverkningar.

Läkare ska hänvisas till aktuella riktlinjer för hiv-behandling för optimal behandling av hiv-infektion hos patienter med samtidig infektion med hepatit B-virus (HBV).

Om patienten samtidigt får antiviral terapi för hepatit B eller C, se även produktresumén för dessa läkemedel.

Atriplas säkerhet och effekt för behandling av kronisk HBV-infektion har inte studerats. I farmakodynamiska studier har man visat att emtricitabin och tenofovir, var för sig och i kombination, är aktiva mot HBV (se avsnitt 5.1). Begränsad klinisk erfarenhet tyder på att emtricitabin och tenofovirdisoproxilfumarat har anti-HBV-aktivitet när de används i antiretroviral kombinationsterapi för kontroll av hiv-infektion. Utsättande av behandling med Atripla hos patienter med samtidig hiv- och HBV-infektion kan vara associerad med svåra akuta exacerbationer av hepatit. Patienter med samtidig hiv- och HBV-infektion som avbryter behandlingen med Atripla ska övervakas noggrant med både kliniska och laboratoriemässiga kontroller under åtminstone fyra månader efter avslutad behandling med Atripla. Vid behov kan det vara motiverat att återuppta hepatit B-behandling. Hos patienter med framskriden leversjukdom eller cirros rekommenderas inte utsättande av behandling eftersom exacerbationer av hepatit efter utsatt behandling kan leda till leverdekompensation.

Psykiska symtom
Psykiska biverkningar har rapporterats hos patienter som behandlats med efavirenz. Patienter med psykiska störningar i anamnesen verkar löpa större risk att få dessa allvarliga psykiska biverkningar. I synnerhet var allvarlig depression vanligare hos dem med depression i anamnesen. Efter godkännande har det också förekommit rapporter om allvarlig depression, död genom självmord, vanföreställningar och psykosliknande beteende. Om patienter upplever symtom som allvarlig depression, psykos eller självmordstankar bör de rådas att genast kontakta sin läkare för att bedöma möjligheten att symtomen är relaterade till användning av efavirenz och i så fall, avgöra om riskerna med fortsatt behandling uppväger fördelarna (se avsnitt 4.8).

Centralnervösa symtom
Symtom som inkluderar, men inte är begränsade till yrsel, sömnlöshet, somnolens, försämrad koncentrationsförmåga och onormal drömaktivitet är vanliga rapporterade biverkningar hos patienter som fått 600 mg efavirenz dagligen i kliniska studier. Yrsel har också observerats i kliniska studier med emtricitabin och tenofovirdisoproxilfumarat. Huvudvärk har rapporterats i kliniska studier med emtricitabin (se avsnitt 4.8). Centralnervösa symtom uppkommer vanligtvis under de första en eller två dagarnas behandling och upphör vanligtvis efter de första 2 - 4 veckorna. Patienterna bör informeras att om dessa uppträder är det sannolikt att en förbättring av dessa vanliga symtom sker vid fortsatt behandling. De förutsäger inte en senare aktivering av något av de mindre vanliga psykiska symtomen.

Epileptiska anfall
Konvulsioner har i sällsynta fall observerats hos patienter som får efavirenz, vanligtvis i samband med att epileptiska anfall funnits med i anamnesen. Hos patienter som samtidigt får antikonvulsiva läkemedel vilka huvudsakligen metaboliseras i levern, såsom fenytoin, karbamazepin och fenobarbital, kan plasmanivåerna behöva följas regelbundet. I en interaktionsstudie, minskade plasmakoncentrationerna av karbamazepin när karbamazepin gavs tillsammans med efavirenz (se avsnitt 4.5). Försiktighet måste iakttas hos alla patienter med epileptiska anfall i anamnesen.

Nedsatt njurfunktion
Atripla rekommenderas inte för patienter med måttlig till gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 50 ml/min). Patienter med måttlig eller gravt nedsatt njurfunktion behöver dosjustering av emtricitabin och tenofovirdisoproxilfumarat, som inte kan göras med kombinationstabletten (se avsnitt 4.2 och 5.2). Användning av Atripla bör undvikas vid samtidig eller nyligen genomförd behandling med något nefrotoxiskt läkemedel. Om samtidig användning med Atripla och något nefrotoxiskt läkemedel (t ex aminoglykosider, amfotericin B, foskarnet, ganciklovir, pentamidin, vankomycin, cidofovir, interleukin-2) är oundvikligt, bör njurfunktionen övervakas en gång i veckan (se avsnitt 4.5).

Fall av akut njursvikt efter insättande av hög dos eller flera icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID) har rapporterats hos patienter som behandlas med tenofovirdisoproxilfumarat och som har riskfaktorer för nedsatt njurfunktion. Om Atripla administreras samtidigt med ett NSAID bör njurfunktionen övervakas på ett adekvat sätt.

Njursvikt, nedsatt njurfunktion, förhöjt kreatinin, hypofosfatemi och proximal tubulopati (inklusive Fanconis syndrom) har rapporterats vid användning av tenofovirdisoproxilfumarat i klinisk praxis (se avsnitt 4.8).

Det rekommenderas att kreatininclearance beräknas för alla patienter innan behandling med Atripla sätts in och att njurfunktionen (kreatininclearance och serumfosfat) övervakas efter två till fyra veckors behandling, efter tre månaders behandling och därefter var tredje till var sjätte månad hos patienter utan renala riskfaktorer. Hos patienter som har haft nedsatt njurfunktion eller som löper risk att utveckla nedsatt njurfunktion krävs tätare övervakning av njurfunktionen.

Om serumfosfatvärdet är < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) eller om kreatininclearance minskat till < 50 ml/min hos patienter som får Atripla, bör njurfunktionen utvärderas på nytt inom en vecka, liksom mätning av blodglukos, blodkalium och uringlukos (se avsnitt 4.8, proximal tubulopati). Eftersom Atripla är en kombinationsprodukt och dosintervallet för de enskilda komponenterna inte kan justeras, måste behandlingen med Atripla avbrytas hos patienter som har en bekräftad kreatininclearancesänkning till < 50 ml/min eller serumfosfatsänkning till < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). Man bör också överväga att avbryta behandlingen med Atripla vid fortskridande försämring av njurfunktionen när ingen annan orsak har identifierats. Då det indikeras att man bör avbryta behandlingen med någon av komponenterna i Atripla eller då dosjusteringar krävs, finns de enskilda komponenterna efavirenz, emtricitabin och tenofovirdisoproxilfumarat tillgängliga.

Effekter på skelettet
I en 144-veckors kontrollerad klinisk studie, som jämförde tenofovirdisoproxilfumarat med stavudin i kombination med lamivudin och efavirenz hos patienter som tidigare inte behandlats med antiretrovirala medel, observerades små minskningar av skelettets mineraltäthet i höften och i ryggraden i båda behandlingsgrupperna. Minskningarna av mineraltätheten i ryggraden och förändringarna i benbiomarkörer från utgångsvärdet var signifikant större vid vecka 144 hos den grupp som fick tenofovirdisoproxilfumarat. Minskningarna av skelettets mineraltäthet i höften var signifikant större i den här gruppen fram till vecka 96. Under de 144 veckorna förelåg emellertid ingen ökad risk för frakturer och inga tecken på kliniskt relevanta skelettabnormiteter.

I andra studier (prospektiva och tvärstudier) förekom de mest uttalade minskningarna av BMD hos patienter som behandlats med tenofovirdisoproxilfumarat som en del av en regim som innehöll en boostrad proteashämmare. Alternativa behandlingsregimer ska övervägas för patienter med osteoporos och hög risk för frakturer.

Skelettabnormiteter (som i sällsynta fall bidrar till frakturer) kan vara associerade med proximal renal tubulopati (se avsnitt 4.8). Om skelettabnormitet misstänks bör lämplig specialist konsulteras.

Hudreaktioner
Milda till måttliga hudutslag har rapporterats för de enskilda komponenterna i Atripla. Utslagen som associeras med efavirenz försvinner vanligen under fortsatt behandling. Lämpliga antihistaminer och/eller kortikosteroider kan förbättra toleransen och påskynda tillbakagång av utslag. Svåra utslag med blåsbildning, fuktig deskvamation eller ulceration har rapporterats hos mindre än 1 % av de patienter som behandlats med efavirenz (se avsnitt 4.8). Förekomsten av erythema multiforme eller Stevens-Johnsons syndrom var cirka 0,1 %. Behandling med Atripla ska avbrytas hos patienter som utvecklar svåra utslag med åtföljande blåsbildning, deskvamation och slemhinne-engagemang eller feber. Erfarenheten av efavirenz hos patienter som avbrutit behandling med andra antiretrovirala läkemedel i NNRTI-klassen är begränsad. Atripla rekommenderas inte till patienter som har haft en livshotande kutan reaktion (t.ex. Stevens-Johnsons syndrom) efter behandling med en NNRTI.

Vikt och metabola parametrar
Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling. Sådana förändringar kan delvis ha samband med sjukdomskontroll och livsstil. Vad gäller lipider finns det i vissa fall belägg för en behandlingseffekt medan det inte finns några starka belägg för ett samband mellan viktökning och någon viss behandling. Beträffande övervakning av lipider och glukos i blodet hänvisas till etablerade riktlinjer för hiv-behandling. Lipidrubbningar ska behandlas på ett kliniskt lämpligt sätt.

Mitokondriell dysfunktion efter exponering *in utero*
Nukleos(t)idanaloger kan i varierande grad påverka mitokondriell funktion, vilket är mest uttalat med stavudin, didanosin och zidovudin. Man har rapporterat mitokondriell dysfunktion hos hiv-negativa spädbarn som exponerats för nukleosidanaloger *in utero* och/eller postnatalt; dessa har främst avsett behandling med regimer innehållande zidovudin. De väsentligaste biverkningarna som rapporterats är hematologiska rubbningar (anemi, neutropeni) och metabola rubbningar (hyperlaktatemi, hyperlipasemi). Dessa biverkningar har ofta varit övergående. Några sent uppträdande neurologiska rubbningar har rapporterats som sällsynta (ökad tonus, kramper, onormalt beteende). Om sådana neurologiska rubbningar är övergående eller permanenta är för närvarande okänt. Dessa fynd ska övervägas för alla barn som *in utero* exponerats för nukleos(t)idanaloger och som uppvisar allvarliga kliniska fynd av okänd etiologi, i synnerhet neurologiska fynd. Dessa fynd påverkar inte aktuella nationella rekommendationer avseende antiretroviral terapi till gravida kvinnor för att förhindra vertikal överföring av hiv.

Immunreaktiveringssyndrom
Hos hiv-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av CART, kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska patogener uppstå och orsaka allvarliga kliniska tillstånd eller förvärrade symtom. Vanligtvis har sådana reaktioner observerats inom de första veckorna eller månaderna efter insättande av CART. Relevanta exempel är cytomegalovirus-retinit, generella och/eller fokala mykobakteriella infektioner och *Pneumocystis jirovecii* pneumoni. Varje symtom på inflammation ska utredas och behandling påbörjas vid behov.

Autoimmuna tillstånd (som Graves sjukdom) har också rapporterats vid immunreaktivering; dock har tid till tillslag varierat och dessa händelser kan inträffa flera månader efter behandlingsstart

Osteonekros
Även om etiologin anses vara beroende av flera faktorer (inklusive kortikosteroid-användning, alkoholkonsumtion, svår immunsuppression och högre kroppsmasseindex), har fall av osteonekros rapporteras, främst hos patienter med framskriden hiv-sjukdom och/eller långvarig exponering för CART. Patienter ska rådas att söka läkare ifall de får ledvärk, stelhet i lederna eller svårighet att röra sig.

Patienter med hiv-1 mutationsstammar
Behandling med Atripla bör undvikas hos patienter som har hiv-1-stammar med K65R, M184V/I eller K103N-mutationen (se avsnitt 4.1 och 5.1).

Äldre
Atripla har inte studerats hos patienter över 65 år. Det är mer sannolikt att äldre patienter har nedsatt lever- eller njurfunktion, och försiktighet bör därför iakttas vid behandling av äldre patienter med Atripla (se avsnitt 4.2).

Hjälpämnen
Detta läkemedel innehåller 1 mmol (23,6 mg) natrium per dos vilket bör tas i beaktande för patienter som står på natriumkontrollerad diet.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Eftersom Atripla innehåller efavirenz, emtricitabin och tenofovirdisoproxilfumarat, kan interaktioner som setts med dessa läkemedel också inträffa med Atripla. Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Eftersom Atripla är en fast kombinationsprodukt ska den inte ges samtidigt med andra läkemedel som innehåller komponenterna emtricitabin och tenofovirdisoproxilfumarat. Atripla ska inte administreras samtidigt med läkemedel som innehåller efavirenz om det inte behövs för dosanpassning, t.ex. med rifampicin (se avsnitt 4.2). På grund av likheter med emtricitabin, ska Atripla inte ges tillsammans med andra cytidinanaloger, såsom lamivudin. Atripla ska inte ges samtidigt med adefovir dipivoxil eller läkemedel som innehåller tenofoviralafenamid.

Efavirenz inducerar CYP3A4, CYP2B6 och UGT1A1 *in vivo*. Substanser som metaboliseras via dessa enzymer kan få minskade plasmakoncentrationer när de ges i kombination med efavirenz. Efavirenz kan inducera CYP2C19 och CYP2C9, men hämning har också observerats *in vitro* och nettoeffekten av samtidig administrering med substrat för dessa enzymer är inte fastställd (se avsnitt 5.2).

Exponeringen för efavirenz kan vara ökad när det ges med läkemedel (t.ex. ritonavir) eller föda (t.ex. grapefruktjuice) som hämmar CYP3A4- eller CYP2B6-aktivitet. Substanser eller växtbaserade läkemedel (t.ex. extrakt av Ginkgo biloba och Johannesört) som inducerar dessa enzymer kan leda till sänkta plasmakoncentrationer av efavirenz. Samtidig användning av Johannesört är kontraindicerad (se avsnitt 4.3). Samtidig användning av extrakt av Ginkgo biloba rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).

In vitro- och farmakokinetiska interaktionsstudier har visat att möjligheten för CYP-medierad interaktion mellan emtricitabin och tenofovirdisoproxilfumarat med andra läkemedel är liten.

Cannabinoidtestinteraktion
Efavirenz binder inte till cannabinoidreceptorer. Falskt positiva cannabinoidtestresultat i urin har rapporterats med några screeninganalyser hos icke-infekterade försökspersoner och hiv-infekterade patienter som fått efavirenz. I sådana fall rekommenderas bekräftande tester med en mer specifik metod som gaskromatografi/masspektrometri.

Kontraindikationer vid samtidig användning
Atripla ska inte ges samtidigt med terfenadin, astemizol, cisaprid, midazolam, triazolam, pimozid, bepridil eller ergotalkaloider (till exempel ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin och metylergonovin) då hämning av metabolismen av dessa kan leda till allvarliga livshotande händelser (se avsnitt 4.3).

Vorikonazol: Samtidig administrering med standarddoser av efavirenz och vorikonazol är kontraindicerad. Eftersom Atripla är en fast doskombinationsprodukt, kan inte dosen av efavirenz ändras. Därmed ska inte vorikonazol och Atripla ges samtidigt (se avsnitt 4.3 och tabell 1).

Johannesört (Hypericum perforatum): Samtidig administrering med Atripla och växtbaserade läkemedel innehållande Johannesört är kontraindicerad. Plasmakoncentrationsnivåer av efavirenz kan minska vid samtidig användning av Johannesört. Detta beror på att Johannesört inducerar läkemedelsmetaboliserande enzymer och/eller transportproteiner. Om en patient redan använder Johannesört, avbryt behandlingen med Johannesört, kontrollera virusnivåer och om möjligt efavirenznivåer. Efavirenznivåerna kan öka när användningen av Johannesört upphör. Den inducerande effekten av Johannesört kan kvarstå i minst 2 veckor efter avslutad behandling (se avsnitt 4.3).

Samtidig behandling rekommenderas inte
Atanzavir/ritonavir: Det finns inte tillräckligt mycket data för att rekommendera samtidig administrering av atanzavir/ritonavir och Atripla. Därmed kan inte samtidig administrering av atanzavir/ritonavir och Atripla rekommenderas (se tabell 1).

Didanosin: Samtidig administrering av Atripla och didanosin rekommenderas inte (se avsnitt 4.4 och tabell 1).

Läkemedel med renal utsöndring: Eftersom emtricitabin och tenofovir huvudsakligen utsöndras via njurarna, kan samtidig administrering av Atripla och läkemedel som påverkar njurfunktionen eller som konkurrerar om aktiv tubulär sekretion, leda till en ökning av plasmakoncentrationerna av emtricitabin, tenofovir och/eller det samtidigt administrerade läkemedlet.

Man bör undvika att behandla med Atripla om patienten samtidigt får eller nyligen genomgått behandling med något nefrotoxiskt läkemedel. Några exempel är, men begränsas inte till, aminoglykosider, amfotericin B, foskarnet, ganciklovir, pentamidin, vankomycin, cidofovir och interleukin-2 (se avsnitt 4.4).

Andra interaktioner
Interaktioner mellan Atripla eller dess enskilda komponenter och andra läkemedel visas i tabell 1 nedan (ökning visas som "↑", minskning som "↓", oförändrat som "↔", två gånger dagligen som "b.i.d.", en gång dagligen som "q.d." och en gång var åttonde timme som "q8h"). Om data finns tillgängligt för 90 %-igt konfidensintervall visas det inom parentes.

