

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Atripla 600 mg/200 mg/245 mg филмирани таблетки.

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 600 mg ефавиренц (efavirenz), 200 mg емтрицитабин (emtricitabine) и 245 mg тенофовир дизопроксил (tenofovir disoproxil) (под формата на фумарат).

Помощно вещество с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 1 mmol (23,6 mg) натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Розова, с форма на капсула, филмирана таблетка, с размери 20 mm x 10,4 mm, с вдлъбнато релефно означение "123" от едната страна, гладка от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Atripla е фиксирана комбинация от ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир дизопроксил. Показан е за лечение на инфекция с човешки имунодефицитен вирус-1 (HIV-1) при възрастни на и над 18 години, с вирусно потискане на HIV-1 РНК нива от < 50 копия/ml от тяхната настояща комбинирана антиретровирусна терапия за повече от три месеца. Пациентите не трябва да са преживели вирусологичен неуспех при минало антиретровирусно лечение и трябва да е известно, че нямат скрити вирусни щамове с мутации, придаващи значима резистентност към някоя от трите съставки, съдържащи се в Atripla преди започването на тяхната първа антиретровирусна терапевтична схема (вж. точки 4.4 и 5.1).

Демонстрирането на ползата от Atripla се основава предимно на 48-седмични данни от клинично изпитване, при което пациенти със стабилно вирусно потискане от комбинирана антиретровирусна терапия, преминават на Atripla (вж. точка 5.1). В момента няма налични данни от клинични изпитвания с Atripla при лечение на непровеждали лечение пациенти или при многократно лекувани преди това пациенти.

Няма данни в подкрепа на комбинирането на Atripla и други антиретровирусни средства.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да бъде започнато от лекар с опит в лечението на HIV инфекция.

Дозировка

Възрастни

Препоръчаната доза Atripla е една таблетка приета перорално, един път дневно.

Ако пациент пропусне доза Atripla до 12 часа от обичайното време за прием, пациентът трябва да приеме Atripla колкото е възможно по-бързо и след това да се върне към нормалната схема на дозиране. Ако пациент пропусне доза Atripla с повече от 12 часа и е почти време за следващата доза, пациентът не трябва да приема пропуснатата доза, а просто да продължи с обичайната схема на дозиране.

Ако пациентът повърне до 1 час след приема на Atripla, трябва да се вземе друга таблетка. Ако пациентът повърне повече от 1 час след приема на Atripla, не е необходимо той/тя да взема друга доза.

Препоръчително е Atripla да се приема на празен стомах, тъй като храната може да удължи експозицията на ефавиренц и съответно да доведе до увеличаване на честотата на нежеланите лекарствени реакции (вж. точка 4.4 и 4.8). За да се подобри поносимостта към ефавиренц по отношение на нежелани реакции от страна на нервната система, се препоръчва приемането на дозата да става преди лягане (вж. точка 4.8).

Предполага се, че експозицията на тенофовир (AUC) ще бъде приблизително 30 % по-ниска след приложение на Atripla на празен стомах, в сравнение с отделния компонент тенофовир дизопроксил приет с храна (вж. точка 5.2). Липсват данни от клиничната трансация за намаляването на фармакокинетичната експозиция. При пациенти с вирусно потискане може да се очаква клиничната значимост на това намаление да бъде ограничена (вж. точка 5.1).

Ако е показано да се преустанови терапията с един от компонентите на Atripla или е необходима корекция на дозата, има отделни препарати съдържащи съответно ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир дизопроксил. Моля, прочетете Кратката характеристика на продукта за тези лекарствени продукти.

Ако терапията с Atripla се преустанови, трябва да се има предвид продължителното време на полуживот на ефавиренц (вж. точка 5.2) и продължителното време на вълтреклетъчен полуживот на тенофовир и емтрицитабин. Поради различията между пациентите по отношение на тези параметри и съображения относно развитието на резистентност, следва да се направи справка с указанията за лечение на HIV, като се вземат пред вид и причините за преустановяване на лечението.

Корекция на дозата: Ако Atripla се прилага едновременно с рифампицин на пациенти с тегло 50 и повече kg, може да се обмисли допълнително 200 mg/дневно (800 mg общо) ефавиренц (вж. точка 4.5).

Специални популации

Хора в старческа възраст

Atripla следва да се прилага предпазливо при пациенти в старческа възраст (вж. точка 4.4)

Бъбречно увреждане

Atripla не се препоръчва при пациенти с умерено или тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс (CrCl) < 50 ml/min). При пациенти с умерено или тежко бъбречно увреждане се налага корекция в интервала на прилагане на емтрицитабин и тенофовир дизопроксил, което не може да се постигне с комбинирана таблетка (вж. точки 4.4 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Фармакокинетиката на Atripla не е проучена при пациенти с чернодробно увреждане. Пациенти с лека чернодробна недостатъчност (Child-Pugh-Turcotte (CPT), Клас А) могат да бъдат лекувани с обичайната препоръчителна доза Atripla (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2). Пациентите трябва да бъдат под непрекъснато наблюдение за нежелани лекарствени реакции, особено симптоми от страна на нервната система свързани с ефавиренц (вж. точки 4.3 и 4.4).

Ако лечението с Atripla се преустанови при пациенти, които имат коинфекция с HIV и HBV, те трябва да бъдат под непрекъснато наблюдение за прояви на обостряне на хепатита (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Atripla при деца на възраст под 18 години все още не са установени (вж. точка 5.2).

Начин на приложение

Препоръчително е таблетките Atripla да се гълтат цели, с вода, един път дневно.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Тежко чернодробно увреждане (СРТ, Клас С) (вж. точка 5.2).

Едновременно приложение с терфенадин, астемизол, цисаприд, мидазолам, триазолам, пимозид, бепридил или с алкалоидите на моравото рогче (например, ерготамин, дихидроерготамин, ергоновин и метилергоновин). Конкуренцията за цитохром P450 (CYP) 3A4 с ефавиренц може да предизвика потискане на метаболизма и създаване на възможност за сериозни или животозастрашаващи нежелани лекарствени реакции (например, сърдечни аритмии, продължителна седация или потискане на дишането) (вж. точка 4.5).