Tabell 1: Interaktioner mellan Atripla eller dess enskilda komponenter och andra läkemedel

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	**Påverkan på läkemedels-koncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C_{max}, C_{min} med 90 % konfidens intervall, om tillgängliga (mekanism)**	**Rekommendation avseende samtidig administrering med Atripla (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxilfumarat 300 mg)**
INFEKTIONSLÄKEMEDEL		
Virushämmande medel mot HIV		
Proteashämmare		
Atazanavir/ritonavir/ Tenofovirdisoproxilfumarat (300 mg q.d./100 mg q.d./300 mg q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25 % (↓ 42 till ↓ 3) C_{max}: ↓ 28 % (↓ 50 till ↑ 5) C_{min}: ↓ 26 % (↓ 46 till ↑ 10) Samtidig administrering med atazanavir/ritonavir och tenofovir ledde till en ökad exponering för tenofovir. Högre koncentrationer av tenofovir skulle kunna förstärka tenofovirassocierade biverkningar, inklusive njursjukdomar.	Samtidig adminstrering av atazanavir/ritonavir och Atripla rekommenderas inte.
Atazanavir/ritonavir/Efavirenz (400 mg q.d./100 mg q.d./600 mg q.d., alla administrerade tillsammans med föda) Atazanavir/ritonavir/Efavirenz (400 mg q.d./200 mg q.d./600 mg q.d., alla administrerade tillsammans med föda)	Atazanavir (på eftermiddagen): AUC: ↔* (↓ 9 % till ↑ 10 %) C_{max}: ↑ 17 %* (↑ 8 till ↑ 27) C_{min}: ↓ 42 %* (↓ 31 till ↓ 51) Atazanavir (på eftermiddagen): AUC: ↔*/** (↓ 10 % till ↑ 26 %) C_{max}: ↔*/** (↓ 5 % till ↑ 26 %) C_{min}: ↑ 12 %*/** (↓ 16 till ↑ 49) (CYP3A4-induktion). * jämfört med atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg q.d. på kvällen utan efavirenz. Denna minskning i C_{min} för atazanavir kan påverka effekten av atazanavir negativt. ** baserat på historisk jämförelse. Samtidig användning av efavirenz tillsammans med atazanavir/ritonavir rekommenderas inte.	
Atazanavir/ritonavir/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Darunavir/ritonavir/Efavirenz (300 mg b.i.d.*/100 mg b.i.d./600 mg q.d.) * lägre än rekommenderade doser. Liknande fynd förväntas med rekommenderade doser.	Darunavir: AUC: ↓ 13 % C_{min}: ↓ 31 % C_{max}: ↓ 15 % (CYP3A4-induktion) Efavirenz: AUC: ↑ 21 % C_{min}: ↑ 17 % C_{max}: ↑ 15 % (CYP3A4-hämning)	Atripla i kombination med darunavir/ritunavir 800/100 mg en gång dagligen kan leda till suboptimalt C_{min} för darunavir. Om Atripla används i kombination med darunavir/ritonavir, ska behandlingen med darunavir/ritonavir 600/100 mg två gånger dagligen användas. Darunavir/ritonavir skall användas med försiktighet i kombination med Atripla. Se raden för
Darunavir/ritonavir/Tenofovirdisoproxilfumarat (300 mg b.i.d.*/100 mg b.i.d./300 mg q.d.) * lägre än rekommenderad dos	Darunavir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 22 % C_{min}: ↑ 37 %	

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	**Påverkan på läkemedels-koncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C_{max}, C_{min} med 90 % konfidens intervall, om tillgängliga (mekanism)**	**Rekommendation avseende samtidig administrering med Atripla (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxilfumarat 300 mg)**
Darunavir/ritonavir/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats. Med tanke på de olika eliminationsvägarna, är ingen interaktion att förvänta.	ritonavir nedan. Övervakning av njurfunktion kan vara indicerad, särskilt hos patienter med bakomliggande systemisk eller renal sjukdom, eller hos patienter som tar nefrotoxiska läkemedel.
Fosamprenavir/ritonavir/Efavirenz (700 mg b.i.d./100 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion.	Atripla och fosamprenavir/ritonavir kan administreras tillsammans utan dosjustering. Se raden för ritonavir nedan.
Fosamprenavir/ritonavir/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Fosamprenavir/ritonavir/ Tenofovirdisoproxilfumarat	Interaktionen har inte studerats.	
Indinavir/Efavirenz (800 mg q8h/200 mg q.d.)	Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Indinavir: AUC: ↓ 31 % (↓ 8 till ↓ 47) C_{min}: ↓ 40 % En liknande minskning av indinavirexponering sågs när indinavir 1 000 mg q8h gavs tillsammans med efavirenz 600 mg q.d. (CYP3A4-induktion) För samtidig administrering av efavirenz och lågdosritonavir i kombination med en proteashämmare, se avsnittet rörande ritonavir nedan.	Det finns inte tillräckligt med data för att göra dosrekommendationer för indinavir givet tillsammans med Atripla. Då den kliniska betydelsen av minskade koncentrationer av indinavir inte har visats, bör vikten av de observerade farmakokinetiska interaktionerna tas i beaktande när man väljer en behandling som innehåller både efavirenz, en komponent i Atripla, och indinavir.
Indinavir/Emtricitabin (800 mg q8h/200 mg q.d.)	Indinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔	
Indinavir/Tenofovirdisoproxilfumarat (800 mg q8h/300 mg q.d.)	Indinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↔	

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	**Påverkan på läkemedels-koncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C_{max}, C_{min} med 90 % konfidens intervall, om tillgängliga (mekanism)**	**Rekommendation avseende samtidig administrering med Atripla (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxilfumarat 300 mg)**
Lopinavir/ritonavir/ Tenofovirdisoproxilfumarat (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./300 mg q.d.)	Lopinavir/Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 32 % (↑ 25 till ↑ 38) C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 51 % (↑ 37 till ↑ 66) Högre koncentration av tenofovir skulle kunna öka risken för tenofovirassocierade biverkningar, inklusive njursjukdomar.	Det finns inte tillräckligt med data för att göra dosrekommendationer för lopinavir/ritonavir givet tillsammans med Atripla Samtidig administrering av lopinavir/ritonavir och Atripla rekommenderas inte.
Lopinavir/ritonavir mjuka kapslar eller oral lösning/Efavirenz	Väsentlig minskning av exponeringen av lopinavir, vilket gör det nödvändigt att dosjustera lopinavir/ritonavir. När efavirenz och två NRTI gavs i kombination med 533/133 mg lopinavir/ritonavir (mjuka kapslar) två gånger dagligen, resulterade detta i liknande plasmakoncentrationer av lopinavir som lopinavir/ritonavir (mjuka kapslar) 400/100 mg två gånger dagligen utan efavirenz (historiska data).	
Lopinavir/ritonavir tabletter/Efavirenz (400/100 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Lopinavirkoncentrationer: ↓ 30-40 %	
(500/125 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Lopinavirkoncentrationer: liknande som för lopinavir/ritonavir 400/100 mg två gånger dagligen utan efavirenz. Dosen av lopinavir/ritonavir måste justeras vid samtidig administrering av efavirenz. För samtidig administrering av efavirenz och lågdosritonavir i kombination med en proteashämmare, se avsnittet rörande ritonavir nedan.	
Lopinavir/ritonavir/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	**Påverkan på läkemedels-koncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C_{max}, C_{min} med 90 % konfidens intervall, om tillgängliga (mekanism)**	**Rekommendation avseende samtidig administrering med Atripla (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxilfumarat 300 mg)**
Ritonavir/Efavirenz (500 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Ritonavir: Morgon AUC: ↑ 18 % (↑ 6 till ↑ 33) Kväll AUC: ↔ Morgon C_{max}: ↑ 24 % (↑ 12 till ↑ 38) Kväll C_{max}: ↔ Morgon C_{min}: ↑ 42 % (↑ 9 till ↑ 86) Kväll C_{min}: ↑ 24 % (↑ 3 till ↑ 50) Efavirenz: AUC: ↑ 21 % (↑ 10 till ↑ 34) C_{max}: ↑ 14 % (↑ 4 till ↑ 26) C_{min}: ↑ 25 % (↑ 7 till ↑ 46) (hämning av CYP-medierad oxidativ metabolism) När efavirenz gavs tillsammans med ritonavir 500 mg eller 600 mg två gånger dagligen, tolererades inte kombinationen väl (t ex inträffade yrsel, illamående, parastesi och gav förhöjda leverenzymer). Det finns inte tillräckligt med data avseende toleransen av efavirenz och lågdosritonavir (100 mg, en eller två gånger dagligen).	Samtidig administrering av ritonavir vid doser om 600 mg och Atripla rekommenderas inte. Vid användning av Atripla med lågdosritonavir bör det tas i beaktande att det finns en möjlighet att incidensen av efavirenzassocierade biverkningar ökar pga eventuella farmakodynamiska interaktioner.
Ritonavir/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Ritonavir/Tenofovirdisoproxilfumarat	Interaktionen har inte studerats.	
Saquinavir/ritonavir/Efavirenz	Interaktionen har inte studerats. För samtidig administrering av efavirenz och lågdosritonavir i kombination med en proteashämmare, se avsnittet rörande ritonavir ovan.	Det finns inte tillräckligt med data för att göra dosrekommendationer för saquinavir/ritonavir givet tillsammans med Atripla. Samtidig administrering av saquinavir/ritonavir och Atripla rekommenderas inte. Användning av Atripla i kombination med saquinavir som enda proteashämmare rekommenderas inte.
Saquinavir/ritonavir/ Tenofovirdisoproxilfumarat	Det fanns inga kliniskt signifikanta farmakokinetiska interaktioner när tenofovirdisoproxilfumarat administrerades samtidigt med genom ritonavir förstärkt saquinavir.	
Saquinavir/ritonavir/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
CCR5-antagonist		
Maraviroc/Efavirenz (100 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Maraviroc: AUC_{12h}: ↓ 45 % (↓ 38 till ↓ 51) C_{max}: ↓ 51 % (↓ 37 till ↓ 62) Efavirenzkoncentrationerna inte uppmätta, ingen effekt förväntas.	Se produktresumé för läkemedel som innehåller maraviroc.
Maraviroc/Tenofovirdisoproxilfumarat (300 mg b.i.d./300 mg q.d.)	Maraviroc: AUC_{12h}: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovirkoncentrationerna inte uppmätta, ingen effekt förväntas.	
Maraviroc/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	**Påverkan på läkemedels-koncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C_{max}, C_{min} med 90 % konfidens intervall, om tillgängliga (mekanism)**	**Rekommendation avseende samtidig administrering med Atripla (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxilfumarat 300 mg)**
Integrashämmare		
Raltegravir/Efavirenz (400 mg enkeldos/-)	Raltegravir: AUC: ↓ 36 % C_{12h}: ↓ 21 % C_{max}: ↓ 36 % (UGT1A1-induktion)	Atripla och raltegravir kan administreras tillsammans utan dosjustering.
Raltegravir/Tenofovirdisoproxilfumarat (400 mg b.i.d./-)	Raltegravir: AUC: ↑ 49 % C_{12h}: ↑ 3 % C_{max}: ↑ 64 % (interaktionsmekanismen är inte känd) Tenofovir: AUC: ↓ 10 % C_{12h}: ↓ 13 % C_{max}: ↓ 23 %	
Raltegravir/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
NRTI och NNRTI		
NRTI/Efavirenz	Specifika interaktionsstudier har inte utförts med efavirenz och NRTI annat än för lamivudin, zidovudin och tenofovirdisoproxilfumarat. Kliniskt signifikanta interaktioner har inte påvisats och är inte att förvänta eftersom NRTI metaboliseras via en annan väg än efavirenz varför det är osannolikt att de konkurrerar om samma metaboliska enzym och eliminationsvägar.	På grund av likheten mellan lamivudin och emtricitabin, en komponent i Atripla, ska Atripla inte ges samtidigt med lamivudin (se avsnitt 4.4).
NNRTI/Efavirenz	Interaktionen har inte studerats.	Eftersom användning av två NNRTI inte visats vara fördelaktig vad gäller effekt och säkerhet, rekommenderas inte samtidig administrering av Atripla och en annan NNRTI.

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	**Påverkan på läkemedels-koncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C_{max}, C_{min} med 90 % konfidens intervall, om tillgängliga (mekanism)**	**Rekommendation avseende samtidig administrering med Atripla (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxilfumarat 300 mg)**
Didanosin/Tenofovirdisoproxilfumarat	Samtidig administrering med tenofovirdisoproxilfumarat och didanosin gav en 40-60 %-ig ökning av systematisk exponering för didanosin vilket kan öka risken för didanosinrelaterade biverkningar. Sällsynta fall av pankreatit och laktosacidos, ibland dödliga, har rapporterats. Samtidig administrering med tenofovirdisoproxilfumarat och didanosin 400 mg dagligen har associerats med en signifikant minskning av antalet CD4-celler, möjligen pga en intracellulär interaktion vilken ökar fosforylerat (aktivt) didanosin. En minskad dos om 250 mg didanosin som samtidigt administrerades med tenofovirdisoproxilfumarat associerades med rapporter om hög andel virologisk svikt för flera av de testade kombinationerna.	Samtidig administrering av Atripla med didanosin rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).
Didanosin/Efavirenz	Interaktionen har inte studerats.	
Didanosin/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Virushämmande medel mot hepatit C		
Boceprevir/Efavirenz (800 mg q8h/600 mg q.d.)	Boceprevir: AUC: ↔ 19 %* C_{max}: ↔ 8 % C_{min}: ↓ 44 % Efavirenz: AUC: ↔ 20 % C_{max}: ↔ 11 % (CYP3A-induktion – påverkan på boceprevir) *0-8 timmar Ingen effekt (↔) motsvarar en ≤ 20 % minskning i uppskattat medelvärde av kvoten eller ≤ 25 % ökning i uppskattat medelvärde av kvoten.	Dalkoncentrationer av boceprevir i plasma minskade vid samtidig administrering av efavirenz, en komponent i Atripla. Det kliniska resultatet av den här observerade minskningen av boceprevirs dalkoncentrationer har inte utvärderats direkt.

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	**Påverkan på läkemedels-koncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C_{max}, C_{min} med 90 % konfidens intervall, om tillgängliga (mekanism)**	**Rekommendation avseende samtidig administrering med Atripla (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxilfumarat 300 mg)**
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir-disoproxilfumarat (600 mg/200 mg/300 mg q.d.)	Ledipasvir: AUC: ↓ 34 % (↓ 41 till ↓ 25) C_{max}: ↓ 34 % (↓ 41 till ↑ 25) C_{min}: ↓ 34 % (↓ 43 till ↑ 24) Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007[1]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 98 % (↑ 77 till ↑ 123) C_{max}: ↑ 79 % (↑ 56 till ↑ 104) C_{min}: ↑ 163 % (↑ 137 till ↑ 197)	Ingen dosjustering rekommenderas. Den ökade exponeringen för tenofovir skulle kunna förstärka biverkningar associerade med tenofovirdisoproxil-fumarat, inklusive störningar i njurfunktionen. Njurfunktionen bör följas noggrant (se avsnitt 4.4).
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir-disoproxilfumarat (600 mg/200 mg/300 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 19 % (↓ 40 till ↑ 10) GS-331007[1]: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 23 % (↓ 30 till ↑ 16) Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 25 % (↑ 8 till ↑ 45) C_{min}: ↔	Atripla och sofosbuvir kan administreras tillsammans utan dosjustering.
Telaprevir/Efavirenz (1 125 mg q8h/600 mg q.d.)	Telaprevir (jämfört med 750 mg q8h): AUC: ↓ 18 % (↓ 8 till ↓ 27) C_{max}: ↓ 14 % (↓ 3 till ↓ 24) C_{min}: ↓ 25 % (↓ 14 till ↓ 34) Efavirenz: AUC: ↓ 18 % (↓ 10 till ↓ 26) C_{max}: ↓ 24 % (↓ 15 till ↓ 32) C_{min}: ↓ 10 % (↑ 1 to ↓ 19) (CYP3A–induktion av efavirenz)	Om Atripla och telaprevir administreras tillsammans, bör telaprevir 1 125 mg användas q8h.

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	**Påverkan på läkemedels-koncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C_{max}, C_{min} med 90 % konfidens intervall, om tillgängliga (mekanism)**	**Rekommendation avseende samtidig administrering med Atripla (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxilfumarat 300 mg)**
Simeprevir/Efavirenz (150 mg q.d./600 mg q.d.)	Simeprevir: AUC: ↓ 71 % (↓ 67 till ↓ 74) C_{max}: ↓ 51 % (↓ 46 till ↓ 56) C_{min}: ↓ 91 % (↓ 88 till ↓ 92) Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ingen effekt (↔) motsvarar en ≤ 20 % minskning i uppskattat medelvärde av kvoten eller ≤ 25 % ökning i uppskattat medelvärde av kvoten. (CYP3A4-induktion)	Samtidig administrering av simeprevir med efavirenz, en komponent i Atripla, resulterade i signifikant sänkta plasmakoncentrationer av simeprevir på grund av CYP3A-induktion av efavirenz, vilket kan resultera i förlust av simeprevirs terapeutiska effekt. Samtidig administrering av simeprevir och Atripla rekommenderas inte.
Simeprevir/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats. Kliniskt signifikanta interaktioner förväntas inte eftersom simeprevir och emtricitabin elimineras via olika vägar.	
Simeprevir/Tenofovirdisoproxilfumarat (150 mg q.d./300 mg q.d.)	Simeprevir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ingen effekt (↔) motsvarar en ≤ 20 % minskning i uppskattat medelvärde av kvoten eller ≤ 25 % ökning i uppskattat medelvärde av kvoten.	
Antibiotika		
Klaritromycin/Efavirenz (500 mg b.i.d./400 mg q.d.)	Klaritromycin: AUC: ↓ 39 % (↓ 30 till ↓ 46) C_{max}: ↓ 26 % (↓ 15 till ↓ 35) Klaritromycin 14-hydroxymetabolit: AUC: ↑ 34 % (↑ 18 till ↑ 53) C_{max}: ↑ 49 % (↑ 32 till ↑ 69) Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 11 % (↑ 3 till ↑ 19) (CYP3A4-induktion) Hos icke-infekterade frivilliga utvecklade 46 % utslag när de erhöll efavirenz och klaritromycin.	Den kliniska betydelsen av dessa förändringar i plasmanivåer för klaritromycin är inte känd. Alternativ till klaritromycin (t ex azitromycin) kan övervägas. Andra makrolidantibiotika, såsom erytromycin, har inte studerats tillsammans med Atripla.
Klaritromycin/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Klaritromycin/Tenofovirdisoproxilfumarat	Interaktionen har inte studerats.	

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	**Påverkan på läkemedels-koncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C_{max}, C_{min} med 90 % konfidens intervall, om tillgängliga (mekanism)**	**Rekommendation avseende samtidig administrering med Atripla (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxilfumarat 300 mg)**
Läkemedel mot mykobakterier		
Rifabutin/Efavirenz (300 mg q.d./600 mg q.d.)	Rifabutin: AUC: ↓ 38 % (↓ 28 till ↓ 47) C_{max}: ↓ 32 % (↓ 15 till ↓ 46) C_{min}: ↓ 45 % (↓ 31 till ↓ 56) Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 12 % (↓ 24 till ↑ 1) (CYP3A4-induktion)	Den dagliga dosen av rifabutin bör höjas med 50 % vid administrering med Atripla. Man bör överväga att dubbla rifabutindosen vid behandlingar där rifabutin ges 2 eller 3 gånger i veckan med Atripla. Den kliniska effekten av denna dosjustering har inte utvärderats tillräckligt. Individuell tolerans och virologiskt svar bör beaktas vid dosjusteringen (se avsnitt 5.2).
Rifabutin/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Rifabutin/Tenofovirdisoproxilfumarat	Interaktionen har inte studerats.	
Rifampicin/Efavirenz (600 mg q.d./600 mg q.d.)	Efavirenz: AUC: ↓ 26 % (↓ 15 till ↓ 36) C_{max}: ↓ 20 % (↓ 11 till ↓ 28) C_{min}: ↓ 32 % (↓ 15 till ↓ 46) (CYP3A4 and CYP2B6 -induktion)	Vid samtidig behandling med Atripla och rifampicin till patienter som väger 50 kg eller mer, kan ytterligare 200 mg/dag (800 mg totalt) av efavirenz ge en exponering liknande en daglig dos efavirenz på 600 mg vid användning utan rifampicin. Den kliniska effekten av denna dosjustering har inte utvärderats tillräckligt. Individuell tolerans och virologiskt svar bör beaktas vid dosjusteringen (se avsnitt 5.2). Ingen dosjustering av rifampicin rekommenderas vid samtidig administrering med Atripla.
Rifampicin/Tenofovirdisoproxilfumarat (600 mg q.d./300 mg q.d.)	Rifampicin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↔	
Rifampicin/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Antimykotika		
Itrakonazol/Efavirenz (200 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Itrakonazol: AUC: ↓ 39 % (↓ 21 till ↓ 53) C_{max}: ↓ 37 % (↓ 20 till ↓ 51) C_{min}: ↓ 44 % (↓ 27 till ↓ 58) (minskning av koncentrationerna av itrakonazol: CYP3A4-induktion) Hydroxyitrakonazol: AUC: ↓ 37 % (↓ 14 till ↓ 55) C_{max}: ↓ 35 % (↓ 12 till ↓ 52) C_{min}: ↓ 43 % (↓ 18 till ↓ 60) Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Eftersom ingen dosrekommendation kan ges för itrakonazol när det används med Atripla bör en alternativ antimykotisk behandling övervägas.

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	**Påverkan på läkemedels-koncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C_{max}, C_{min} med 90 % konfidens intervall, om tillgängliga (mekanism)**	**Rekommendation avseende samtidig administrering med Atripla (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxilfumarat 300 mg)**
Itrakonazol/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Itrakonazol/Tenofovirdisoproxilfumarat	Interaktionen har inte studerats.	
Posakonazol/Efavirenz (-/400 mg q.d.)	Posakonazol: AUC: ↓ 50 % C_{max}: ↓ 45 % (UDP-G-induktion)	Samtidig administrering av posakonazol och Atripla ska undvikas om inte nyttan för patienten uppväger risken.
Posakonazol/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Posakonazol/Tenofovirdisoproxilfumarat	Interaktionen har inte studerats.	
Vorikonazol/Efavirenz (200 mg b.i.d./400 mg q.d.)	Vorikonazol: AUC: ↓ 77 % C_{max}: ↓ 61 % Efavirenz: AUC: ↑ 44 % C_{max}: ↑ 38 % (kompetitiv hämning av oxidativ metabolism) Samtidig administrering av standarddoser av efavirenz och vorikonazol är kontraindicerad (se avsnitt 4.3)	Eftersom Atripla är en fast doskombinationsprodukt, kan inte efavirenzdosen ändras, och därmed ska inte vorikonazol och Atripla administreras samtidigt.
Vorikonazol/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Vorikonazol/Tenofovirdisoproxilfumarat	Interaktionen har inte studerats.	
Antimalariamedel		
Artemeter/Lumefantrin/Efavirenz (20/120 mg tablett, 6 doser om 4 tabletter vardera under 3 dagar/600 mg q.d.)	Artemeter: AUC: ↓ 51 % C_{max}: ↓ 21 % Dihydroartemisinin (aktiv metabolit): AUC: ↓ 46 % C_{max}: ↓ 38 % Lumefantrin: AUC: ↓ 21 % C_{max}: ↔ Efavirenz: AUC: ↓ 17 % C_{max}: ↔ (CYP3A4-induktion)	Eftersom sänkta koncentrationer av artemeter, dihydroartemisinin eller lumefantrin kan resultera i försämrad antimalariaeffekt, rekommenderas försiktighet när Atripla administreras samtidigt med artemeter/lumefantrin-tabletter.
Artemeter/Lumefantrin/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Artemeter/Lumefantrin/ Tenofovirdisoproxilfumarat	Interaktionen har inte studerats.	
Atovakvon och proguanilhydroklorid/Efavirenz (250/100 mg enkeldos/600 mg q.d.)	Atovakvon: AUC: ↓ 75 % (↓ 62 till↓ 84) C_{max}: ↓ 44 % (↓ 20 till ↓ 61) Proguanil: AUC: ↓ 43 % (↓ 7 till ↓ 65) C_{max}: ↔	Samtidig administrering av atovakvon/proguanil med Atripla ska undvikas när det är möjligt.
Atovakvon och proguanilhydroklorid/ Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Atovakvon och proguanilhydroklorid/ Tenofovirdisoproxilfumarat	Interaktionen har inte studerats.	

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	**Påverkan på läkemedels-koncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C_{max}, C_{min} med 90 % konfidens intervall, om tillgängliga (mekanism)**	**Rekommendation avseende samtidig administrering med Atripla (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxilfumarat 300 mg)**
ANTIKONVULSIVA LÄKEMEDEL		
Karbamazepin/Efavirenz (400 mg q.d./600 mg q.d.)	Karbamazepin: AUC: ↓ 27 % (↓ 20 till ↓ 33) C_{max}: ↓ 20 % (↓ 15 till ↓ 24) C_{min}: ↓ 35 % (↓ 24 till ↓ 44) Efavirenz: AUC: ↓ 36 % (↓ 32 till ↓ 40) C_{max}: ↓ 21 % (↓ 15 till ↓ 26) C_{min}: ↓ 47 % (↓ 41 till ↓ 53) (minskning av koncentrationen av karbamezepin: CYP3A4-induktion; minsking av koncentrationen av efavirenz: CYP3A4 och CYP2B6-induktion). Samtidig administrering av högre doser av efavirenz eller karbamezepin har inte studerats.	Dosrekommendation för använding av Atripla tillsammans med karbamezepin kan inte ges. Ett alternativt antikonvulsivt läkemedel bör övervägas. Plasma-koncentrationer av karbamezepin bör följas regelbundet.
Karbamazepin/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Karbamazepin/Tenofovirdisoproxilfumarat	Interaktionen har inte studerats.	
Fenytoin, Fenobarbital och andra antikonvulsiva läkemedel som utgör substrat för CYP-isozymer	Interaktion med efavirenz, emtricitabin eller tenofovirdisoproxilfumarat har inte studerats. För efavirenz finns en risk för minskning eller ökning av plasmakoncentrationen för fenytoin, fenobarbital och andra antikonvulsiva läkemedel som utgör substrat för CYP-isozymer.	När Atripla administreras tillsammans med antikonvulsiva medel som utgör substrat för CYP-isozymer, bör plasmakoncentrationer av antikonvulsiva medel följas regelbundet.
Valproinsyra/Efavirenz (250 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Ingen kliniskt signifikant effekt på farmakokinetiken för efavirenz. Begränsade data tyder på att Atripla inte har någon kliniskt signifikant effekt på farmakokinetiken för valproinsyra.	Atripla och valproinsyra kan administreras tillsammans utan dosjustering. Patienter ska övervakas med avseende på kontroll av epileptiska anfall.
Valproinsyra/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Valproinsyra/Tenofovirdisoproxilfumarat	Interaktionen har inte studerats.	
Vigabatrin/Efavirenz Gabapentin/Efavirenz	Interaktionen har inte studerats. Kliniskt signifikanta interaktioner förväntas inte eftersom vigabatrin och gabapentin uteslutande elimineras oförändrade i urinen. Det är därmed osannolikt att de konkurrerar om samma metaboliska enzym och eliminationsvägar som efavirenz.	Atripla och vigabatrin eller gabapentin kan administreras tillsammans utan dosjustering.
Vigabatrin/Emtricitabin Gabapentin/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Vigabatrin/Tenofovirdisoproxilfumarat Gabapentin/Tenofovirdisoproxilfumarat	Interaktionen har inte studerats.	
ANTIKOAGULANTIA		
Warfarin/Efavirenz Acenokumarol/Efavirenz	Interaktionen har inte studerats. Efavirenz kan höja eller sänka plasmakoncentrationer och förstärka eller försvaga effekter av warfarin eller acenokumarol.	Vid samtidig administrering med Atripla kan dosjustering av warfarin eller acenokumarol krävas.

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	**Påverkan på läkemedels-koncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C_{max}, C_{min} med 90 % konfidens intervall, om tillgängliga (mekanism)**	**Rekommendation avseende samtidig administrering med Atripla (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxilfumarat 300 mg)**
ANTIDEPRESSIVA LÄKEMEDEL		
Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI)		
Sertralin/Efavirenz (50 mg q.d./600 mg q.d.)	Sertralin: AUC: ↓ 39 % (↓ 27 till ↓ 50) C_{max}: ↓ 29 % (↓ 15 till ↓ 40) C_{min}: ↓ 46 % (↓ 31 till ↓ 58) Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 11 % (↑ 6 till ↑ 16) C_{min}: ↔ (CYP3A4-induktion)	Vid samtidig administrering med Atripla bör dosökningarna av sertralin anpassas efter kliniskt svar.
Sertralin/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Sertralin/Tenofovirdisoproxilfumarat	Interaktionen har inte studerats.	
Paroxetin/Efavirenz (20 mg q.d./600 mg q.d.)	Paroxetin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Atripla och paroxetin kan administreras tillsammans utan dosjustering.
Paroxetin/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Paroxetin/Tenofovirdisoproxilfumarat	Interaktionen har inte studerats.	
Fluoxetin/Efavirenz	Interaktionen har inte studerats. Eftersom fluoxetin har en liknande metabolisk profil som paroxetin, dvs en kraftig CYP2D6-hämmande effekt, bör en liknande avsaknad av interaktion föreligga för fluoxetin.	Atripla och fluoxetin kan administreras tillsammans utan dosjustering.
Fluoxetin/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Fluoxetin/Tenofovirdisoproxilfumarat	Interaktionen har inte studerats.	
Norepinefrin- och dopaminåterupptagshämmare		
Bupropion/Efavirenz [150 mg enkeldos (fördröjd frisättning)/600 mg q.d.]	Bupropion: AUC: ↓ 55 % (↓ 48 till ↓ 62) C_{max}: ↓ 34 % (↓ 21 till ↓ 47) Hydroxibupropion: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 50 % (↑ 20 till ↑ 80) (CYP2B6-induktion)	Ökningar av bupropion ska anpassas efter kliniskt svar, men den maximala rekommenderade dosen av bupropion ska inte överskridas. Ingen dosanpassning krävs för efavirenz.
Bupropion/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Bupropion/Tenofovirdisoproxilfumarat	Interaktionen har inte studerats.	

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	**Påverkan på läkemedels-koncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C_{max}, C_{min} med 90 % konfidens intervall, om tillgängliga (mekanism)**	**Rekommendation avseende samtidig administrering med Atripla (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxilfumarat 300 mg)**
KARDIOVASKULÄRA LÄKEMEDEL		
Kalciumkanalblockerare		
Diltiazem/Efavirenz (240 mg q.d./600 mg q.d.)	Diltiazem: AUC: ↓ 69 % (↓ 55 till ↓ 79) C_{max}: ↓ 60 % (↓ 50 till ↓ 68) C_{min}: ↓ 63 % (↓ 44 till ↓ 75) Desacetyldiltiazem: AUC: ↓ 75 % (↓ 59 till ↓ 84) C_{max}: ↓ 64 % (↓ 57 till ↓ 69) C_{min}: ↓ 62 % (↓ 44 till ↓ 75) N-monodesmetyldiltiazem: AUC: ↓ 37 % (↓ 17 till ↓ 52) C_{max}: ↓ 28 % (↓ 7 till ↓ 44) C_{min}: ↓ 37 % (↓ 17 till ↓ 52) Efavirenz: AUC: ↑ 11 % (↑ 5 till ↑ 18) C_{max}: ↑ 16 % (↑ 6 till ↑ 26) C_{min}: ↑ 13 % (↑ 1 till ↑ 26) (CYP3A4-induktion) Förhöjningen av de farmakokinetiska parametrarna för efavirenz anses inte vara kliniskt signifikanta.	Vid samtidig administrering med Atripla bör dosjustering av diltiazem anpassas efter kliniskt svar (se produktresumén för diltiazem).
Diltiazem/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Diltiazem/Tenofovirdisoproxilfumarat	Interaktionen har inte studerats.	
Verapamil, Felodipin, Nifedipin och Nikardipin	Interaktion med efavirenz, emtricitabin eller tenofovirdisoproxilfumarat har inte studerats. När efavirenz administreras tillsammans med en kalciumkanalblockerare som utgör ett substrat för CYP3A4-enzym, finns en risk för sänkta plasmakoncentrationer av kalciumkanalblockeraren.	Vid samtidig administrering med Atripla bör dosjustering av kalciumkanalblockeraren anpassas efter kliniskt svar (se produktresumén för kalciumkanalblockeraren).
LIPIDSÄNKANDE LÄKEMEDEL		
HMG Co-A reduktashämmare		
Atorvastatin/Efavirenz (10 mg q.d./600 mg q.d.)	Atorvastatin: AUC: ↓ 43 % (↓ 34 till ↓ 50) C_{max}: ↓ 12 % (↓ 1 till ↓ 26) 2-hydroxyatorvastatin: AUC: ↓ 35 % (↓ 13 till ↓ 40) C_{max}: ↓ 13 % (↓ 0 till ↓ 23) 4-hydroxyatorvastatin: AUC: ↓ 4 % (↓ 0 till ↓ 31) C_{max}: ↓ 47 % (↓ 9 till ↓ 51) Totalt aktiva HMG Co-A reduktashämmare: AUC: ↓ 34 % (↓ 21 till ↓ 41) C_{max}: ↓ 20 % (↓ 2 till ↓ 26)	Kolesterolnivåer bör följas regelbundet. Dosjustering av atorvastatin kan vara nödvändig vid samtidig administrering med Atripla (se produktresumé för atorvastatin).
Atorvastatin/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Atorvastatin/Tenofovirdisoproxilfumarat	Interaktionen har inte studerats.	
Pravastatin/Efavirenz (40 mg q.d./600 mg q.d.)	Pravastatin: AUC: ↓ 40 % (↓ 26 till ↓ 57) C_{max}: ↓ 18 % (↓ 59 till ↑ 12)	Kolesterolnivåer bör följas regelbundet. Dosjustering av pravastatin kan vara nödvändig vid samtidig
Pravastatin/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	**Påverkan på läkemedels-koncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C_{max}, C_{min} med 90 % konfidens intervall, om tillgängliga (mekanism)**	**Rekommendation avseende samtidig administrering med Atripla (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxilfumarat 300 mg)**
Pravastatin/Tenofovirdisoproxilfumarat	Interaktionen har inte studerats.	administrering med Atripla (se produktresumé för pravastatin).
Simvastatin/Efavirenz (40 mg q.d./600 mg q.d.)	Simvastatin: AUC: ↓ 69 % (↓ 62 till ↓ 73) C_{max}: ↓ 76 % (↓ 63 till ↓ 79) Simvastatinsyra: AUC: ↓ 58 % (↓ 39 till ↓ 68) C_{max}: ↓ 51 % (↓ 32 till ↓ 58) Totalt aktiva HMG Co-A reduktashämmare: AUC: ↓ 60 % (↓ 52 till ↓ 68) C_{max}: ↓ 62 % (↓ 55 till ↓ 78) (CYP3A4-induktion) Samtidig administrering av efavirenz med atorvastatin, pravastatin eller simvastatin påverkade inte efavirenz AUC eller C_{max} värden.	Kolesterolnivåer bör följas regelbundet. Dosjustering av simvastatin kan vara nödvändig vid samtidig administrering med Atripla (se produktresumé för simvastatin).
Simvastatin/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Simvastatin/Tenofovirdisoproxilfumarat	Interaktionen har inte studerats.	
Rosuvastatin/Efavirenz	Interaktionen har inte studerats. Rosuvastatin utsöndras till stor del oförändrat via faeces, således förväntas ingen interaktion med efavirenz.	Atripla och rosuvastatin kan administreras tillsammans utan dosjustering.
Rosuvastatin/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Rosuvastatin/Tenofovirdisoproxilfumarat	Interaktionen har inte studerats.	
HORMONELLA ANTIKONCEPTIONSMEDEL		
Perorala: Etinylöstradiol+Norgestimat/Efavirenz (0,035 mg+0,25 mg q.d./600 mg q.d.)	Etinylöstradiol: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 8 % (↑ 14 till ↓ 25) Norelgestromin (aktiv metabolit): AUC: ↓ 64 % (↓ 62 till ↓ 67) C_{max}: ↓ 46 % (↓ 39 till ↓ 52) C_{min}: ↓ 82 % (↓ 79 till ↓ 85) Levonorgestrel (aktiv metabolit): AUC: ↓ 83 % (↓ 79 till ↓ 87) C_{max}: ↓ 80 % (↓ 77 till ↓ 83) C_{min}: ↓ 86 % (↓ 80 till ↓ 90) (induktion av metabolism) Efavirenz: ingen kliniskt signifikant interaktion. Den kliniska betydelsen av dessa effekter är inte känd.	En tillförlitlig barriärmetod för antikonception skall användas tillsammans med hormonella antikonceptionsmedel (se avsnitt 4.6).
Etinylöstradiol/ Tenofovirdisoproxilfumarat (-/300 mg q.d.)	Etinylöstradiol: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↔	
Norgestimat/Etinylöstradiol/ Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	**Påverkan på läkemedels-koncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C_{max}, C_{min} med 90 % konfidens intervall, om tillgängliga (mekanism)**	**Rekommendation avseende samtidig administrering med Atripla (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxilfumarat 300 mg)**
Injektion: Depomedroxiprogesteronacetat (DMPA)/ Efavirenz (150 mg IM enkeldos DMPA)	I en 3-månaders interaktionsstudie konstaterades inga signifikanta skillnader i de farmakokinetiska parametrarna för MPA mellan försökspersoner som fick efavirenzinnehållande antiretroviral behandling och försökspersoner som inte fick antiretroviral behandling. Andra prövare erhåll liknande resultat, även om plasmanivåerna av MPA varierade mer i den andra studien. I båda studierna låg plasmaprogesteron kvar på låga nivåer hos försökspersoner som fick efavirenz och DMPA, vilket överensstämmer med ovulationshämning.	På grund av den begränsade information som finns tillgänglig skall en tillförlitlig barriärmetod för antikonception användas tillsammans med hormonella antikonceptionsmedel (se avsnitt 4.6).
DMPA/Tenofovirdisoproxilfumarat	Interaktionen har inte studerats.	
DMPA/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Implantat: Etonogestrel/Efavirenz	Interaktionen har inte studerats. Minskad exponering för etonogestrel kan förväntas (CYP3A4-induktion). Efter godkännandet har det kommit enstaka rapporter om utebliven antikonception med etonogestrel hos patienter som exponerats för efavirenz.	En tillförlitlig barriärmetod för antikonception skall användas tillsammans med hormonella antikonceptionsmedel (se avsnitt 4.6).
Etonogestrel/Tenofovirdisoproxilfumarat	Interaktionen har inte studerats.	
Etonogestrel/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
IMMUNSUPPRESSIVA LÄKEMEDEL		
Immunsuppressiva läkemedel som metaboliseras via CYP3A4 (som cyklosporin, takrolimus, sirolimus)/Efavirenz	Interaktionen har inte studerats. ↓ exponering av immunsuppressiva läkemedel kan förväntas (CYP3A4-induktion). Dessa immunsuppressiva läkemedel förväntas inte påverka exponeringen för efavirenz.	Dosjustering av det immunsuppressiva läkemedlet kan krävas. Täta kontroller av koncentrationer av det immunsuppressiva läkemedlet under minst två veckor (tills stabila koncentrationer har uppnåtts) rekommenderas vid in- respektive utsättande av behandling med Atripla.
Takrolimus/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxilfumarat (0,1 mg/kg q.d./200 mg/300 mg q.d.)	Takrolimus: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{24h}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{24h}: ↔ Tenofovirdisoproxilfumarat: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{24h}: ↔	