Едновременно приложение с елбасвир/гразопревир поради очакваните значителни понижения на плазмените концентрации на елбасвир и гразопревир. Този ефект се дължи на индукцията на CYP3A4 или P-gp от ефавиренц и може да доведе до загуба на терапевтичен ефект на елбасвир/гразопревир (вж. точка 4.5).

Едновременно приложение с вориконазол. Ефавиренц значително понижава плазмената концентрация на вориконазол, като вориконазол също значително увеличава плазмената концентрация на ефавиренц. Тъй като Atripla е продукт с фиксирана комбинация, дозата на ефавиренц не може да бъде променена (вж. точка 4.5).

Едновременно приложение с билкови препарати, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) поради риск от намаляване на плазмената концентрация и понижен клиничен ефект на ефавиренц (вж. точка 4.5).

Прилагане при пациенти с:

- фамилна анамнеза за внезапна смърт или за вродено удължаване на QTc-интервала на електрокардиограмите или за всяко друго клинично състояние, за което е известно, че удължава QTc-интервала.
- анамнеза за симптоматична сърдечна аритмия или с клинично значима брадикардия или с конгестивна сърдечна недостатъчност, придружена от намалена левокамерна фракция на изтласкване.
- тежки нарушения на електролитния баланс, напр. хипокалиемия или хипомагниемия.

Съвместно прилагане с лекарства, за които е известно, че удължават QTc-интервала (проаритмични). Тези лекарства включват:

- антиаритмични средства от класове IA и III,

- невролептици, антидепресанти
- определени антибиотици, включително някои средства от следните класове: макролиди, флуорохинолони, имидазолони и триазолови противогъбични средства,
- някои неседативни антихистамини (терфенадин, астемизол),
- цизаприд,
- флекаинид,
- определени антималярийни средства,
- метадон (вж. точки 4.4, 4.5 и 5.1).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Едновременно приложение с други лекарствени продукти

Като фиксирана комбинация Atripla не трябва да се прилага едновременно с други лекарствени продукти, съдържащи същите активни вещества, емтрицитабин или тенофовир дизопроксил. Atripla не трябва да се прилага едновременно с продукти, съдържащи ефавиренц, освен ако е необходимо за коригиране на дозата, напр. с рифампицин (вж. точка 4.2). Поради сходството с емтрицитабин, Atripla не трябва да се прилага едновременно с други цитидинови аналози, като ламивудин (вж. точка 4.5). Atripla не трябва да се прилага заедно с адефовир дипивоксил или с лекарствени продукти, съдържащи тенофовир алафенамид.

Едновременното приложение на Atripla и диданозин не се препоръчва, тъй като експозицията на диданозин е значително увеличена след едновременно приложение с тенофовир дизопроксил, което може да увеличи риска от свързани с диданозин нежелани лекарствени реакции (вж. точка 4.5). Има съобщения за редки случаи на панкреатит и лактатна ацидоза, понякога фатална.

Едновременното приложение на Atripla и софосбувир/велпатасвир или софосбувир/велпатасвир/воксилапревир не се препоръчва, тъй като се очаква плазмените концентрации на валпатазвир и воксилапревир да спаднат след едновременно приложение с ефавиренц, а това би довело до намален терапевтичен ефект на софосбувир/велпатасвир или софосбувир/велпатасвир/воксилапревир (вж. точка 4.5).

Няма данни за безопасността и ефикасността на Atripla в комбинация с други антиретровирусни продукти.

Едновременното приложение с екстракти от гинко билоба не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Прехвърляне от ПИ-базирана антиретровирусна схема

Данните, съществуващи към момента, показват тенденция, че при пациенти на ПИ-базирана антиретровирусна схема прехвърлянето към Atripla може да доведе до намалено повлияване от терапията (вж. точка 5.1). Тези пациенти трябва да се проследяват внимателно за увеличения на вирусния товар и, тъй като профилът на безопасност на ефавиренц се различава от този на протеазните инхибитори, за нежелани лекарствени реакции.

Опортюнистични инфекции

Пациенти, провеждащи лечение с Atripla или друга антиретровирусна терапия, могат да продължат да развиват опортюнистични инфекции и други усложнения от HIV инфекцията, поради което трябва да останат под непрекъснато наблюдение от лекари с опит в лечението на пациенти със свързани с HIV заболявания.

Предаване на HIV

Въпреки че е доказано, че ефективната вирусна супресия с антиретровирусна терапия значително намалява риска от предаване по полов път, остатъчен риск не може да се изключи. Трябва да се вземат предпазни мерки, в съответствие с националните указания, за да се предотврати предаване на инфекцията.

Ефект на храната

Прилагането на Atripla с храна може да повиши експозицията на ефавиренц (вж. точка 5.2) и може да доведе до повишена честота на нежелани лекарствени реакции (вж. точка 4.8). Препоръчва се Atripla да се взема на гладно, за предпочитане преди лягане.

Чернодробно заболяване

Фармакокинетиката, безопасността и ефикасността на Atripla не са установени при пациенти със значими подлежащи чернодробни нарушения (вж. точка 5.2). Atripla е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.3) и не се препоръчва при пациенти с умерено чернодробно увреждане. Тъй като ефавиренц се метаболизира основно от CYP изоензимите, прилагането на Atripla на пациенти с леко чернодробно увреждане трябва да се извършва с повишено внимание. Тези пациенти трябва да бъдат внимателно проследявани за свързани с ефавиренц нежелани реакции, особено за симптоми от страна на нервната система. Трябва да се правят периодично лабораторни изследвания за оценка на тяхното чернодробно заболяване (вж. точка 4.2).

При пациенти с предходна чернодробна дисфункция, включително активен хроничен хепатит, има увеличена честотата на аномалии в чернодробната функция при провеждане на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ) и затова те трябва да бъдат под наблюдение съгласно стандартната практика. Ако има данни за влошаване на чернодробното заболяване или постоянно покачване на серумните трансаминази до над 5 пъти горната граница на нормата, ползата от продължаване на терапията с Atripla трябва да бъде преценена спрямо потенциалния риск от значителна чернодробна токсичност. При такива пациенти следва да се обмисли временно прекратяване или преустановяване на лечението (вж. точка 4.8).

При пациенти лекувани с други лекарствени средства, свързани с чернодробна токсичност, се препоръчва проследяване на чернодробните ензими.

Чернодробни събития

Постмаркетингови съобщения за чернодробна недостатъчност се срещат и при пациенти без съществуващо чернодробно заболяване или други установими рискови фактори (вж. точка 4.8). Трябва да се предвиди наблюдение на чернодробните ензими за всички пациенти, независимо от съществуваща нарушена чернодробна функция или други рискови фактори.

Пациенти с HIV и хепатит В (HBV) или хепатит С (HCV) коинфекция

Пациентите с хроничен хепатит В или С и лекувани с комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ) имат повишен риск от тежки и потенциално фатални нежелани реакции.

При пациенти с HBV коинфекция, лекарите трябва да направят справка с актуалните указания за лечение на HIV инфекцията за постигане на оптимален контрол на HIV инфекцията.

В случай на съпътстващата антивирусна терапия за хепатит В или С, моля, прочетете също Кратката характеристика на продукта и за тези лекарствени продукти.

Безопасността и ефикасността на Atripla не е проучена при лечение на хронична HBV инфекция. При фармакодинамични проучвания емтрицитабин и тенофовир, поотделно или в комбинация, показват активност срещу HBV (вж. точка 5.1). Ограниченият клиничен опит предполага, че емтрицитабин и тенофовир дизопроксил имат анти-HBV активност, когато се използват в антиретровирусна комбинирана терапия за контрол на HIV инфекцията. Преустановяването на лечението с Atripla при пациенти, инфектирани едновременно с HIV и HBV може да причини тежко изостряне на хепатита. Пациенти, инфектирани едновременно с HIV и HBV, при които се спира лечението с Atripla, трябва да бъдат внимателно проследявани, клинично и лабораторно, в продължение на поне четири месеца след преустановяване на лечението с Atripla. Ако е подходящо, възобновяване на лечението на хепатит В следва да бъде гарантирано. При пациенти с напреднало чернодробно заболяване или цироза не се препоръчва прекратяване на лечението, тъй като изострянето на хепатита след лечението може да доведе до чернодробна декомпенсация.

Удължаване на QTc-интервала

Удължаването на QTc-интервала е наблюдавано при употребата на ефавиренц (вж. точки 4.5 и 5.1). При пациенти с повишен риск от torsade de pointes или такива, които приемат лекарства с известен риск за torsade de pointes, да се обмисли употребата на алтернативи на Atripla.

Психични симптоми

Съобщава се за психични нежелани реакции при пациенти, лекувани с ефавиренц. При пациенти с предшестваща анамнеза за психични нарушения има по-висок риск от сериозни психични нежелани реакции. По-специално, тежката депресия е по-честа при пациентите с анамнеза за депресия. Освен това има постмаркетингови съобщения за тежка депресия, смърт при самоубийство, налудности, психозоподобно поведение и кататония. Пациентите трябва да бъдат посъветвани, че ако техните симптоми са като тези при тежка депресия, психоза или суицидно намерение, те трябва да се свържат незабавно със своя лекар, за да бъде оценена вероятността симптомите да са свързани с прилагания ефавиренц и ако това е така, да се определи дали рискът от продължаването на терапията надхвърля ползата от лечението (вж. точка 4.8).

Симптоми от страна на нервната система

Симптоми включващи, но не ограничаващи се до замаяване, безсъние, сънливост, намалена концентрация и патологични сънища, са често съобщавани в клиничната практика нежелани ефекти при пациенти, приемащи ефавиренц 600 mg дневно. Замаяване е наблюдавано също и при клинични изпитвания с емтрицитабин и тенофовир дизопроксил. Главоболие е наблюдавано при клинични изпитвания с емтрицитабин (вж. точка 4.8). Симптомите от страна на нервната система, свързани с ефавиренц, обикновено започват по време на първия или втория ден от терапията и обикновено отзвучават след първите две до четири седмици. Пациентите трябва да бъдат информирани, че ако се появят, тези симптоми е много вероятно да отзвучат в хода на терапията и че не предполагат последваща поява на някои от по-рядко срещаните психични симптоми.

Гърчове

Гърчове са наблюдавани при пациенти, лекувани с ефавиренц, обикновено при съществуващи анамнестични данни за гърчове. При пациенти със съпътстващо лечение с антиконвулсанти, които първично се метаболизират в черния дроб, като фенитоин, карбамазепин и фенобарбитал, може да е необходимо периодично проследяване на плазмените нива. При проучване на лекарствените взаимодействия, плазмените концентрации на карбамазепин се понижават при едновременното прилагане на карбамазепин и ефавиренц (вж. точка 4.5). При всеки пациент с анамнеза за гърчове трябва да се подхожда с повишено внимание.

Бъбречно увреждане

Atripla не се препоръчва при пациенти със умерено до тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 50 ml/min). При пациенти с умерено до тежко бъбречно увреждане се налага корекция на дозата на емтрицитабин и тенофовир дизопроксил, което не може да бъде постигнато при лечение с комбинирана таблетка (вж. точки 4.2 и 5.2). Използването на Atripla трябва да се избягва при едновременно или неотдавнашно приложение на нефротоксичен лекарствен продукт. Ако едновременното прилагане на Atripla и нефротоксични средства (като аминогликозиди, амфотерицин В, фоскамет, ганцикловир, пентамидин, ванкомицин, сидофовир, интерлевкин-2) е неизбежно, то бъбречната функция трябва да се проследява ежеседмично (вж. точка 4.5).

Има съобщения за случаи на остра бъбречна недостатъчност след започване на лечение с висока доза или няколко нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) при пациенти, лекувани с тенофовир дизопроксил и с рискови фактори за бъбречна дисфункция. Ако Atripla се прилага едновременно с НСПВС, бъбречната функция съответно трябва да бъде следена.