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedels-koncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C_{max}, C_{min} med 90 % konfidens intervall, om tillgängliga (mekanism)	Rekommendation avseende samtidig administrering med Atripla (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxilfumarat 300 mg)
OPIOIDER		
Metadon/Efavirenz (35-100 mg q.d./600 mg q.d.)	Metadon: AUC: ↓ 52 % (↓ 33 till ↓ 66) C_{max}: ↓ 45 % (↓ 25 till ↓ 59) (CYP3A4-induktion) I en studie med hiv-infekterade intravenösa missbrukare, resulterade samtidig administrering av efavirenz och metadon i minskade plasmanivåer av metadon och tecken på opiatabstinenssymtom. Metadondosen höjdes i genomsnitt med 22 % för att lindra abstinenssymtomen.	Patienter som fått metadon och Atripla samtidigt bör kontrolleras avseende tecken på abstinenssymtom och deras metadondos bör, om så är nödvändigt, höjas för att lindra abstinenssymtomen.
Metadon/Tenofovirdisopoxilfumarat (40-110 mg q.d./300 mg q.d.)	Metadon: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	
Metadon/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Buprenorfin/naloxon/Efavirenz	Buprenorfin: AUC: ↓ 50 % Norbuprenorfin: AUC: ↓ 71 % Efavirenz: Ingen kliniskt signifikant interaktion.	Trots den minskade exponeringen av buprenorfin uppvisade ingen patient abstinenssymtom. Dosjustering av buprenorfin kanske inte är nödvändig vid samtidig administrering med Atripla.
Buprenorfin/naloxon/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Buprenorfin/naloxon/Tenofovirdisoproxil fumarat	Interaktionen har inte studerats.	

[1] Den dominerande cirkulerande metaboliten av sofosbuvir.

Studier gjorda med andra läkemedel
Inga kliniskt signifikanta farmakokinetiska interaktioner sågs när efavirenz gavs samtidigt med azitromycin, cetirizin, fosamprenavir/ritonavir, lorazepam, nelfinavir, zidovudin, syrabindande medel med aluminium/magnesiumhydroxid, famotidin eller flukonazol. Potentialen för interaktioner mellan efavirenz och andra azol-antimykotiska medel, såsom ketokonazol har inte studerats.

Inga kliniskt signifikanta farmakokinetiska interaktioner sågs när emtricitabin gavs samtidigt med stavudin, zidovudin eller famciklovir. Inga kliniskt signifikanta farmakokinetiska interaktioner sågs när tenofovirdisoproxilfumarat gavs samtidigt med emtricitabin, nelfinavir eller ribavirin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor (se nedan och avsnitt 5.3)
Kvinnor som tar Atripla ska undvika att bli gravida. Fertila kvinnor ska genomgå graviditetstest innan Atripla sätts in.

Födelsekontroll hos män och kvinnor
Antikonceptionsmedel av barriärtyp ska alltid användas i kombination med andra antikonceptionsmetoder (till exempel perorala eller andra hormonella antikonceptionsmedel, se avsnitt 4.5) vid pågående behandling med Atripla. På grund av den långa halveringstiden för efavirenz rekommenderas användning av lämpliga antikonceptionsmedel 12 veckor efter att man avslutat behandling med Atripla.

Graviditet
Efavirenz: Det finns sju retrospektiva rapporter om fynd som överensstämmer med neuralrörsdefekt, inklusive meningomyelocele, samtliga hos mödrar som exponerats för behandlingsregimer där efavirenz ingick under första trimestern (samtliga fasta kombinationsläkemedel som innehåller efavirenz undantagna). Ytterligare två fall (ett prospektivt och ett retrospektivt) vilka innefattar händelser som överensstämmer med neuralrörsdefekt, har rapporterats med det fasta kombinationsläkemedlet som innehåller efavirenz, emtricitabin och tenofovirdisproxilfumarat. Ett orsakssamband mellan dessa händelser och användning av efavirenz har inte fastställts och den gemensamma nämnaren är inte känd. Eftersom neuralrörsdefekter uppträder inom de 4 första veckorna av fosterutveckling (vid den tid då neuralrören sluts), gäller denna eventuella risk kvinnor som exponeras för efavirenz under graviditetens första trimester.

I juli 2013 hade 904 prospektiva graviditetsrapporter, avseende exponering under graviditetens första trimester med behandlingsregimer där efavirenz ingått, inkommit till det antiretrovirala graviditetsregistret (APR, *Antiretroviral Pregnancy Registry*). Dessa graviditeter resulterade i 766 levande födda barn. Ett barn rapporterades ha en neuralrörsdefekt och frekvensen samt mönstret för andra medfödda defekter liknade såväl vad som setts hos barn som exponerats för behandlingsregimer utan efavirenz som i hiv-negativ kontrollgrupp. Incidensen av neuralrörsdefekt i den allmänna populationen varierar från 0,5 -1 fall per 1 000 levande födda barn.

Missbildningar har observerats hos foster från efavirenzbehandlade apor (se avsnitt 5.3).

Emtricitabin och tenofovirdisoproxilfumarat: En måttlig mängd data från gravida kvinnor (mellan 300-1 000 graviditeter) tyder inte på några missbildningar eller foster/neonatal toxicitet associerad med emtricitabin och tenofovirdisoproxilfumarat. Djurstudier med emtricitabin och tenofovirdisoproxilfumarat tyder inte på reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Atripla ska användas under graviditet endast då tillståndet kräver att det är absolut nödvändigt att kvinnan behandlas med efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxilfumarat.

Amning
Det har visats att efavirenz, emtricitabin och tenofovir utsöndras i bröstmjölk. Det finns otillräcklig information angående effekterna av efavirenz, emtricitabin och tenofovir på nyfödda/spädbarn. En risk för spädbarnet kan inte uteslutas. Atripla ska därför inte användas under amning.

Generellt sett, bör hiv-infekterade kvinnor enligt rekommendation inte amma sina spädbarn för att undvika överföring av hiv till barnet.

Fertilitet
Inga humandata om effekten av Atripla finns tillgängliga. Djurstudier tyder inte på skadliga effekter av efavirenz, emtricitabin eller tenofovirdisoproxilfumarat på fertiliteten.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier beträffande effekterna på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner har utförts. Yrsel har dock rapporterats vid användandet av efavirenz, emtricitabin och tenofovirdisoproxilfumarat. Efavirenz kan också orsaka nedsatt koncentrationsförmåga och/eller somnolens. Patienter bör instrueras att de bör undvika potentiellt riskfyllda uppgifter som att framföra fordon eller handha maskiner om de upplever dessa symtom.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofil
Kombinationen av efavirenz, emtricitabin och tenofovirdisoproxilfumarat har studerats hos 460 patienter antingen i form av den fasta kombinationstabletten Atripla (studie AI266073) eller i form av var och en av komponenterna (studie GS-01-934). Biverkningarna överensstämde generellt med dem som sågs i tidigare studier med de enskilda komponenterna. De oftast rapporterade biverkningarna med åtminstone möjligt samband med Atripla hos patienter som behandlades i upp till 48 veckor i studie AI266073 var psykiska störningar (16 %), störningar i centrala och perifera nervsystemet (13 %) och störningar i magtarmkanalen (7 %).

Svåra hudreaktioner som Stevens-Johnsons syndrom och erythema multiforme; neuropsykiatriska biverkningar (däribland svår depression, död genom självmord, psykosliknande beteende, epileptiska anfall); svår leverpåverkan; pankreatit och laktacidos (ibland dödliga) har rapporterats.

Sällsynta fall av nedsatt njurfunktion, njursvikt och proximal renal tubulopati (inklusive Fanconis syndrom) som ibland leder till skelettabnormiteter (som i sällsynta fall bidrar till frakturer) har också rapporterats. Övervakning av njurfunktionen rekommenderas för patienter som får Atripla (se avsnitt 4.4).

Utsättande av behandling med Atripla hos patienter med samtidig hiv- och HBV-infektion kan vara associerad med svåra akuta exacerbationer av hepatit (se avsnitt 4.4).

Administrering av Atripla med föda kan ge förhöjda koncentrationer av efavirenz och leda till en ökad biverkningsfrekvens (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Förteckning över biverkningar i tabellform
Biverkningarna från kliniska studier och erfarenheter efter godkännandet med Atripla och de enskilda komponenterna i Atripla vid antiretroviral kombinationsbehandling redovisas i tabell 2 enligt organsystem, frekvens och den komponent/de komponenter i Atripla till vilka biverkningarna kan hänföras. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad. Frekvenserna definieras som mycket vanliga (≥ 1/10), vanliga (≥ 1/100, < 1/10), mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100) eller sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000).

Biverkningar associerade med användning av Atripla: Biverkningar med åtminstone möjligt samband med Atripla som rapporterades i studie AI266073 (över 48 veckor; n=203) och som inte har associerats med någon av de enskilda komponenterna i Atripla var:

Vanliga: - anorexi

Mindre vanliga:
- muntorrhet
- osammanhängande tal
- ökad aptit
- minskad sexualdrift
- myalgi

Tabell 2: Biverkningar associerade med Atripla listade efter den komponent/de komponenter i Atripla till vilka biverkningarna kan hänföras

	Atripla		
	Efavirenz	**Emtricitabin**	**Tenofovirdisoproxilfumarat**
Blodet och lymfsystemet:			
Vanliga		neutropeni	
Mindre vanliga		anemi[1]	
Immunsystemet:			
Vanliga		allergisk reaktion	
Mindre vanliga	hypersensitivitet		

	Atripla		
	Efavirenz	**Emtricitabin**	**Tenofovirdisoproxilfumarat**
Metabolism och nutrition:			
Mycket vanliga	hypertriglyceridemi[3]		hypofosfatemi[2]
Vanliga		hyperglykemi, hypertriglyceridemi	
Mindre vanliga	hyperkolesterolemi[3]		hypokalemi[2]
Sällsynta			laktacidos
Psykiska störningar:			
Vanliga	depression (svåra hos 1,6 %)[3], oro[3], onormala drömmar[3], insomnia[3]	onormala drömmar, insomnia	
Mindre vanliga	suicidförsök[3], suicidföreställningar[3], psykos[3], mani[3], paranoia[3], hallucinationer[3], euforiskt humör[3], påverkad labilitet[3], förvirrat tillstånd[3], aggression[3]		
Sällsynta	självmord[3,4], inbillning[3,4], neuros[3,4]		
Centrala och perifera nervsystemet:			
Mycket vanliga		huvudvärk	yrsel
Vanliga	cerebellära koordinations- och balansstörningar[3], somnolens (2,0 %)[3], huvudvärk (5,7 %)[3], störd uppmärksamhet (3,6 %)[3], yrsel (8,5 %)[3]	yrsel	huvudvärk
Mindre vanliga	konvulsioner[3], amnesi[3], onormalt tänkande[3], ataxi[3], onormal koordination[3], agitation[3], tremor		
Ögon:			
Mindre vanliga	dimsyn		
Öron och balansorgan:			
Mindre vanliga	tinnitus, vertigo		
Blodkärl:			
Mindre vanliga	vallningar		
Magtarmkanalen:			
Mycket vanliga		diarré, illamående	diarré, kräkningar, illamående
Vanliga	diarré, kräkningar, buksmärta, illamående	förhöjt amylas inklusive förhöjt pankreasamylas, förhöjt serumlipas, kräkningar, buksmärta, dyspepsi	buksmärta, uppsvälld buk, flatulens
Mindre vanliga	pankreatit		pankreatit
Lever och gallvägar:			
Vanliga	förhöjt aspartatamino-transferas (ASAT), förhöjt alaninamino-transferas (ALAT), förhöjt gammaglutamyltransferas (GT)	förhöjt serum-ASAT och/eller förhöjt serum-ALAT), hyperbilirubinemi	förhöjda transaminaser
Mindre vanliga	akut hepatit		
Sällsynta	leversvikt[3,4]		leversteatos, hepatit

	Atripla		
	Efavirenz	**Emtricitabin**	**Tenofovirdisoproxilfumarat**
Hud och subkutan vävnad:			
Mycket vanliga	utslag (måttligt-svårt, 11,6 %, alla grader, 18 %)[3]		utslag
Vanliga	klåda	vesikulobullösa hudutslag, pustulösa hudutslag, makulopapulösa hudutslag, utslag, klåda, urtikaria, missfärgning av huden (ökad pigmentering)[1]	
Mindre vanliga	Stevens-Johnson syndrom, erythema multiforme[3], svåra utslag (< 1 %)	angioödem[4]	
Sällsynta	fotoallergisk dermatit		angioödem
Muskuloskeletala systemet och bindväv:			
Mycket vanliga		förhöjt kreatinkinas	
Mindre vanliga			rabdomyolys[2], muskelsvaghet[2]
Sällsynta			osteomalaci (manifesterad som skelettsmärta och som i sällsynta fall bidrar till frakturer)[2,4], myopati[2]
Njurar och urinvägar:			
Mindre vanliga			förhöjt kreatinin, proteinuri, proximal renal tubulopati inklusive Fanconis syndrom
Sällsynta			njursvikt (akut och kronisk), akut tubulär nekros, nefrit (inklusive akut interstitiell nefrit)[4], nefrogen diabetes insipidus
Reproduktionsorgan och bröstkörtel:			
Mindre vanliga	gynekomasti		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:			
Mycket vanliga			asteni
Vanliga	trötthet	smärta, asteni	

[1] Anemi var vanligt och missfärgning av huden (ökad pigmentering) var mycket vanligt när emtricitabin gavs till pediatriska patienter.
[2] Denna biverkning kan förekomma som en följd av proximal renal tubulopati. Den anses inte ha något orsakssamband med tenofovirdisoproxilfumarat i frånvaro av detta tillstånd.
[3] Se avsnitt 4.8 Beskrivning av valda biverkningar för mer information.
[4] Denna biverkning identifierades genom säkerhetsuppföljning efter introduktionen på marknaden för antingen efavirenz, emtricitabin eller tenofovirdisoproxilfumarat. Frekvenskategorin bedömdes utgående från en statistisk beräkning baserad på det totala antalet patienter som behandlades med efavirenz i kliniska studier (n=3 969) eller som exponerats för emtricitabin i randomiserade kontrollerade kliniska studier (n=1 563) eller som exponerats för tenofovirdisoproxilfumarat i randomiserade kontrollerade kliniska studier och programmet för utökad tillgång (n=7 319).

Beskrivning av valda biverkningar

Utslag: I kliniska studier med efavirenz var utslagen vanligen milda till måttliga makulopapulära hudutslag som uppträdde inom de första två veckorna efter att behandlingen med efavirenz inletts. Hos de flesta patienter försvann utslagen inom en månad vid fortsatt behandling med efavirenz. Atripla kan återinsättas hos patienter som avbrutit behandlingen på grund av utslag. Användning av lämpliga antihistaminer och/eller kortikosteroider rekommenderas när Atripla återinsätts.

Psykiska symtom: Patienter med psykiska störningar i anamnesen verkar ha större risk att få de allvarliga psykiska biverkningarna som finns listade i kolumnen för efavirenz i tabell 2.

Centralnervösa symtom: Centralnervösa symtom är vanliga med efavirenz, en av komponenterna i Atripla. I kliniska, kontrollerade studier med efavirenz, upplevde 19 % av patienterna centralnervösa symtom med måttlig till svår intensitet (svår 2 %) och 2 % av patienterna avbröt behandlingen på grund av sådana symtom. De börjar vanligen under efavirenzbehandlingens första eller andra dag och försvinner vanligen efter de första 2 - 4 veckorna. De kan inträffa oftare när Atripla tas i samband med måltider möjligen beroende på förhöjda plasmanivåer av efavirenz (se avsnitt 5.2). Dosering vid sänggående verkar förbättra toleransen för dessa symtom (se avsnitt 4.2).

Leversvikt med efavirenz: Leversvikt som rapporterats efter godkännande, inklusive fall hos patienter utan tidigare existerande leversjukdom eller andra identifierbara riskfaktorer, karakteriserades ibland av ett fulminant förlopp som i vissa fall progredierade till transplantation eller dödsfall.

Nedsatt njurfunktion: Eftersom Atripla kan orsaka njurskada rekommenderas övervakning av njurfunktionen (se avsnitt 4.4 och 4.8 Sammanfattning av säkerhetsprofil). Proximal renal tubulopati läker ut eller förbättras efter utsättande av tenofovirdisoproxilfumarat. Hos vissa patienter gick emellertid inte sänkningar av kreatininclearance tillbaka helt trots utsättande av tenofovirdisoproxilfumarat. Patienter som löper risk för nedsatt njurfunktion (t.ex. patienter med renala riskfaktorer vid baslinjen, framskriden hiv-sjukdom, eller patienter som samtidigt får nefrotoxiska läkemedel) löper ökad risk för ofullständig återhämtning av njurfunktionen trots utsättande av tenofovirdisoproxilfumarat (se avsnitt 4.4).

Interaktion med didanosin: Samtidig administrering av Atripla och didanosin rekommenderas inte eftersom den resulterar i att den systemiska exponeringen för didanosin ökar med 40-60 %, vilket kan öka risken för didanosinrelaterade biverkningar (se avsnitt 4.5). Sällsynta fall av pankreatit och laktacidos, ibland dödliga, har rapporterats.

Metabola parametrar: Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling (se avsnitt 4.4).

Immunreaktiveringssyndrom: Hos hiv-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av CART, kan en inflammatorisk reaktion mot asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska infektioner uppstå. Autoimmuna tillstånd (som Graves sjukdom) har också rapporterats, dock har tid till tillslag varierat, och dessa händelser kan inträffa flera månader efter behandlingsstart (se avsnitt 4.4).

Osteonekros: Fall av osteonekros har rapporterats, speciellt hos patienter med kända riskfaktorer, framskriden hiv-sjukdom eller långvarig exponering för CART. Frekvensen av detta är okänd (se avsnitt 4.4).

<u>Pediatrisk population</u>
Otillräckliga data avseende säkerhet finns tillgängliga för barn under 18 års ålder. Atripla rekommenderas inte till denna population (se avsnitt 4.2).

<u>Andra särskilda populationer</u>
Äldre: Atripla har inte studerats hos patienter över 65 år. Det är mer sannolikt att äldre patienter har nedsatt lever- eller njurfunktion, och försiktighet bör därför iakttas vid behandling av äldre patienter med Atripla (se avsnitt 4.2).

Patienter med nedsatt njurfunktion: Eftersom tenofovirdisoproxilfumarat kan orsaka njurtoxicitet rekommenderas noggrann övervakning av njurfunktionen hos alla patienter med lätt nedsatt njurfunktion som behandlas med Atripla (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.2).

Patienter med samtidig infektion med hiv och hepatit B- eller C-virus: Endast ett begränsat antal patienter var samtidigt infekterade med HBV (n=13) eller HCV (n=26) i studie GS-01-934. Biverkningsprofilen för efavirenz, emtricitabin och tenofovirdisoproxilfumarat hos hiv-infekterade patienter med samtidig HBV- eller HCV-infektion liknade den som har observerats hos

hiv-infekterade patienter utan samtidig HBV/HCV-infektion. Som väntat i denna patientpopulation inträffade dock förhöjt ASAT och ALAT oftare än i den allmänna hiv-infekterade populationen.

Exacerbationer av hepatit efter utsättande av behandling: Hos patienter med samtidig hiv- och HBV-infektion kan kliniska och laboratoriemässiga tecken på hepatit förekomma efter utsättande av behandling (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdosering

Några patienter som oavsiktligt tagit 600 mg efavirenz två gånger dagligen har rapporterat ökade centralnervösa symtom. En patient fick ofrivilliga muskelsammandragningar.

Om överdosering inträffar måste patienten övervakas vad gäller tecken på toxicitet (se avsnitt 4.8) och tillämpa understödjande standardbehandling efter behov.

Tillförsel av aktivt kol kan användas för att underlätta avlägsnandet av ej absorberat efavirenz. Det finns ingen specifik antidot mot en överdos av efavirenz. Eftersom efavirenz är höggradigt proteinbundet är det osannolikt att dialys i väsentlig grad avlägsnar signifikanta mängder från blodet.

Upp till 30 % av emtricitabindosen och cirka 10 % av tenofovirdosen kan elimineras med hemodialys. Det är inte känt om emtricitabin eller tenofovir kan elimineras med peritonealdialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Virushämmande medel för systemiskt bruk, virushämmande medel mot hiv-infektioner, kombinationer, ATC-kod J05AR06

Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt
Efavirenz är en NNRTI av hiv-1. Efavirenz är en icke-kompetitiv hämmare av hiv-1 omvänt transkriptas (RT) och hämmar inte signifikant hiv-2 RT eller cellulära DNA-polymeraser (α, β, γ eller δ). Emtricitabin är en nukleosidanalog av cytidin. Tenofovirdisoproxilfumarat omvandlas *in vivo* till tenofovir, som är en nukleosidmonofosfat-(nukleotid)-analog av adenosinmonofosfat.

Emtricitabin och tenofovir är fosforylerade av cellulära enzymer för att bilda emtricitabintrifosfat respektive tenofovirdifosfat. Studier *in vitro* har visat att både emtricitabin och tenofovir kan fosforyleras helt när de kombineras i celler. Emtricitabintrifosfat och tenofovirdifosfat hämmar hiv-1 omvänt transkriptas kompetitivt, vilket resulterar i DNA-kedjeavbrott.

Både emtricitabintrifosfat och tenofovirdifosfat är svaga hämmare av DNA-polymeraserna hos däggdjur och det förelåg inga tecken på mitokondrietoxicitet *in vitro* eller *in vivo*.

Antiviral aktivitet in vitro
Efavirenz har visat antiretroviral aktivitet mot de flesta non-clade B isolat (subtyp A, AE, AG, C, D, F, G, J, och N) men hade minskad antiretroviral aktivitet mot grupp O-virus. Emtricitabin visade antiretroviral aktivitet mot hiv-1 clade A, B, C, D, E, F och G. Tenofovir visade antiretroviral aktivitet mot hiv-1 clade A, B, C, D, E, F, G, och O. Både emtricitabin och tenofovir visade stamspecifik aktivitet mot hiv-2 och antiretroviral aktivitet mot HBV.

I kombinationsstudier som utvärderade antiviral aktivitet med kombinationerna av efavirenz och emtricitabin tillsammans, efavirenz och tenofovir tillsammans, samt emtricitabin och tenofovir tillsammans *in vitro* observerades synergistiska antiretrovirala effekter.

Resistens

In vitro kan man selektera mot efavirenzresistens, och detta resulterade i enkel eller multipla aminosyresubstitutioner vid hiv-1 RT, inklusive L100I, V108I, V179D, och Y181C. K103N var den oftast observerade RT-substitutionen i virala isolat från patienter som fick en reboundeffekt av virusmängden under kliniska studier med efavirenz. Substitutioner vid RT-positioner 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 eller 225 observerades också, men med lägre frekvens och ofta endast i kombination med K103N. Korsresistensprofiler för efavirenz, nevirapin och delavirdin *in vitro* visade att K103N-substitutionen ger förlust av känslighet för alla tre NNRTI.

Potentialen för korsresistens mellan efavirenz och NRTI är låg på grund av dess olika bindningsställen samt verkningsmekanismer. Potentialen för korsresistens mellan efavirenz och PI är låg på grund av de olika enzym som är inblandade.

Resistens mot emtricitabin eller tenofovir har observerats *in vitro* och hos vissa hiv-1-infekterade patienter till följd av att en M184V eller M184I-RT-substitution utvecklats med emtricitabin eller en K65R-RT-substitution med tenofovir. Emtricitabinresistenta virus med M184V/I-mutationen var korsresistenta mot lamivudin, men bibehöll känslighet för didanosin, stavudin, tenofovir och zidovudin. K65R-mutationen kan även selekteras av abakavir eller didanosin och resulterar i reducerad känslighet för dessa läkemedel samt lamivudin, emtricitabin och tenofovir. Tenofovirdisoproxilfumarat bör undvikas hos patienter med hiv-1 som har stammar med K65R-mutationen. Både K65R och M184V/I-mutationerna är fullt mottagliga för behandling med efavirenz. Dessutom har en K70E-substitution i hiv-1 RT selekterats av tenofovir vilket leder till en smärre reduktion av känsligheten för abakavir, emtricitabin, lamivudin och tenofovir.

Patienter med hiv-1 som har uttryck av tre eller fler tymidinanalog-associerade mutationer (TAMs) som inkluderade antingen M41L eller L210W omvänd transkriptassubstitution uppvisade nedsatt mottaglighet för behandling med tenofovirdisoproxilfumarat.

Resistens in vivo (patienter som inte behandlats med antiretrovirala medel tidigare): I en 144 veckor lång öppen, randomiserad klinisk studie (GS-01-934) med patienter som inte behandlats med antiretrovirala medel tidigare, där efavirenz, emtricitabin och tenofovirdisoproxilfumarat användes som enskilda komponenter (eller som efavirenz och den fasta kombinationen av emtricitabin och tenofovirdisoproxilfumarat (Truvada) från vecka 96 till vecka 144), har genotypning utförts i plasma med hiv-1-isolat från alla patienter med bekräftad hiv RNA > 400 kopior/ml vid vecka 144, eller vid tidigt behandlingsavbrott (se avsnitt gällande *Klinisk erfarenhet*). Från och med vecka 144:

- M184V/I-mutationen utvecklades i 2/19 (10,5 %) isolat analyserade från patienter i gruppen som fick efavirenz + emtricitabin + tenofovirdisoproxilfumarat och i 10/29 (34,5 %) isolat analyserade från gruppen som fick efavirenz + lamivudin/zidovudin (p-värde < 0,05, Fisher's Exact Test som jämförde emtricitabin- + tenofovirdisoproxilfumarat-gruppen med lamivudin/zidovudin-gruppen för alla försökspersoner).
- Inga analyserade virus innehöll K65R- eller K70E-mutationen.
- Genotypisk resistens mot efavirenz, övervägande K103N-mutationen, utvecklades hos virus från 13/19 (68 %) patienter i gruppen som fick efavirenz + emtricitabin + tenofovirdisoproxilfumarat och hos virus från 21/29 (72 %) patienter i efavirenz + lamivudin/zidovudin-gruppen. En sammanställning av utvecklingen av resistenta mutationer visas i Tabell 3.

Tabell 3: Resistensutveckling i studie GS-01-934 vid vecka 144

	Efavirenz+ emtricitabin+ tenofovirdisoproxil fumarat (N=244)		**Efavirenz+ lamivudin/zidovudin (N=243)**	
Resistensanalys vid vecka 144	19		31	
Genotyper vid pågående behandling	19	(100 %)	29	(100 %)
Efavirenzresistens[1]	13	(68 %)	21	(72 %)
K103N	8	(42 %)	18*	(62 %)
K101E	3	(16 %)	3	(10 %)
G190A/S	2	(10,5 %)	4	(14 %)
Y188C/H	1	(5 %)	2	(7 %)
V108I	1	(5 %)	1	(3 %)
P225H	0		2	(7 %)
M184V/I	2	(10,5 %)	10*	(34,5 %)
K65R	0		0	
K70E	0		0	
TAM[2]	0		2	(7 %)

* p-värde < 0,05, Fisher's Exact Test vid jämförelse mellan efavirenz + emtricitabin + tenofovirdisoproxilfumarat-gruppen och efavirenz + lamivudin/zidovudin-gruppen hos alla patienter.

[1] Andra efavirenzresistenta mutationer inklusive A98G (n=1), K103E (n=1), V179D (n=1) och M230L (n=1).

[2] Tymidinanalog-relaterade mutationer inklusive D67N (n=1) och K70R (n=1).

I en öppen förlängningsstudie av GS-01-934, i vilken patienter fick Atripla på fastande mage, sågs ytterligare tre fall av resistens. Alla tre patienter fick en fast doskombination av lamivudin och zidovudin (Combivir) och efavirenz i 144 veckor och övergick därefter till Atripla. Två patienter med bekräftad virologisk reboundeffekt utvecklade substitioner associerade med resistens mot efavirenz (NNRTI), däribland de omvända transkriptassubstitutionerna K103N, V106V/I/M och Y188Y/C, vid vecka 240 (96 veckor på Atripla) och vecka 204 (60 veckor på Atripla). En tredje patient hade befintliga substitutioner associerade med resistens mot efavirenz (NNRTI) och den omvända transkriptassubsitutionen M184V som är associerad med resistens mot emtricitabin när förlängningsfasen med Atripla påbörjades och upplevde ett suboptimalt virologiskt svar, och utvecklade de NRTI-resistensassocierade subsitutionerna K65K/R, S68N och K70K/E vid vecka 180 (36 veckor på Atripla).

För ytterligare information om resistens *in vivo* mot de enskilda komponenterna, se produktresumén för dessa läkemedel.

Klinisk effekt och säkerhet

I en 144 veckor lång öppen, randomiserad klinisk studie (GS-01-934), där hiv-1-infekterade patienter som tidigare varit obehandlade med antiretrovirala läkemedel, antingen fick behandling en gång dagligen med efavirenz, emtricitabin och tenofovirdisoproxilfumarat eller fast doskombination av lamivudin och zidovudin (Combivir) givet två gånger dagligen och efavirenz en gång dagligen (se produktresumén för Truvada). Patienter som slutförde 144-veckorsbehandling med endera behandlingsgruppen i studie GS-01-934 fick möjlighet att fortsätta i en förlängningsstudie med öppen behandling med Atripla på fastande mage. Data finns från 286 patienter som övergick till Atripla: 160 hade tidigare behandlats med efavirenz, emtricitabin och tenofovirdisoproxilfumarat och 126 hade tidigare behandlats med Combivir och efavirenz. Höga frekvenser av virologisk suppression bibehölls av patienter från båda de initiala behandlingsgrupperna som därefter fick Atripla i den öppna förlängningsstudien. Efter 96 veckors behandling med Atripla förblev plasmakoncentrationerna hiv-1-RNA < 50 kopior/ml hos 82 % av patienterna och < 400 kopior/ml hos 85 % av patienterna (intention to treat analys (ITT), saknas = terapisvikt).

Studie AI266073 var en 48 veckor lång randomiserad klinisk studie där hiv-infekterade patienter fick öppen behandling för att jämföra effekten av Atripla med antiretroviral behandling bestående av minst två nukleosid eller nukleotid omvända transkriptashämmare (NRTI) tillsammans med en proteashämmare eller icke-nukleosid omvänd transkriptashämmare; emellertid inte en behandling som innehöll alla Atripla-komponenter (efavirenz, emtricitabin och tenofovirdisoproxilfumarat). Atripla administrerades på fastande mage (se avsnitt 4.2). Patienterna hade aldrig haft virologisk svikt vid tidigare antitretroviral behandling, hade inga kända hiv-1 mutationer som visade resistens mot någon av de tre ingående komponenterna i Atripla, och hade haft virologisk suppression i minst tre månader från studiestart. Patienterna övergick antingen till Atripla (N=203) eller fortsatte med sin ursprungliga antiretrovirala behandling (N=97). 48-veckors data visade att höga nivåer av virologisk suppression, jämfört med den ursprungliga behandlingen, bibehölls för de randomiserade patienter som hade övergått till Atripla (se tabell 4).