Има съобщения от клиничната практика за бъбречна недостатъчност, бъбречно увреждане, повишаване на креатинина, хипофосфатемия и проксимална тубулопатия (включително синдром на Fanconi) при използване на тенофовир дизопроксил (вж. точка 4.8).

Препоръчва се креатининовият клирънс да се изчислява при всички пациенти, преди да започнат лечение с Atripla, както и да се наблюдава бъбречната функция (креатининов клирънс и серумен фосфор) след две до четири седмици на лечение, след три месеца на лечение, а след това на всеки три до шест месеца при пациенти без рискови фактори по отношение на бъбреците. При пациенти с анамнеза за нарушена бъбречна функция или пациенти с риск от подобно увреждане е необходимо по-често проследяване на бъбречната функция.

Ако, при пациент лекуван с Atripla, серумният фосфор е < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) или креатининовият клирънс спадне до < 50 ml/min, до една седмица трябва да се направи преоценка на бъбречната функция, включително определяне на кръвна захар, калий в кръвта и концентрация на глюкоза в урината (вж. точка 4.8, проксимална тубулопатия). Тъй като Atripla е комбиниран продукт и не може да се променя интервала на дозиране за отделните компоненти, лечението с Atripla трябва да бъде преустановено при пациенти с доказан креатининов клирънс < 50 ml/min или понижаване на серумния фосфор до < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). Прекъсване на лечението с Atripla трябва да се обсъди и в случай на прогресивно влошаване на бъбречната функция, когато не е установена друга причина. Когато е показано преустановяване на лечението с един от компонентите на Atripla, или когато се налага промяна на дозата, съществуват отделни препарати, съдържащи ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир дизопроксил.

Ефекти върху костите

При 144-седмично контролирано клинично изпитване за сравнение на тенофовир дизопроксил със ставудин в комбинация с ламивудин и ефавиренц при непровеждали антиретровирусно лечение пациенти, се наблюдава леко намаление на костната минерална плътност на бедрена кост и гръбначните прешлени и в двете лекувани групи. Понижението на костната минерална плътност на гръбначните прешлени и промените в костните биомаркери спрямо изходната стойност са значително по-изразени при групата лекувана с тенофовир дизопроксил на 144-та седмица. Понижението в костната минерална плътност на бедрената кост е значително по-изразено в тази група до 96-та седмица. В същото време, не е повишен рискът от фрактури и няма данни за клинично значими костни аномалии през целия 144-седмичен период.

В други проучвания (проспективни и кръстосани), най-изразените споменаваните намаления на КМП са наблюдавани при пациенти, лекувани с тенофовир дизопроксил, като част от схема,

съдържаща усилен протеазен инхибитор. Алтернативна схема на лечение, трябва да се обмисли при пациенти с остеопороза, които са изложени на висок риск от фрактури..

Костните аномалии (рядко водещи до фрактури) могат да бъдат свързани с проксимална тубулопатия на бъбреците (вж. точка 4.8). Ако има съмнение за костни аномалии, трябва да се проведат подходящи консултации.

Кожни реакции

Лек до умерен обрив е наблюдаван при прилагане на отделните компоненти на Atripla. Обривът, свързан с компонентата ефавиренц обикновено преминава при продължаване на лечението. Подходящи антихистаминови средства и/или кортикостероиди могат да подобрят поносимостта и да ускорят преминаването на обрива. Тежък обрив, свързан с образуване на мехури, влажна десквамация или разраняване се наблюдава при по-малко от 1 % от пациентите лекувани с ефавиренц (вж. точка 4.8). Честотата на еритема мултиформе или синдром на Stevens-Johnson е приблизително 0,1 %. Atripla трябва да бъде преустановен при пациенти развиващи тежък обрив с образуване на мехури, десквамация, засягане на лигавиците или треска. Опитът с ефавиренц при пациенти, които са прекратили лечение с други антиретровирусни средства от клас ННИОТ е ограничен. Atripla не се препоръчва за пациенти, които са имали животозастрашаваща кожна реакция (напр. синдром на Stevens-Johnson), докато са приемали ННИОТ.

Тегло и метаболитни параметри

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Такива промени до известна степен могат да бъдат свързани с контрола на заболяването и начина на живот. Относно липидите, в някои случаи има доказателства за ефект на лечението, докато относно увеличаването на теглото, няма твърди доказателства, които да свързват това с някакво конкретно лечение. За проследяване на липидите и глюкозата в кръвта се прави справка с установените насоки за лечение на HIV. Липидните нарушения трябва да се лекуват по клинично подходящ начин.

Митохондриална дисфункция след експозиция *in utero*

Нуклеоз(т)идните аналози могат да повлияят митохондриалната функция в различна степен, което е най-добре изразено при ставудин, диданозин и зидовудин. Има съобщения за митохондриална дисфункция при HIV отрицателни кърмачета, които *in utero* и/или след раждането са били изложени на нуклеозидни аналози; в повечето случаи те са се отнасяли за лечение със схеми, съдържащи зидовудин. Основните нежелани реакции, за които се съобщава, са хематологични нарушения (анемия, неутропения) и метаболитни нарушения (хиперлактатемия, хиперлипаземия). Тези събития често са били преходни. Има редки съобщения за неврологични нарушения с късна проява (хипертония, конвулсии, промени в поведението). Понастоящем не е известно дали подобни неврологични нарушения са преходни или постоянни. Тези находки трябва да се имат предвид при всяко дете, което *in utero* е било изложено на нуклеоз(т)идни аналози и при което са налице тежки клинични находки с неизвестна етиология, особено неврологични находки. Тези находки не променят актуалните за момента национални препоръки за прилагане на антиретровирусна терапия при бременни жени с цел предпазване от вертикално предаване на HIV.

Синдром на имунно реактивиране

При заразени с HIV пациенти с тежък имунен дефицит при започване на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ), може да се развие възпалителна реакция към асимптоматични или резидуални опортюнистични патогени и това да доведе до тежки клинични състояния или утежняване на симптоматиката. Обикновено такива реакции се

наблюдават през първите няколко седмици или месеци от започването на КАРТ. Примери в това отношение са цитомегаловирусният ретинит, генерализираните и/или огнищни микобактериални инфекции и пневмония причинена от *Pneumocystis jiroveci*. Всички симптоми на възпаление трябва да бъдат оценени и при нужда да се започне лечение.