Tabell 4: 48-veckors effektdata från studie AI266073 där Atripla administrerades till antiretroviralt kombinationsbehandlade patienter med virologisk suppression

Effektmått	Behandlingsgrupp		
	Atripla (N=203) n/N (%)	**Bibehållen ursprunglig behandling (N=97) n/N (%)**	**Skillnad mellan Atripla och ursprunglig behandling (95 % CI)**
	Patienter med hiv-1 RNA < 50 kopior/ml		
PVR (KM)	94,5 %	85,5 %	8,9 % (-7,7 % till 25,6 %)
M=Exkluderad	179/181 (98,9 %)	85/87 (97,7 %)	1,2 % (-2,3 % till 6,7 %)
M=Svikt	179/203 (88,2 %)	85/97 (87,6 %)	0,5 % (-7,0 % till 9,3 %)
Modifierad LOCF:	190/203 (93,6 %)	94/97 (96,9 %)	-3,3 % (-8,3 % till 2,7 %)
	patienter med hiv-1 RNA < 200 kopior/ml		
PVR (KM)	98,4 %	98,9 %	-0,5 % (-3,2 % till 2,2 %)
M=Exkluderad	181/181 (100 %)	87/87 (100 %)	0 % (-2,4 % till 4,2 %)
M=Svikt	181/203 (89,2 %)	87/97 (89,7 %)	-0,5 % (-7,6 % till 7,9 %)

PVR (KM): Rent virologiskt svar, fastställt med Kaplan Meier (KM) metoden
M: Saknas
Modifierad LOCF: Post hoc-analys där patienter som misslyckades virologiskt eller avbröt behandlingen på grund av biverkningar behandlades som svikter. För andra avhoppare tillämpades LOCF-metoden (*last observation carried forward /* sista noterade studiedata).

När de två strata analyserades separat var svarsfrekvenserna i det stratum med tidigare PI-behandling numeriskt lägre för patienter som övergick till Atripla [92,4 % jämfört med 94,0 % för PVR (känslighetsanalys) för Atripla- respektive SBR-patienter (SBR, *stayed on their baseline regimen*), en skillnad (95 % CI) på -1,6 % (-10 %, 6,7 %)]. I det tidigare NNRTI-stratum var svarsfrekvenserna 98,9 % jämfört med 97,4 % för Atripla- respektive SBR-patienter, en skillnad (95 % CI) på 1,4 % (-4,0 %, 6,9 %).

En liknande trend observerades i en subgruppsanalys av tidigare behandlade patienter med hiv-1-RNA < 75 kopior/ml vid studiestart från en retrospektiv kohortstudie (data insamlade över 20 månader, se tabell 5).

Tabell 5: Underhåll av rent virologiskt svar (Kaplan Meier % (standardfel) [95 % CI]) enligt tidigare antiretroviral behandlingstyp vid vecka 48 för tidigare behandlade patienter med hiv-1-RNA < 75 kopior/ml vid studiestart som övergick till Atripla (Kaiser Permanente patientdatabas)

Tidigare Atripla-komponenter (N=299)	Tidigare NNRTI-baserad behandling (N=104)	Tidigare PI-baserad behandling (N=34)
98,9 % (0,6 %) [96,8 %, 99,7 %]	98,0 % (1,4 %) [92,3 %, 99,5 %]	93,4 % (4,5 %) [76,2 %, 98,3 %]

För närvarande saknas data från studier med Atripla på tidigare obehandlade patienter eller på tungt förbehandlade patienter. Klinisk erfarenhet av behandling med Atripla saknas från patienter med virologisk svikt med tidigare antiretroviral behandling eller från kombinationer med andra antiretrovirala läkemedel.

Patienter med samtidig hiv- och HBV-infektion
Begränsad klinisk erfarenhet av patienter med samtidig hiv- och HBV-infektion tyder på att emtricitabin eller tenofovirdisoproxilfumarat i antiretroviral kombinationsterapi för att behandla hiv-infektionen även resulterar i en reduktion av HBV-DNA (3 $\log_{10}$-reduktion respektive 4-5 $\log_{10}$-reduktion) (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population
Säkerhet och effekt för Atripla för barn under 18 års ålder har inte fastställts.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Separata beredningsformer av efavirenz, emtricitabin och tenofovirdisoproxilfumarat användes för att bestämma farmakokinetiken för efavirenz, emtricitabin och tenofovirdisoproxilfumarat hos hiv-infekterade patienter. Bioekvivalensen mellan en filmdragerad tablett av Atripla och en 600 mg filmdragerad tablett av efavirenz, plus en hård kapsel med 200 mg emtricitabin, plus en 245 mg filmdragerad tablett av tenofovirdisoproxil (motsvarande 300 mg tenofovirdisoproxilfumarat) fastställdes efter administrering av en engångsdos till fastande friska försökspersoner i studie GS-US-177-0105 (se tabell 6).

Tabell 6: Sammanfattning av farmakokinetikdata från studie GS-US-177-0105

	Efavirenz (n=45)			Emtricitabin (n=45)			Tenofovirdisoproxil fumarat (n=45)		
Parametrar	**Test**	**Referens**	**GMR (%) (90 % CI)**	**Test**	**Referens**	**GMR (%) (90 % CI)**	**Test**	**Referens**	**GMR (%) (90 % CI)**
C_{max} (ng/ml)	2 264,3 (26,8)	2 308,6 (30,3)	98,79 (92,28, 105,76)	2 130,6 (25,3)	2 384.4 (20,4)	88,84 (84.02, 93,94)	325,1 (34,2)	352,9 (29,6)	91,46 (84,64, 98,83)
$AUC_{0\text{-sista}}$ (ng·h/ml)	125 623,6 (25,7)	132 795,7 (27,0)	95,84 (90,73, 101,23)	10 682,6 (18,1)	10 874,4 (14,9)	97,98 (94,90, 101,16)	1 948,8 (32,9)	1 969,0 (32,8)	99,29 (91,02, 108,32)
AUC_{in} (ng·h/ml)	146 074,9 (33,1)	155 518,6 (34,6)	95,87 (89,63, 102,55)	10 854,9 (17,9)	11 054,3 (14,9)	97,96 (94,86, 101,16)	2 314,0 (29,2)	2 319,4 (30,3)	100,45 (93,22, 108,23)
$T_{1/2}$ (h)	180,6 (45,3)	182,5 (38,3)		14,5 (53,8)	14,6 (47,8)		18,9 (20,8)	17,8 (22,6)	

Test: engångsdos med fast kombinationstablett, intagen vid fastande tillstånd.
Referens: engångsdos av en 600 mg tablett av efavirenz, 200 mg kapsel av emtricitabin och 300 mg tablett av tenofovirdisoproxilfumarat intagen vid fastande tillstånd.
Värden för test and referens är medelvärden (% koefficient av variationen)
GMR: geometriskt medelvärde (geometric least-squares mean ratio), CI=konfidensintervall

Absorption
Hos hiv-infekterade patienter uppnåddes maximala plasmakoncentrationer av efavirenz inom 5 timmar och steady-statekoncentrationer inom 6 till 7 dagar. Hos 35 patienter som fick efavirenz 600 mg en gång dagligen var den genomsnittliga maximala steady-state C_{max} 12,9 ± 3,7 µM (29 %) [medel ± standardavvikelse (S.D) (% variationskoefficient (C.V.))], steady-state C_{min} 5,6 ± 3,2 µM (57 %) och AUC 184 ± 73 µM ·timme (40 %).

Emtricitabin absorberas snabbt och uppnår en maximal plasmakoncentration inom 1-2 timmar efter administrering. Efter administrering av multipla orala emtricitabindoser till 20 hiv-infekterade patienter var steady-state C_{max} 1,8 ± 0,7 µg/ml (medel ± S.D.) (39 % CV), steady-state C_{min} 0,09 ± 0,07 µg/ml (80 %) och AUC 10,0 ± 3,1 µg ·timme/ml (31 %) under en 24-timmars dosintervall.

Maximal plasmakoncentration av tenofovir har observerats inom 1 timma efter intag på fastande mage, då en enkeldos om 300 mg med tenofovirdisoproxilfumarat administrerats oralt till hiv-1-infekterade patienter. C_{max} och AUC (medel ± S.D.) (% CV) var 296 ± 90 ng/ml (30 %) respektive 2 287 ± 685 ng ·timme/ml (30 %). Den orala biotillgängligheten av tenofovir från tenofovirdisoproxilfumarat hos fastande patienter var ungefär 25 %.

Påverkan av föda
Atripla har inte utvärderats tillsammans med föda.

Administrering av efavirenzkapslar tillsammans med en måltid med hög fetthalt, jämfört med under fasta, ökade AUC och C_{max} för efavirenz med 28 % respektive 79 %. Administrering av tenofovirdisoproxilfumarat och emtricitabin tillsammans med en fettrik eller en lätt måltid ökade tenofovirs medel AUC med 43,6 % respektive 40,5 % och C_{max} med 16 % respektive 13,5 %, jämfört med vid administrering på fastande mage, utan att påverka koncentrationen av emtricitabin.

Atripla rekommenderas att tas på fastande mage eftersom föda kan öka koncentrationen av efavirenz och leda till en ökad biverkningsfrekvens (se avsnitt 4.4 och 4.8). Det förutses att koncentrationen av tenofovir (AUC) blir cirka 30 % lägre efter administrering med Atripla på fastande mage, jämfört med när tenofovirdisoproxilfumarat administreras individuellt tillsammans med mat (se avsnitt 5.1).

Distribution
Efavirenz är höggradigt bundet (> 99 %) till humana plasmaproteiner, företrädesvis albumin.

Bindningen av emtricitabin till humana plasmaproteiner *in vitro* var < 4 % och oberoende av koncentrationen i ett område mellan 0,02 och 200 µg/ml. Efter intravenös administrering beräknades distributionsvolymen för emtricitabin till cirka 1,4 l/kg. Efter oral administrering distribueras emtricitabin i stor utsträckning till hela kroppen. Förhållandet av koncentrationen i plasma till koncentrationen i blod var cirka 1.0 och sädesvätska till plasma cirka 4.0.

Tenofovirs proteinbindning *in vitro* var mindre än 0,7 % och 7,2 % till plasma- respektive serumprotein vid en koncentration av tenofovir mellan 0,01 och 25 µg/ml. Efter intravenös administrering beräknades distributionsvolymen för tenofovir till cirka 800 ml/kg. Efter oral administrering distribueras tenofovir i stor utsträckning till hela kroppen.

Metabolism
Studier på människa och *in vitro* med humana levermikrosomer har visat att efavirenz huvudsakligen metaboliseras av CYP-systemet till hydroxylerade metaboliter med efterföljande glukuronidering av dessa hydroxylerade metaboliter. Dessa metaboliter är i huvudsak inaktiva mot hiv-1.
In vitro-studierna tyder på att CYP3A4 och CYP2B6 är de isozymer som huvudsakligen står för metabolism av efavirenz, och att efavirenz hämmar CYP-isozymerna 2C9, 2C19 och 3A4. I *in vitro* studier hämmade inte efavirenz CYP2E1, och hämmade CYP2D6 och CYP1A2 endast vid koncentrationer väl över dem som erhölls kliniskt.

Efavirenz plasmakoncentration kan öka hos patienter med homozygot G516T, den genetiska varianten av isozym CYP2B6. Den kliniska innebörden av ett sådant samband är okänd. Möjligheten för en ökad frekvens samt allvarlighetsgrad av efavirenzrelaterade biverkningar kan dock inte uteslutas.

Efavirenz har visats inducera CYP3A4 och CYP2B6, resulterande i induktion av dess egen metabolism, vilket kan vara kliniskt relevant hos vissa patienter. Hos icke-infekterade frivilliga resulterade multipla doser på 200 - 400 mg dagligen i 10 dagar i en lägre ackumulation än den förväntade (22 – 42 % lägre) och en kortare terminal halveringstid på 40 - 55 timmar (halveringstid med engångsdos var 52 - 76 timmar). Efavirenz har också visat sig inducera UGT1A1. Exponeringar av raltegravir (ett UGT1A1-substrat) minskade i närvaro av efavirenz (se avsnitt 4.5, tabell 1). Även om data *in vitro* tyder på att efavirenz hämmar CYP2C9 och CYP2C19, har det förekommit motsägelsefulla rapporter om både ökade och minskade exponering för substrat för dessa enzymer vid samtidig administrering med efavirenz *in vivo*. Nettoeffekten av denna samtidiga administrering är inte fastställd.

Emtricitabins metabolism är begränsad. Metabolismen av emtricitabin inkluderar oxidation av tioldelen för att bilda 3'-sulfoxiddiastereomerer (cirka 9 % av dosen) och konjugation med glukuronsyra för att bilda 2'-O-glukuronid (cirka 4 % av dosen). *In vitro*-studier har visat att varken tenofovirdisoproxilfumarat eller tenofovir är substrat för CYP-enzymerna. Varken emtricitabin eller tenofovir hämmade läkemedelsmetabolismen *in vitro*, som förmedlats av någon av de viktigaste humana CYP-isoformer vilka är involverade i läkemedelsbiotransformationer. Emtricitabin hämmade inte heller uridin-5'-difosfoglukuronyltransferas, det enzym som är ansvarigt för glukuronidering.

Eliminering
Efavirenz har en relativt lång terminal halveringstid på minst 52 timmar efter engångsdos (se även data från bioekvivalensstudien beskriven ovan) och 40 - 55 timmar efter multipla doser. Cirka 14 – 34 % av en radiomärkt dos av efavirenz återfanns i urinen och mindre än 1 % av dosen utsöndrades i urinen som oförändrat efavirenz.

Efter oral administrering är halveringstiden för eliminering av emtricitabin cirka 10 timmar. Emtricitabin utsöndras huvudsakligen via njurarna och den givna dosen återfinns fullständigt i urin (cirka 86 %) och faeces (cirka 14 %). 13 % av emtricitabindosen återfanns i urinen som tre metaboliter. Systemiskt clearance av emtricitabin var i genomsnitt 307 ml/min.

Efter oral administrering är halveringstiden för eliminering av tenofovir cirka 12-18 timmar. Tenofovir utsöndras huvudsakligen via njurarna både via filtration och ett aktivt tubulärt transportsystem med cirka 70 - 80 % av dosen utsöndrad oförändrad i urinen efter intravenös administrering. Skenbart clearance var i genomsnitt cirka 307 ml/min. Njurclearance har uppskattats till cirka 210 ml/min, vilket är högre än den glomerulära filtrationshastigheten. Detta indikerar att aktiv tubulär sekretion är en viktig del i elimineringen av tenofovir.

Ålder
Farmakokinetiska studier med efavirenz, emtricitabin och tenofovir har inte gjorts på äldre patienter (över 65 år).

Kön
Farmakokinetiken för emtricitabin och tenofovir hos patienter tycks vara likartad mellan män och kvinnor. Begränsade data tyder på att kvinnor kan exponeras i högre grad för efavirenz men toleransen verkar inte vara lägre för efavirenz.

Etnicitet
Begränsade data tyder på att patienter från Asien och Stillahavsområdet kan exponeras i högre grad för efavirenz men toleransen verkar inte vara lägre för efavirenz.

Pediatrisk population
Farmakokinetiska studier med Atripla har inte gjorts på spädbarn eller barn under 18 års ålder (se avsnitt 4.2).

Nedsatt njurfunktion
Farmakokinetiken av efavirenz, emtricitabin och tenofovirdisoproxilfumarat efter samtidig administrering av de enskilda komponenterna eller som Atripla har inte studerats hos hiv-infekterade patienter med nedsatt njurfunktion.

Farmakokinetiska parametrar bestämdes efter administrering av engångsdoser av de enskilda komponenterna emtricitabin 200 mg eller tenofovirdisoproxil 245 mg, till icke-hiv-infekterade patienter med olika grader av nedsatt njurfunktion. Graden av nedsatt njurfunktion definierades enligt kreatininclearance (CrCl) vid utgångsvärdet (normal njurfunktion när CrCl > 80 ml/min; lätt nedsatt njurfunktion med CrCl = 50-79 ml/min; måttligt nedsatt njurfunktion med CrCl = 30-49 ml/min och svårt nedsatt njurfunktion med CrCl = 10-29 ml/min).

Jämfört med försökspersoner med normal njurfunktion ökade den genomsnittliga exponeringen för emtricitabin (% CV) från 12 µg•timme/ml (25 %) till 20 µg•timme/ml (6 %), 25 µg•timme/ml (23 %) respektive 34 µg•timme/ml (6 %) hos patienter med lätt, måttligt och svårt nedsatt njurfunktion.

Jämfört med patienter med normal njurfunktion ökade den genomsnittliga exponeringen för tenofovir (% CV) från 2 185 ng•timme/ml (12 %) till 3 064 ng•timme/ml (30 %), 6 009 ng•timme/ml (42 %) respektive 15 985 ng•timme/ml (45 %) hos patienter med lätt, måttligt och svårt nedsatt njurfunktion.

Hos patienter med terminal njurinsufficiens *(End Stage Renal Disease, ESRD)* i behov av hemodialys ökade läkemedelsexponeringarna mellan dialysbehandlingarna avsevärt under 72 timmar till 53 µg•timme/ml (19 %) för emtricitabin och under 48 timmar till 42 857 ng•timme/ml (29 %) för tenofovir.

Farmakokinetiken av efavirenz har inte studerats hos patienter med nedsatt njurfunktion. Mindre än 1 % av efavirenzdosen utsöndras dock oförändrad i urinen. Därmed borde exponering av efavirenz påverka minimalt vid nedsatt njurfunktion.