В условията на имунно реактивиране се съобщава също за развитие на автоимунни нарушения (като болест на Graves); обаче, времето до настъпването им, което се съобщава, е по-променливо и тези събития може да се случат много месеци след започване на лечението.

Остеонекроза

Макар че се счита, че етиологията е многофакторна (включително използване на кортикостероиди, консумация на алкохол, тежка имуносупресия, по-висок индекс на телесна маса), случаи на остеонекроза се съобщават особено при пациенти с напреднало HIV заболяване и/или продължително излагане на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ). Пациентите трябва да бъдат съветвани да търсят медицинска помощ, ако получат болки в ставите, скованост на ставите или затруднения в движението.

Пациенти с носителство на HIV-1 мутации

Atripla трябва да се избягва при пациенти със HIV-1 с носителство на K65R, M184V/I или K103N мутации (вж. точки 4.4 и 5.1).

Хора в старческа възраст

Не са провеждани проучвания с Atripla при пациенти над 65-годишна възраст. Пациенти в старческа възраст са с по-голяма вероятност за наличие на понижена чернодробна или бъбречна функция, следователно лечението на пациенти в старческа възраст с Atripla трябва да се прилага с повишено внимание (вж. точка 4.2).

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа 23,6 mg натрий на доза, еквивалентно на 1,2% от препоръчвания от СЗО максимален дневен прием 2 g натрий за възрастен.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Тъй като Atripla съдържа ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир дизопроксил, всички взаимодействия, които са били идентифицирани при тези вещества поотделно, могат да се появят и при Atripla. Проучвания за взаимодействията с тези продукти са провеждани само при възрастни.

Като фиксирана комбинация, Atripla не трябва да се прилага едновременно с други лекарствени продукти, съдържащи компонентите емтрицитабин или тенофовир дизопроксил. Atripla не трябва да се прилага едновременно с продукти, съдържащи ефавиренц, освен ако е необходимо за коригиране на дозата, напр. с рифампицин (вж. точка 4.2). Поради сходството си с емтрицитабин, Atripla не трябва да се прилага едновременно с други цитидинови аналози, като ламивудин. Atripla не трябва да се прилага заедно с адефовир дипивоксил или с лекарствени продукти, съдържащи тенофовир алафенамид.

Ефавиренц е *in vivo* индуктор на CYP3A4, CYP2B6 и UGT1A1. Съединения, които са субстрати на тези ензими, може да имат понижени плазмени концентрации при едновременно приложение с ефавиренц. Ефавиренц може да бъде индуктор на CYP2C19 и CYP2C9; все пак *in vitro* е наблюдавано инхибиране, а нетният ефект от едновременното приложение със субстрати на тези ензими не е ясно (вж. точка 5.2).

Експозицията на ефавиренц може да бъде повишена, когато се прилага с лекарствени продукти (например ритонавир) или храна (например сок от грейпфрут), които инхибират активността на CYP3A4 или CYP2B6. Съединения или растителни препарати (например екстракти от гинко билоба и жълт кантарион), които индуцират тези ензими, може да предизвикат понижена плазмена концентрация на ефавиренц. Едновременното приложение с жълт кантарион е противопоказно (вж. точка 4.3) Едновременното приложение с екстракти от гинко билоба не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Проучванията *in vitro* и клиничните фармакокинетични проучвания за взаимодействия показват, че потенциалът за CYP-медиранни взаимодействия по отношение на емтрицитабин и тенофовир дизопроксил с други лекарствени продукти е нисък.

Взаимодействие с теста за канабиноиди

Ефавиренц не се свързва с канабиноидните рецептори. Фалшиво положителни резултати от канабиноиден тест на урината са съобщени при няколко скринингови анализа при незаразени и заразени с HIV пациенти, които получават ефавиренц. В такива случаи се препоръчват изследвания за потвърждаване на положителните резултати с по-конкретни методи като газова хроматография/масова спектрометрия.

Противопоказания за едновременно приложение

Atripla не трябва да се прилага едновременно с терфенадин, астемизол, цисаприд, мидазолам, триазолам, пимозид, бепридил или алкалоиди на моравото рогче (например, ерготамин, дихидроерготамин, ергоновин и метилергоновин), тъй като потискането на техния метаболизъм може да доведе до тежки, животозастрашаващи състояния (вж. точка 4.3).

Елбасвир/гразопревир: Едновременното приложение на Atripla с елбасвир/гразопревир е противопоказано, тъй като може да доведе до загуба на вирусологичния отговор към елбасвир/гразопревир (вж. точка 4.3 и Таблица 1).

Вориконазол: Едновременното приложение на стандартна доза ефавиренц и вориконазол е противопоказано. Тъй като Atripla е продукт с фиксирана комбинация, дозата ефавиренц не може да бъде променена; поради това вориконазол и Atripla не трябва да бъдат прилагани едновременно (вж. точка 4.3 и Таблица 1).

Жълт кантарион (Hypericum perforatum): Едновременното приложение на Atripla и жълт кантарион или билкови препарати съдържащи жълт кантарион, е противопоказано. Плазмените нива на ефавиренц може да бъдат намалени от едновременната употреба на жълт кантарион поради индукция на метаболизиращи лекарството ензими и/или транспортни протеини от жълтия кантарион. Ако пациентът вече приема жълт кантарион, спрете жълтия кантарион, проверете вирусните нива и ако е възможно нивата на ефавиренц. Нивата на ефавиренц може да се повишат при спиране на жълтия кантарион. Индуциращия ефект на жълтия кантарион може да продължи най-малко 2 седмици след спиране на лечението (вж. точка 4.3).

Лекарства, удължаващи QT-интервала: Atripla е противопоказан за съпътстваща употреба с лекарства, за които е известно, че удължават QTс-интервала и могат да доведат до torsade de pointes, като: антиаритмични лекарствени средства от класове IA и III, невroleптици и антидепресанти, определени антибиотици, включително някои средства от следните класове: макролиди, флуорохинолони, имидазолони и триазолови противогъбични средства, някои неседативни антихистамини (терфенадин, астемизол), цизаприд, флекаинид, определени антималярийни средства и метадон (вж. точка 4.3).

Непрепоръчително едновременно приложение

Атазанавир/ритонавир: Няма достатъчно данни, за да може да се дадат препоръки относно прилагането на атазанавир/ритонавир в комбинация с Atripla. Поради това едновременното приложение на атазанавир/ритонавир и Atripla не се препоръчва (вж. Таблица 1).

Диданозин: Едновременното приложение на Atripla и диданозин не се препоръчва (вж. точка 4.4 и Таблица 1).

Софосбувир/велпатасвир и софосбувир/велпатасвир/воксилапревир: Едновременното приложение на Atripla и софосбувир/велпатасвир или софосбувир/велпатасвир/воксилапревир не се препоръчва (вж. точка 4.4 и Таблица 1).

Лекарствени продукти, които се елиминират през бъбреците: Тъй като емтрицитабин и тенофовир се елиминират основно през бъбреците, едновременното приложение на Atripla с лекарствени продукти, които намаляват бъбречната функция или се конкурират за активна тубулна секреция (като сидофовир) може да повиши серумните концентрации на емтрицитабин, тенофовир и/или едновременно прилаганите лекарствени продукти.

Използването на Atripla трябва да се избягва при съпътстващо или неотдавнашно лечение с нефротоксични лекарствени продукти. Някои примери включват, но не се ограничават до аминокликозиди, амфотерицин В, фоскарнет, ганцикловир, пентамидин, ванкомицин, сидофовир или интерлевкин-2 (вж. точка 4.4).

Други взаимодействия

Взаимодействия между компонентите на Atripla или неговите отделни компонент(и) и други лекарствени продукти са изброени в Таблица 1 по-долу (повишението е отбелязано с “↑”, понижението с “↓”, липсата на промяна с “↔”, два пъти дневно с “b.i.d.”, един път дневно с “q.d.” и един път на всеки 8 часа с “q8h”). Ако има доверителен интервал 90 %, е посочен в скоби.

Таблица 1: Взаимодействия между Atripla или неговите отделни компоненти и други лекарствени продукти

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} , в проценти, с доверителен интервал 90 %, ако има (механизъм)	Препоръки относно едновременното приложение с Atripla (ефавиренц 600 mg, емтрицитабин 200 mg, тенофовир дизопроксил 245 mg)
АНТИ-ИНФЕКЦИОЗНИ		
НIV противовирусни		
Протеазни инхибитори		
Атазанавир/ритонавир/Тенофовир дизопроксил ² (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Атазанавир: AUC: ↓ 25 % (↓ 42 до ↓ 3) C _{max} : ↓ 28 % (↓ 50 до ↑ 5) C _{min} : ↓ 26 % (↓ 46 до ↑ 10) Едновременното приложение на атазанавир/ритонавир с тенофовир води до увеличаване експозицията на тенофовир. По-високите концентрации тенофовир могат да потенцират свързаните с тенофовир нежелани събития, включително нарушения на бъбреците.	Едновременното приложение на атазанавир/ритонавир и Atripla не се препоръчва.
Атазанавир/ритонавир/Ефавиренц (400 mg q.d./100 mg q.d./600 mg q.d., всички приложени с храна)	Атазанавир (следобед): AUC: ↔* (↓ 9% до ↑ 10%) C _{max} : ↑ 17%* (↑ 8 до ↑ 27) C _{min} : ↓ 42%* (↓ 31 до ↓ 51)	
Атазанавир/ритонавир/Ефавиренц (400 mg q.d./200 mg q.d./600 mg q.d., всички приложени с храна)	Атазанавир (следобед): AUC: ↔*/** (↓ 10% до ↑ 26%) C _{max} : ↔*/** (↓ 5% до ↑ 26%) C _{min} : ↑ 12%*/** (↓ 16 до ↑ 49) (CYP3A4 индукция). * В сравнение с атазанавир 300 mg/ритонавир 100 mg q.d. вечер без ефавиренц. Това понижение на C _{min} на атазанавир може да повлияе отрицателно ефикасността на атазанавир. ** Въз основа на исторически сравнения. Едновременното приложение на ефавиренц с атазанавир/ритонавир не се препоръчва.	
Атазанавир/ритонавир/Емтрицитабин	Взаимодействието не е проучвано.	

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} , в проценти, с доверителен интервал 90 %, ако има (механизъм)	Препоръки относно едновременното приложение с Atripla (ефавиренц 600 mg, емтрицитабин 200 mg, тенофовир дизопроксил 245 mg)
<p>Дарунавир/ритонавир/Ефавиренц (300 mg b.i.d./100 mg b.i.d./600 mg q.d.)</p> <p>* По-ниски от препоръчителните дози; подобни находки се очакват при препоръчителните дози.</p>	<p>Дарунавир: AUC: ↓ 13% C_{min}: ↓ 31% C_{max}: ↓ 15% (CYP3A4 индукция)</p> <p>Ефавиренц: AUC: ↑ 21% C_{min}: ↑ 17% C_{max}: ↑ 15% (CYP3A4 инхибиране)</p>	<p>Atripla, в комбинация с дарунавир/ритонавир 800/100 mg един път дневно, може да доведе до субоптимална за дарунавир C_{min}. Ако Atripla ще се използва в комбинация с дарунавир/ритонавир, трябва да се използва схема с дарунавир/ритонавир 600/100 mg два пъти дневно. . Дарунавир/ритонавир трябва да се използва с повишено внимание в комбинация с Atripla.</p>
<p>Дарунавир/ритонавир/Тенофовир дизопроксил (300 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d.)</p> <p>* По-ниски от препоръчаната доза</p>	<p>Дарунавир: AUC: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Тенофовир: AUC: ↑ 22% C_{min}: ↑ 37%</p>	<p>Дарунавир/ритонавир трябва да се използва с повишено внимание в комбинация с Atripla.</p>
<p>Дарунавир/ритонавир/Емтрицитабин</p>	<p>Взаимодействието не е проучвано. Въз основа на различните пътища на елиминиране, не се очаква взаимодействие.</p>	<p>Вижте реда за ритонавир по-долу. Може да се налага наблюдение на бъбречната функция, особено при пациенти с подлежащо системно или бъбречно заболяване, или при пациенти, приемащи нефротоксични средства.</p>
<p>Фозампренавир/ритонавир/Ефавиренц (700 mg b.i.d./100 mg b.i.d./600 mg q.d.)</p>	<p>Не са установени клинично значими фармакокинетични взаимодействия.</p>	<p>Atripla и фозампренавир/ритонавир може да се прилагат едновременно без адаптиране на дозата.</p>
<p>Фозампренавир/ритонавир/Емтрицитабин</p>	<p>Взаимодействието не е проучвано.</p>	<p>Вижте реда за ритонавир по-долу</p>
<p>Фозампренавир/ритонавир/Тенофовир дизопроксил</p>	<p>Взаимодействието не е проучвано.</p>	<p>Вижте реда за ритонавир по-долу</p>