Atripla rekommenderas inte till patienter med måttligt till svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 50 ml/min). Patienter med måttlig eller svårt nedsatt njurfunktion kräver ändring av dosintervallet för emtricitabin och tenofovirdisoproxilfumarat, vilket inte kan göras med kombinationstabletten (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Nedsatt leverfunktion
Farmakokinetiken av Atripla har inte studerats hos hiv-infekterade patienter med nedsatt leverfunktion. Atripla bör ges med försiktighet till patienter med lätt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Atripla får inte användas av patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3) och rekommenderas inte till patienter med måttligt nedsatt leverfunktion. I en enkeldosstudie med efavirenz fördubblades halveringstiden hos den enda patienten med svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-Turcotte klass C), vilket tyder på möjligheten av en mycket högre ackumuleringsgrad. En flerdosstudie med efavirenz visade ingen signifikant effekt på farmakokinetiken för efavirenz hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-Turcotte klass A) jämfört med kontroller. Data var otillräckliga för att fastställa huruvida måttligt eller svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-Turcotte klass B eller C) påverkar farmakokinetiken för efavirenz.

Farmakokinetiken av emtricitabin har inte studerats hos icke-HBV-infekterade patienter med olika grader av leverinsufficiens. I allmänhet liknade farmakokinetiken av emtricitabin hos HBV-infekterade patienter den hos friska och hos hiv-infekterade patienter.

En engångsdos av 300 mg tenofovirdisoproxilfumarat administrerades till icke-hiv-infekterade patienter med olika grader av nedsatt leverfunktion, definierad enligt Child-Pugh-Turcotte-skalan (CPT). Farmakonkinetiken av tenofovir ändrades inte väsentligt hos patienter med nedsatt leverfunktion, vilket tyder på att ingen dosjustering krävs hos dessa patienter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Efavirenz: Gängse studier avseende efavirenz säkerhetsfarmakologi visade inte några särskilda risker för människa. I studier avseende allmäntoxicitet observerades biliär hyperplasi hos cynomolgusapor som gavs efavirenz i ≥ 1 år vid en dos som resulterade i genomsnittliga AUC-värden cirka 2-faldigt högre än hos människor som givits den rekommenderade dosen. Den biliära hyperplasin gick tillbaka när medicineringen upphörde. Biliär fibros har observerats hos råttor. Kortvariga krampanfall observerades hos några apor som fick efavirenz i ≥ 1 år, vid doser som gav AUC-värden i plasma 4-13-faldigt högre än de hos människa som givits den rekommenderade dosen.

Efavirenz var inte mutagent eller klastogent i konventionella gentoxicitetsanalyser. Karcinogenicitetsstudier visade en ökad incidens av lever- och lungtumörer hos honmöss men inte hos hanmöss. Mekanismen bakom tumörbildning och den potentiella relevansen för människa är okända. Karcinogenicitetsstudier hos hanmöss, han- och honråttor var negativa.

Reproduktionstoxicitetsstudier visade en ökad fetal resorption hos råttor. Inga missbildningar observerades hos foster från efavirenzbehandlade råttor och kaniner. Emellertid observerades missbildningar hos 3 av 20 foster/nyfödda från efavirenzbehandlade cynomolgusapor som gavs doser som resulterade i plasmakoncentrationer av efavirenz jämförbara med dem som erhållits hos människa. Anencefali och unilateral anoftalmi med sekundär förstoring av tungan observerades hos ett foster, mikrooftalmi hos ett annat foster och kluven gom hos ett tredje foster.

Emtricitabin: Gängse studier avseende emtricitabins säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

Tenofovirdisoproxilfumarat: Gängse studier avseende tenofovirdisoproxilfumarats säkerhetsfarmakologi visade inte några särskilda risker för människa. Effekter sågs i studier avseende allmäntoxicitet hos råttor, hundar och apor vid exponeringar större än eller lika stora som klinisk exponering, inkluderar toxisk påverkan på njurar och skelett och en sänkning av fosfathalten i serum. Dessa effekter bedöms därför ha möjlig klinisk relevans. Toxisk påverkan på skelettet diagnostiserades som osteomalaci (apor) och minskad mineraltäthet i skelettet (*bone mineral density*, BMD) (råttor och hundar). Toxisk påverkan på skelettet hos unga vuxna råttor och hundar uppträdde vid exponeringar ≥ 5-gånger exponeringen hos pediatriska eller vuxna patienter; toxisk påverkan på skelettet uppträdde hos juvenila infekterade apor vid mycket höga exponeringar efter subkutan administrering (≥ 40-gånger exponeringen hos patienter). Fynden i studier på råtta och apa visade att det fanns en substansrelaterad minskning i tarmabsorption av fosfat med potentiell sekundär reduktion av BMD.

Gentoxicitetsstudier visade positiva resultat i muslymfomanalysen *in vitro*, tvetydiga resultat i en av de stammar som användes i Ames test och svagt positiva resultat i en UDS-test (*unscheduled DNA synthesis test*) på primära hepatocyter från råtta. Det var emellertid negativt i ett mikrokärntest på musbenmärg *in vivo*.

Orala karcinogenicitetsstudier på råtta och mus visade endast en låg förekomst av duodenala tumörer vid en extremt hög dos i mus. Dessa tumörer torde inte vara relevanta för människa.

Reproduktionstoxicitetsstudier på råttor och kaniner visade inga effekter på parnings-, fertilitets-, dräktighets- eller fosterparametrar. Tenofovirdisoproxilfumarat reducerade emellertid viabilitet och vikt hos avkomma i peri-postnatala toxicitetsstudier vid maternellt toxiska doser.

Kombinationen av emtricitabin och tenofovirdisoproxilfumarat: Studier med en kombination av dessa två komponenter visade ingen exacerbation av toxikologiska effekter, i gentoxicitets- eller allmäntoxicitetsstudier på minst en månad, jämfört med studier med de enskilda komponenterna.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna
Kroskarmellosnatrium
Hyprolos
Magnesiumstearat (E572)
Mikrokristallincellulosa (E460)
Natriumlaurilsulfat

Filmdragering
Svart järnoxid
Röd järnoxid
Makrogol 3350
Poly(vinylalkohol)
Talk
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Tillslut flaskan väl.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Flaska av polyeten med hög densitet (HDPE) och barnskyddande förslutning av polypropen, innehållande 30 filmdragerade tabletter och torkmedel (kiselgel).

Följande förpackningsstorlekar finns tillgängliga: Ytterkartonger som innehåller 1 flaska med 30 filmdragerade tabletter eller 90 (3 flaskor med 30) filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bristol-Myers Squibb and Gilead Sciences Limited
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/07/430/001
EU/1/07/430/002

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 13 december 2007

Datum för den senaste förnyelsen: 17 september 2012

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu.

BILAGA II

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in
- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Innehavaren av godkännandet för försäljning (MAH) ska säkerställa att alla läkare som förväntas ordinera/använda Atripla får tillgång till ett utbildningspaket som innehåller följande:

- Produktresumén.
- Njurutbildningsbroschyr för patienter med hiv, inklusive räknesticka för kreatininclearance.

Njurutbildningsbroschyren för patienter med hiv ska innehålla följande nyckelbudskap:

- Att det finns en ökad risk för njursjukdom hos hiv-infekterade patienter i samband med produkter som innehåller tenofovirdisoproxilfumarat, t.ex. Atripla.
- Atripla rekommenderas inte till patienter med måttlig eller svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 50 ml/min).

- Användning av Atripla bör undvikas vid samtidig eller nyligen genomförd behandling med något nefrotoxiskt läkemedel. Om Atripla används med något nefrotoxiskt läkemedel bör njurfunktionen övervakas enligt rekommenderat schema.
- Att patienternas utgångsvärde för njurfunktion ska bedömas innan behandling med Atripla sätts in.
- Vikten av regelbunden kontroll av njurfunktionen vid behandling med Atripla.
- Rekommenderat schema för kontroll av njurfunktion som beaktar förekomst eller avsaknad av ytterligare riskfaktorer för nedsatt njurfunktion.
- Om serumfosfatvärdet är < 1,5 mg/dl eller om kreatininclearance minskat till < 50 ml/min bör njurfunktionen utvärderas på nytt inom en vecka. Om kreatininclearance bekräftas vara < 50 ml/min eller serumfosfat minskar till < 1,0 mg/dl ska behandlingen med Atripla avbrytas. Man bör också överväga att avbryta behandlingen med Atripla vid fortskridande försämring av njurfunktionen när ingen annan orsak har identifierats.
- Bruksanvisning för räknesticka för kreatininclearance.

BILAGA III

MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

MÄRKNING PÅ KARTONGEN OCH FLASKAN

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Atripla 600 mg/200 mg/245 mg filmdragerade tabletter
efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En filmdragerad tablett innehåller 600 mg efavirenz, 200 mg emtricitabin och 245 mg tenofovirdisoproxil (som fumarat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller natrium, se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

30 filmdragerade tabletter
90 (3 flaskor med 30) filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Tillslut flaskan väl.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Bristol-Myers Squibb and Gilead Sciences Limited
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/07/430/001 30 filmdragerade tabletter
EU/1/07/430/002 90 (3 flaskor med 30) filmdragerade tabletter

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Atripla[bara på yttre förpackningen]

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC: {nummer}
SN: {nummer}
NN: {nummer}

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Atripla 600 mg/200 mg/245 mg filmdragerade tabletter
efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.
- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:
1. Vad Atripla är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Atripla
3. Hur du tar Atripla
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Atripla ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Atripla är och vad det används för

Atripla innehåller tre aktiva substanser som används för att behandla human immunbristvirusinfektion (hiv):

- Efavirenz är en icke-omvänd transkriptashämmare av nukleosidtyp (NNRTI)
- Emtricitabin är en omvänd transkriptashämmare av nukleosidtyp (NRTI)
- Tenofovir är en omvänd transkriptashämmare av nukleotidtyp (NtRTI)

Dessa tre aktiva substanser är antiretrovirala läkemedel som verkar genom att påverka den normala funktionen hos ett enzym (omvänt transkriptas) som viruset behöver för sin förökning.

Atripla är en behandling för Human Immunbristvirusinfektion (hiv) hos vuxna i åldern 18 år och äldre som tidigare har behandlats med andra antiretrovirala läkemedel och som har sin hiv-1-infektion under kontroll under minst tre månader. Patienter får inte ha uppvisat behandlingssvikt med tidigare hiv-behandling.

2. Vad du behöver veta innan du tar Atripla

Ta inte Atripla

- **Om du är allergisk** mot efavirenz, emtricitabin, tenofovir, tenofovirdisoproxilfumarat eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

- **Om du har en allvarlig leversjukdom**

- **Om du samtidigt tar** något av följande läkemedel:
  - **astemizol eller terfenadin** (används för att behandla hösnuva eller andra allergier)
  - **bepridil** (används för att behandla hjärtsjukdomar)
  - **cisaprid** (används för att behandla halsbränna)
  - **ergotalkaloider** (t ex ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin och metylergonovin) (används för att behandla migrän och klusterhuvudvärk)
  - **midazolam eller triazolam** (sömnmedel)

- **pimozid** (används för att behandla vissa mentala tillstånd)
- **Johannesört** (*Hypericum perforatum*) (ett växtbaserat läkemedel som används mot depression och ångest)
- **vorikonazol** (används för att behandla svampinfektioner)

→**Om du tar något av dessa läkemedel ska du omedelbart informera din läkare.** Om dessa läkemedel tas tillsammans med Atripla kan det ge allvarliga eller livshotande biverkningar eller motverka effekten av dessa läkemedel.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Atripla.

- **Du kan fortfarande överföra hiv-smitta** då du tar detta läkemedel, trots att risken minskas vid effektiv antiviral behandling. Diskutera med din läkare nödvändiga åtgärder för att undvika att smitta andra. Detta läkemedel botar inte hiv-infektion. Medan du tar Atripla kan du fortfarande utveckla infektioner eller andra sjukdomar som förknippas med hiv-infektion.

- Du måste fortsätta att vara under läkarobservation under tiden du tar Atripla.

- **Informera din läkare:**

  - **om du tar andra läkemedel** som innehåller efavirenz, emtricitabin, tenofovirdisoproxil, tenofoviralafenamid, lamivudin eller adefovir dipivoxil. Atripla ska inte tas tillsammans med något av dessa läkemedel.

  - **om du har eller tidigare har haft njursjukdom** eller om prover har visat att du har problem med njurarna. Atripla rekommenderas inte om du har måttlig till allvarlig njursjukdom.

    Atripla kan påverka dina njurar. Innan du börjar med behandlingen kan din läkare ordinera blodprov för att kontrollera din njurfunktion. Din läkare kan också ordinera blodprov under behandlingen för att kontrollera dina njurar.

    Atripla tas vanligen inte tillsammans med andra läkemedel som kan skada njurarna (se *Andra läkemedel och Atripla*). Om detta är oundvikligt, kommer din läkare att kontrollera din njurfunktion en gång i veckan.

  - **om du har haft psykisk sjukdom** inklusive depression eller drog- eller alkoholmissbruk. Tala genast om för din läkare om du känner dig deprimerad, har självmordstankar eller konstiga tankar (se avsnitt 4, *Eventuella biverkningar*).

  - **om du har haft krampanfall** eller om du behandlas med läkemedel mot krampanfall såsom karbamazepin, fenobarbital och fenytoin. Om du tar något av dessa läkemedel kan din läkare behöva kontrollera hur mycket av läkemedlet som finns i blodet för att säkerställa att det inte påverkas när du tar Atripla. Din läkare kan komma att ge dig ett annat läkemedel mot krampanfall.

  - **om du har haft en leversjukdom, inklusive kronisk aktiv hepatit**. Patienter med leversjukdom, inklusive kronisk hepatit B eller C, som behandlas med antivirala kombinationsmedel löper ökad risk för allvarliga och eventuellt livshotande leverproblem. Din läkare kan komma att ta blodprov för att kontrollera leverfunktionen eller låta dig gå över till ett annat läkemedel. **Om du har en allvarlig leversjukdom, ta inte Atripla** (se tidigare i avsnitt 2, *Ta inte Atripla*).

Om du har hepatit B-infektion kommer din läkare att omsorgsfullt välja den bästa behandlingen för dig. Tenofovirdisoproxil och emtricitabin, två av de aktiva substanserna i Atripla, har en viss aktivitet mot hepatit B-virus även om emtricitabin inte är godkänt för behandling av hepatit B-infektion. Symtomen på din hepatit kan förvärras efter att du slutat ta Atripla. Din läkare kan då ta blodprover regelbundet för att kontrollera leverns funktion (se avsnitt 3, *Om du slutar att ta Atripla*).

- Oavsett om du har haft en leversjukdom eller ej, kommer din läkare att överväga att ta regelbundna blodprover för att kontrollera leverns funktion.

- **om du är över 65 år.** Otillräckligt antal patienter över 65 år har studerats. Om du är över 65 år och har ordinerats Atripla, kommer din läkare att kontrollera dig noga.

- **När du börjat ta Atripla ska du vara observant på:**

  - **symtom som yrsel, sömnsvårigheter, dåsighet, koncentrationssvårigheter eller onormala drömmar.** Dessa biverkningar kan uppträda de första 1 till 2 dagarna efter behandling och försvinner oftast efter 2 till 4 veckor.

  - **symtom på hudutslag.** Atripla kan orsaka utslag. Om du ser symtom av allvarliga utslag med blåsbildning eller feber, sluta ta Atripla och informera genast din läkare. Om du fått utslag då du tagit annan NNRTI, kan du löpa större risk att få utslag med Atripla.

  - **symtom på inflammation eller infektion.** Hos vissa patienter med framskriden hiv-infektion (AIDS) och som tidigare haft opportunistiska infektioner, kan tecken och symtom på inflammation från tidigare infektioner inträffa kort tid efter att behandlingen mot hiv påbörjats. Dessa symtom beror troligtvis på en förbättring av kroppens immunsvar, vilken gör det möjligt för kroppen att bekämpa infektioner som kanske har funnits men utan några tydliga symtom. Informera din läkare omedelbart om du märker några symtom på infektion.

    Förutom opportunistiska infektioner kan autoimmuna störningar (tillstånd där immunsystemet attackerar frisk kroppsvävnad) också förekomma efter att du börjar ta läkemedel för att behandla din hiv-infektion. Autoimmuna störningar kan inträffa flera månader efter att behandlingen påbörjades. Om du märker något symtom på infektion eller andra symtom som muskelsvaghet, svaghet som startar i händer eller fötter och som flyttar sig mot bålen, hjärtklappning, darrhänthet eller hyperaktivitet, informera din läkare omedelbart för att få nödvändig behandling.

  - **skelettproblem.** Vissa patienter som får antiretroviral kombinationsbehandling kan utveckla en skelettsjukdom som heter osteonekros (skelettvävnad dör beroende på förlorad blodtillförsel till skelettet). Några av de många riskfaktorer för att utveckla sjukdomen är: långvarig antiretroviral kombinationsbehandling, användning av kortikosteroider, alkoholkonsumtion, svår nedsättning av immunförsvaret och högre kroppsmasseindex. Tecken på osteonekros är stelhet i lederna och smärta (särskilt höft, knä och axlar) och svårighet att röra sig. Informera din läkare om du upplever några av dessa symtom.

    Skelettproblem (som ibland leder till frakturer) kan också förekomma på grund av skada på njurtubuliceller (se avsnitt 4, *Eventuella biverkningar)*.

Barn och ungdomar

Atripla ska inte ges till barn och ungdomar under 18 år. Atripla har ännu inte studerats hos barn och ungdomar.

Andra läkemedel och Atripla

Vissa läkemedel får du inte ta tillsammans med Atripla. Dessa är listade under *Ta inte Atripla*, i början av avsnitt 2 och innefattar vissa vanliga läkemedel och vissa växtbaserade läkemedel (inklusive Johannesört) vilka kan orsaka allvarliga interaktioner.

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Atripla ska dessutom inte tas tillsammans med andra läkemedel som innehåller efavirenz (om inte läkaren rekommenderar det), emtricitabin, tenofovirdisoproxil, tenofoviralafenamid, lamivudin eller adefovir dipivoxil.

Tala om för din läkare om du tar andra läkemedel som kan skada dina njurar. Exempel på sådana läkemedel är:
- aminoglykosider, vankomycin (läkemedel mot bakteriell infektion)
- foskarnet, ganciklovir, cidofovir (läkemedel mot virusinfektioner)
- amfotericin B, pentamidin (läkemedel mot svampinfektioner)
- interleukin-2 (för behandling av cancer)
- icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID-preparat, för att lindra skelett- eller muskelsmärta)

Atripla kan interagera med andra läkemedel, inklusive växtbaserade läkemedel som extrakt av Ginkgo biloba. Som ett resultat av detta kan mängden Atripla eller andra läkemedel i blodet påverkas. Detta kan leda till att läkemedlen inte verkar som de ska eller att biverkningarna förvärras. I vissa fall kan din läkare behöva justera din dos eller kontrollera dina blodnivåer. **Det är viktigt att du talar om för din läkare eller apotekspersonal om du tar något av följande:**

- **Läkemedel som innehåller didanosin (mot hiv-infektion):** Om du tar Atripla tillsammans med andra antivirala läkemedel som innehåller didanosin, kan blodnivåerna av didanosin öka och CD4-celltalet sjunka. Sällsynta fall av bukspottkörtelinflammation och laktacidos (överskott av mjölksyra i blodet), i vissa fall med dödlig utgång, har rapporterats vid samtidig behandling med läkemedel innehållande tenofovirdisoproxilfumarat och didanosin. Din läkare kommer noggrant att överväga om du kan behandlas med läkemedel som innehåller tenofovir och didanosin.
- **Andra läkemedel som används mot hiv-infektion:** Följande proteashämmare: darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir eller ritonavir med ökad dos atazanavir eller saquinavir. Din läkare kan överväga att ge dig alternativa läkemedel eller ändra dosen av proteashämmarna. Tala också om för din läkare om du tar maraviroc.
- **Läkemedel som används för behandling av infektion med hepatit C-virus:** boceprevir, telaprevir, simeprevir.
- **Läkemedel som används för att sänka blodfetter (även kallade statiner):** Atorvastatin, pravastatin, simvastatin. Atripla kan minska mängden statin i blodet. Din läkare kommer att kontrollera ditt kolesterolvärde och, om det behövs, överväga att ändra din statindos.
- **Läkemedel som används vid behandling av krampanfall (antiepileptikum):** Karbamazepin, fenytoin, fenobarbital. Atripla kan minska mängden av antiepileptikum i blodet. Karbamazepin kan minska mängden efavirenz, ett av innehållsämnena i Atripla, i blodet. Din läkare kan överväga att ge dig ett annat antiepileptikum.
- **Läkemedel för behandling av bakteriella infektioner,** inklusive tuberkulos och AIDS-relaterade mykobacterium aviumkomplex: Klaritromycin, rifabutin, rifampicin. Din läkare kan överväga att ändra din dos eller att ge dig ett annat antibiotikum. Din läkare kan även överväga att lägga till en dos efavirenz för att behandla din hiv-infektion.
- **Läkemedel som används vid behandling av svampinfektioner:** Itrakonazol eller posakonazol. Atripla kan minska mängden itrokonazol eller posakonazol i blodet. Din läkare kan överväga att ge dig ett annat läkemedel mot svampinfektion.

- **Läkemedel som används vid behandling av malaria:** Atovakvon/proguanil eller artemeter/lumefantrin: Atripla kan minska mängden atovakvon/proguanil eller artemeter/lumefantrin i blodet.
- **Hormonella preventivmedel, som p-piller, ett injicerat preventivmedel (t.ex. Depo-Provera) eller ett preventivmedelsimplantat (t.ex. Implanon):** Du måste alltid använda en pålitlig barriärpreventivmetod (se *Graviditet och amning*). Atripla kan göra att hormonella preventivmedel får sämre effekt. Graviditet har inträffat hos kvinnor som tagit efavirenz, ett av innehållsämnena i Atripla, medan de använt ett preventivmedelsimplantat, även om det inte har fastställts att det var efavirenzbehandlingen som var orsaken till att den preventiva effekten uteblev.
- **Metadon**, ett läkemedel för att behandla opiatberoende, din läkare kan komma att ändra din metadondos.
- **Sertralin**, ett läkemedel som används vid behandling av depression, din läkare kan komma att ändra din sertralindos.
- **Bupropion**, ett läkemedel som används vid behandling av depression eller för hjälp att sluta röka, din läkare kan komma att ändra din bupropiondos.
- **Diltiazem eller liknande läkemedel (så kallade kalciumantagonister):** När du börjar ta Atripla, kan din läkare behöva justera din dos av kalciumantagonisten.
- **Läkemedel som används för att hindra avstötning av transplanterade organ (och som även kallas immunsuppressiva läkemedel)** som cyklosporin, sirolimus eller takrolimus. När du börjar eller slutar att ta Atripla, kommer läkaren att göra täta kontroller av dina plasmanivåer av det immunsuppressiva läkemedlet och kan behöva justera dess dos.
- **Warfarin eller acenokumarol** (läkemedel som används för att hämma blodets koagulation): Din läkare kan behöva justera din dos av warfarin eller acenokumarol.
- **Extrakt av Ginkgo biloba** (ett växtbaserat läkemedel).

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Kvinnor ska inte bli gravida under behandling med Atripla eller under 12 veckor därefter. Din läkare kan begära att du tar ett graviditetstest för att vara säker på att du inte är gravid innan du börjar din behandling med Atripla.

Om du skulle kunna bli gravid under behandling med Atripla, måste du använda en pålitlig barriärpreventivmetod (t ex kondom) tillsammans med annan preventivmetod såsom tabletter (p-piller) eller andra hormonella preventivmetoder (t ex implantat, injektion). Efavirenz, en av innehållsämnena i Atripla, kan finnas kvar i blodet en tid efter att behandlingen är avslutad. Du bör därför fortsätta att använda preventivmedel, som beskrivet ovan, i 12 veckor efter att du slutat ta Atripla.

Tala genast om för din läkare om du är gravid eller planerar att bli gravid. Om du är gravid ska du ta Atripla bara om du och läkaren beslutar att ett klart behov föreligger.

Allvarliga missbildningar har setts hos foster från djur och hos nyfödda till kvinnor som behandlats med efavirenz under graviditet.

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel.

Om du har tagit Atripla under din graviditet, kan läkaren begära att du regelbundet lämnar blodprover och genomgår andra diagnostiska undersökningar för kontroll av barnets utveckling. För barn med en mamma som tagit NRTIer under graviditeten är fördelen med skyddet mot hiv större än risken för biverkningar.

Amma inte under behandling med Atripla. Både hiv och innehållsämnena i Atripla kan överföras till bröstmjölk och kan skada ditt barn allvarligt.

Körförmåga och användning av maskiner

Atripla kan orsaka yrsel, försämrad koncentrationsförmåga och dåsighet. Om du får dessa symtom ska du inte köra bil, använda verktyg eller maskiner.

Atripla innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller 1 mmol (23.6 mg) natrium per tablett vilket ska tas i beaktande om du står på en kontrollerad natriumkost.

3. Hur du tar Atripla

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Rekommenderad dos är:
En tablett en gång dagligen via munnen. Atripla rekommenderas att intas på fastande mage (vanligtvis definierat som 1 timme före eller 2 timmar efter en måltid), helst vid sänggåendet. Detta kan hjälpa för att minska vissa biverkningar (t ex yrsel, dåsighet). Svälj hela Atripla hel med vatten.

Atripla måste tas varje dag.

Om din läkare beslutar att ta bort ett av innehållsämnena i Atripla, kan du få efavirenz, emtricitabin, och/eller tenofovirdisoproxil separat eller tillsammans med andra läkemedel för behandling av din hiv-infektion.

Om du har tagit för stor mängd av Atripla

Om du av misstag tar för många tabletter av Atripla, kan du löpa större risk att drabbas av eventuella biverkningar av detta läkemedel (se avsnitt 4, *Eventuella biverkningar*). Kontakta din läkare eller närmaste akutmottagning för rådgivning. Spara flaskan så att du enkelt kan beskriva vad du tagit.

Om du har glömt att ta Atripla

Det är viktigt att du inte missar någon dos av Atripla.

Om du missar en dos av Atripla inom 12 timmar efter den tidpunkt då den vanligtvis tas, ta den så snart som möjligt, och ta sedan nästa dos vid dess ordinarie tidpunkt.

Om det nästan är tid (mindre än 12 timmar) för nästa dos, ta inte den missade dosen. Vänta och ta nästa dos vid dess ordinarie tidpunkt. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd tablett.

Om du kräks upp tabletten (inom 1 timme efter att du tagit Atripla), ska du ta en ny tablett. Vänta inte tills det är dags för din nästa tablett. Du behöver inte ta en ny tablett om du kräks efter mer än 1 timme efter det att du tagit Atripla.

Om du slutar att ta Atripla

Sluta inte ta Atripla utan att tala med din läkare. Att avsluta behandlingen med Atripla kan allvarligt påverka hur du svarar på behandlingen i framtiden. Om du avslutat behandling med Atripla, tala med din läkare innan du börjar ta Atripla igen. Om du har problem eller behöver justera dosen kan din läkare överväga att ge dig innehållsämnena i Atripla separat.

När dina tabletter börjar ta slut ska du se till att få fler från din läkare eller apotekspersonal. Detta är väldigt viktigt eftersom virusmängden kan börja öka så snart man slutar ta läkemedlet, även om det bara gäller för en kort tid. Viruset kan då bli svårare att behandla.

Om du har både hiv-infektion och hepatit B är det särskilt viktigt att du inte avslutar behandlingen utan att först tala med din läkare. Vissa patienters blodprover eller symtom har visat att deras hepatit försämrats när behandlingen avslutats med emtricitabin eller tenofovirdisoproxilfumarat (två av de tre innehållsämnena i Atripla). Om behandlingen med Atripla avslutas kan din läkare rekommendera att du återupptar hepatit B-behandling. Du kan behöva lämna blodprover i 4 månader efter avslutad behandling för att kontrollera leverfunktionen. Hos vissa patienter med framskriden leversjukdom eller skrumplever, rekommenderas inte att behandlingen avslutas eftersom detta kan leda till att hepatiten försämras, vilket kan vara livsfarligt.

→Informera din läkare omedelbart om nya eller ovanliga symtom som uppträder efter avslutad behandling, speciellt symtom associerade med hepatit B-infektion.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal**.**

4. Eventuella biverkningar

Under hiv-behandling kan viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet förekomma. Detta hänger delvis ihop med återställd hälsa och livsstil, men när det gäller blodlipider kan det ibland finnas ett samband med hiv-läkemedlen. Läkaren kommer att göra tester för att hitta sådana förändringar.

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Eventuella allvarliga biverkningar: kontakta läkare omedelbart

- Laktacidos (överskott av mjölksyra i blodet) är en **sällsynt** (kan uppträda hos upp till 1 av 1 000 patienter) men allvarlig biverkning som kan vara livshotande. Följande biverkningar kan vara tecken på laktacidos:
  - djup, snabb andning
  - trötthet
  - illamående, kräkningar och buksmärta

→Om du tror att du har laktacidos ska du omedelbart kontakta din läkare.

Andra eventuella allvarliga biverkningar
Följande biverkningar är **mindre vanliga** (kan uppträda hos upp till 1 av 100 patienter):

- allergiska reaktioner (hypersensitivitet) som kan orsaka allvarliga hudreaktioner (Stevens-Johnson syndrom, erythema multiforme, se avsnitt 2)
- svullnad av ansikte, läppar, tunga eller hals
- argsint uppträdande, självmordstankar, konstiga tankar, paranoia, oförmögen att tänka klart, påverkan av humöret, se eller höra saker som egentligen inte finns (hallucinationer), självmordsförsök, personlighetsförändringar (psykoser)
- smärta i buken (magen) orsakad av inflammation i bukspottskörteln
- glömska, förvirring, kramper, osammanhängande tal, tremor (darrningar)
- gul hud eller gula ögon, klåda eller smärta i buken (magen) orsakad av inflammation i levern
- skada på njurtubuli.

Psykiska biverkningar utöver de biverkningar listade ovan, inbillning (felaktiga övertygelser), neuroser. Några patienter har begått självmord. Problemen har en tendens att inträffa oftare hos de som tidigare haft psykiska sjukdomar. Kontakta alltid din läkare omedelbart om du upplever dessa symtom.

Leverbiverkningar: Om du också har en hepatit B-virusinfektion, kan du uppleva en försämring av din hepatit när behandlingen avslutas (se avsnitt 3).

Följande biverkningar är **sällsynta** (kan uppträda hos upp till 1 av 1 000 patienter):

- leversvikt, som i vissa fall leder till döden eller levertransplantation. De flesta fall har inträffat hos patienter som redan hade leversjukdom men det har kommit ett fåtal rapporter om patienter utan existerande leversjukdom.
- njurinflammation, att du kissar mycket och att du känner dig törstig
- ryggsmärta orsakad av njurproblem, inklusive njursvikt. Din läkare kan komma att ta blodprover för att kontrollera att dina njurar fungerar som de ska.
- nedsatt benhårdhet (som orsakar bensmärta och ibland leder till frakturer) som kan uppstå på grund av skada på njurtubuliceller
- fettlever

→Kontakta läkare om du tror att du kan ha någon av dessa allvarliga biverkningar.

De vanligaste biverkningarna

Följande biverkningar är **mycket vanliga** (kan uppträda hos fler än 1 av 10 patienter):

- yrsel, huvudvärk, diarré, illamående, kräkningar
- utslag (inklusive röda prickar eller fläckar ibland med blåsbildning och svullnad av huden), som kan vara allergiska reaktioner
- svaghetskänsla

Prover kan också visa:
- sänkning av fosfathalten i blodet
- förhöjda halter av kreatinkinaser i blodet som kan ge muskelsmärta och muskelsvaghet

Övriga eventuella biverkningar

Följande biverkningar är **vanliga** (kan uppträda hos upp till 1 av 10 patienter):

- allergiska reaktioner
- koordinations- och balansstörningar
- orolig eller deprimerad
- sömnsvårigheter, onormala drömmar, koncentrationssvårigheter, dåsighet
- smärta, buksmärta
- matsmältningsbesvär vilket resulterar i obehag efter måltider, känsla av uppsvälldhet, gasbildning
- ingen aptit
- trötthet
- klåda
- missfärgning av huden inklusive mörka fläckar på huden som ofta börjar på händerna och fotsulorna

Prover kan också visa:
- lågt antal vita blodkroppar (en sänkning av antalet vita blodkroppar kan innebära att du är mer benägen att få infektion)
- lever- och bukspottskörtelbesvär
- förhöjda halter av fettsyror (triglycerider), bilirubin i blodet eller förhöjt blodsocker

Följande biverkningar är **mindre vanliga** (kan uppträda hos upp till 1 av 100 patienter):

- muskelnedbrytning, muskelsmärta eller muskelsvaghet
- anemi (lågt antal röda blodkroppar)
- känsla av att det snurrar eller svindel, susningar, ringningar eller annat ihållande ljud i öronen
- dimsyn
- frossbrytningar
- bröstförstoring hos män
- minskad sexualdrift
- vallningar
- muntorrhet
- ökad aptit

Prover kan också visa:
- sänkta kaliumhalter i blodet
- förhöjda kreatininhalter i blodet
- proteiner i urinen
- förhöjda kolesterolhalter i blodet

Nedbrytningen av muskler, nedsatt benhårdhet (som orsakar bensmärta och ibland leder till frakturer), muskelsmärta, muskelsvaghet och sänkta kalium- eller fosfathalter i blodet kan förekomma på grund av skada på njurtubuliceller.

Följande biverkningar är **sällsynta** (kan uppträda hos upp till 1 av 1 000 patienter):

- kliande hudutslag orsakade av reaktion av solljus

Rapportering av biverkningar
Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Atripla ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på flaskan och på kartongen efter {Utg.dat}. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i orginalförpackningen. Fuktkänsligt. Tillslut flaskan väl.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- De aktiva substanserna är efavirenz, emtricitabin och tenofovirdisoproxil. En Atripla filmdragerad tablett innehåller 600 mg efavirenz, 200 mg emtricitabin och 245 mg tenofovirdisoproxil (som fumarat).
- Övriga innehållsämnen i tabletten är kroskarmellosnatrium, hyprolos, magnesiumstearat, mikrokristallin cellulosa, natriumlaurilsulfat. Se avsnitt 2, ”Atripla innehåller natrium”.

- Övriga innehållsämnen i tablettfilmhöljet är svart järnoxid, röd järnoxid, makrogol 3350, poly(vinylalkohol), talk, titandioxid.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Atripla filmdragerade tabletter är rosa, kapselformade tabletter märkta med numret “123” på ena sidan och omärkta på andra sidan. Atripla levereras i flaskor med 30 tabletter (med en portionspåse i silikagelé som måste förvaras i flaskan för att skydda dina tabletter). Torkmedlet, silikagelén, förvaras i en separat portionspåse och ska inte sväljas.

Följande förpackningsstorlekar finns tillgängliga: Ytterkartonger som innehåller 1 flaska med 30 filmdragerade tabletter eller 90 (3 flaskor med 30) filmdragerade tabletter. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning:
Bristol-Myers Squibb and Gilead Sciences Limited
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Irland

Tillverkare:
Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Irland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

България
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Тел.: + 359 800 12 400

Česká republika
Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111

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

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

Eesti
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: + 372 6827 400

Lietuva
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: + 370 5 2790 762

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

Magyarország
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel.: + 36 1 301 9700

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

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

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

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

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 International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

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

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
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: + 371 67 50 21 85

Österreich
Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

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

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

România
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: + 40 (0) 21 272 16 00

Slovenija
Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 386 1 236 47 00

Slovenská republika
Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 421 2 59298411

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

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast.

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu/.