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} , в проценти, с доверителен интервал 90 %, ако има (механизъм)	Препоръки относно едновременното приложение с Atripla (ефавиренц 600 mg, емтрицитабин 200 mg, тенофовир дизопроксил 245 mg)
Индинавир/Ефавиренц (800 mg q8h/200 mg q.d.)	<p>Ефавиренц: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ AUC: ↓ 31% (↓ 8 до ↓ 47) C_{min}: ↓ 40%</p> <p>Подобно намаляване на експозициите на индинавир се наблюдава, когато индинавир 1 000 mg q8h се прилага с ефавиренц 600 mg q.d. (CYP3A4 индукция)</p> <p>За едновременното приложение на ефавиренц с ниска доза ритонавир в комбинация с протеазен инхибитор, вижте точката за ритонавир по-долу.</p>	<p>Няма достатъчно данни за да се направят препоръки относно дозирането на индинавир, в комбинация с Atripla. Тъй като клиничната значимост на понижението на концентрацията на индинавир не е установена, степента на наблюдаваното фармакокинетично взаимодействие трябва да се има предвид при избирането на схема, съдържаща ефавиренц, компонент на Atripla и индинавир.</p>
Индинавир/Емтрицитабин (800 mg q8h/200 mg q.d.)	<p>Индинавир: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Емтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p>	
Индинавир/Тенофовир дизопроксил (800 mg q8h/245 mg q.d.)	<p>Индинавир: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Тенофовир: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p>	

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} , в проценти, с доверителен интервал 90 %, ако има (механизъм)	Препоръки относно едновременното приложение с Atripla (ефавиренц 600 mg, емтрицитабин 200 mg, тенофовир дизопроксил 245 mg)
Лопинавир/ритонавир/Тенофовир дизопроксил (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d.)	Лопинавир/Ритонавир: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Тенофовир: AUC: ↑ 32 % (↑ 25 до ↑ 38) C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51 % (↑ 37 до ↑ 66) По-високи концентрации тенофовир могат да потенцират свързаните с тенофовир нежелани събития, включително нарушения на бъбреците.	Няма достатъчно данни за да се направят препоръки относно дозирането на лопинавир/ритонавир в комбинация с Atripla. Едновременното приложение на лопинавир/ритонавир и Atripla не се препоръчва.
Лопинавир/ритонавир меки капсули или перорален разтвор/Ефавиренц Лопинавир/ритонавир таблетки/Ефавиренц (400/100 mg b.i.d./600 mg q.d.) (500/125 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Значително намаляване на експозицията на лопинавир, налагащо корекция на дозата на лопинавир/ритонавир. Когато се използва комбинация на ефавиренц и два НИОТ, 533/133 mg с лопинавир/ритонавир (меки капсули) два пъти дневно, се постигат подобни плазмени концентрации на лопинавир, както при лопинавир/ритонавир (меки капсули) 400/100 mg два пъти дневно без ефавиренц (исторически данни). Лопинавир концентрации: ↓ 30-40% Лопинавир концентрации: подобни на лопинавир ритонавир 400/100 mg два пъти дневно, без ефавиренц. Промяна на дозата на лопинавир/ритонавир е необходима, когато се дава с ефавиренц. За едновременното приложение на ефавиренц с ниска доза ритонавир в комбинация с протеазен инхибитор, вижте точката за ритонавир по-долу.	
Лопинавир/ритонавир/Емтрицитабин	Взаимодействието не е проучвано.	

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} , в проценти, с доверителен интервал 90 %, ако има (механизъм)	Препоръки относно едновременното приложение с Atripla (ефавиренц 600 mg, емтрицитабин 200 mg, тенофовир дизопроксил 245 mg)
Ритонавир/Ефавиренц (500 mg b.i.d./600 mg q.d.)	<p>Ритонавир: сутрин AUC: ↑ 18 % (↑ 6 до ↑ 33) вечер AUC: ↔ сутрин C_{max}: ↑ 24 % (↑ 12 до ↑ 38) вечер C_{max}: ↔ сутрин C_{min}: ↑ 42 % (↑ 9 до ↑ 86) вечер C_{min}: ↑ 24 % (↑ 3 до ↑ 50)</p> <p>Ефавиренц: AUC: ↑ 21 % (↑ 10 до ↑ 34) C_{max}: ↑ 14 % (↑ 4 до ↑ 26) C_{min}: ↑ 25 % (↑ 7 до ↑ 46) (инхибиране на CYP-медиран оксидативен метаболизъм)</p> <p>Когато ефавиренц се прилага с ритонавир 500 mg или 600 mg два пъти дневно, комбинацията не се понася добре (например появява се замаяване, гадене, парестезия и повишаване стойностите на чернодробните ензими). Няма достатъчно данни за поносимостта на ефавиренц с ниска доза ритонавир (100 mg, един или два пъти дневно).</p>	Едновременното приложение на ритонавир в дози от 600 mg и Atripla не се препоръчва. Когато се използва Atripla с ниски дози ритонавир, трябва да се има предвид възможността от повишаване честотата на свързаните с ефавиренц нежелани събития, дължащи се на възможните фармакодинамични взаимодействия.
Ритонавир/Емтрицитабин	Взаимодействието не е проучвано.	
Ритонавир/Тенофовир дизопроксил	Взаимодействието не е проучвано.	

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} , в проценти, с доверителен интервал 90 %, ако има (механизъм)	Препоръки относно едновременното приложение с Atripla (ефавиренц 600 mg, емтрицитабин 200 mg, тенофовир дизопроксил 245 mg)
Саквинавир/ритонавир/Ефавиренц	Взаимодействието не е проучвано За едновременното приложение на ефавиренц с ниска доза ритонавир в комбинация с протеазен инхибитор, вижте точката за ритонавир по-горе.	Наличните данни са недостатъчни за да се направят препоръки относно дозирането на саквинавир/ритонавир в комбинация с Atripla. Едновременното приложение на саквинавир/ритонавир с Atripla не се препоръчва. Използването на Atripla в комбинация със саквинавир като единствен протеазен инхибитор не се препоръчва.
Саквинавир/ритонавир/Тенофовир дизопроксил	Няма клинично значими фармакокинетични взаимодействия при едновременно приложение на тенофовир дизопроксил със саквинавир подсилен с ритонавир.	
Саквинавир/ритонавир/Емтрицитабин	Взаимодействието не е проучвано	
CCR5 антагонисти		
Маравирок/Ефавиренц (100 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Маравирок: AUC _{12h} : ↓ 45% (↓ 38 до ↓ 51) C _{max} : ↓ 51% (↓ 37 до ↓ 62) Концентрациите на ефавиренц не са измервани, не се очаква ефект.	Вижте Кратката характеристика на продукта за лекарствения продукт, съдържащ маравирок.
Маравирок/Тенофовир дизопроксил (300 mg b.i.d./245 mg q.d.)	Маравирок: AUC _{12h} : ↔ C _{max} : ↔ Концентрациите на тенофовир не са измервани, не се очаква ефект.	

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} , в проценти, с доверителен интервал 90 %, ако има (механизъм)	Препоръки относно едновременното приложение с Atripla (ефавиренц 600 mg, емтрицитабин 200 mg, тенофовир дизопроксил 245 mg)
Маравирок/Емтрицитабин	Взаимодействието не е проучвано.	
Инхибитор на трансфера на интегразната верига		
Ралтегравир/Ефавиренц (400 mg еднократна доза / -)	Ралтегравир: AUC: ↓ 36% C _{12h} : ↓ 21% C _{max} : ↓ 36% (UGT1A1 индукция)	Atripla и ралтегравир могат да се прилагат едновременно без адаптиране на дозата.
Ралтегравир/Тенофовир дизопроксил (400 mg b.i.d. / -)	Ралтегравир: AUC: ↑ 49% C _{12h} : ↑ 3% C _{max} : ↑ 64% (механизмът на взаимодействие е неизвестен) Тенофовир: AUC: ↓ 10% C _{12h} : ↓ 13% C _{кож.} : ↓ 23%	
Ралтегравир/Емтрицитабин	Взаимодействието не е проучвано.	
НИОТ и ННИОТ		
НИОТ/Ефавиренц	Не са провеждани специални проучвания за взаимодействието на ефавиренц с други НИОТ, освен ламивудин зидовудин и тенофовир дизопроксил. Клинично значими взаимодействия не са открити и не се очакват, тъй като НИОТ се метаболизират по различен път от ефавиренц и е малко вероятно да се конкурират за едни и същи метаболизиращи ензими и пътища на елиминиране.	Поради сходството между ламивудин и емтрицитабин, компонент на Atripla, Atripla не трябва да се прилага едновременно с ламивудин (вж. точка 4.4).
ННИОТ/Ефавиренц	Взаимодействието не е проучвано.	Тъй като е доказано, че употребата на два ННИОТ не е полезна във връзка с ефикасността и безопасността, едновременното приложение на Atripla с друг ННИОТ не се препоръчва.
Диданозин/Тенофовир дизопроксил	Едновременното приложение на тенофовир дизопроксил и диданозин води до 40 - 60 % повишаване на експозицията на диданозин, което може да увеличи риска от свързани с диданозин	Едновременното приложение на Atripla и диданозин не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} , в проценти, с доверителен интервал 90 %, ако има (механизъм)	Препоръки относно едновременното приложение с Atripla (ефавиренц 600 mg, емтрицитабин 200 mg, тенофовир дизопроксил 245 mg)
	нежелани лекарствени реакции. Има съобщения за редки случаи на панкреатит и лактатна ацидоза, понякога фатална. Едновременното приложение на тенофовир дизопроксил и диданозин в доза 400 mg дневно се свързва със значително понижение на броя на CD4 клетките, вероятно поради вътреклетъчно взаимодействие повишаващо фосфорилирания (т.е. активен) диданозин. По-ниска доза от 250 mg диданозин, прилаган едновременно с тенофовир дизопроксил е свързана със съобщения за висока честота на неуспешно вирусологично повлияване при няколко изследвани комбинации.	
Диданозин/Ефавиренц	Взаимодействието не е проучено.	
Диданозин/Емтрицитабин	Взаимодействието не е проучено.	
Хепатит С противовирусни		
Елбасвир/Гразопревир + Ефавиренц	<p>Елбасвир: AUC: ↓ 54% C_{max}: ↓ 45% (CYP3A4 или P-гр индукция – ефект върху елбасвир)</p> <p>Гразопревир: AUC: ↓ 83% C_{max}: ↓ 87% (CYP3A4 или P-гр индукция – ефект върху гразопревир)</p> <p>Ефавиренц: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p>	Едновременното приложение на Atripla с елбасвир/гразопревир е противопоказано, тъй като може да доведе до загуба на вирусологичен отговор към елбасвир/гразопревир. Тази загуба се дължи на значителните понижения на плазмените концентрации на елбасвир/гразопревир поради индукция на CYP3A4 или P-гр. Вижте кратките характеристики на продуктите елбасвир/гразопревир за повече информация.
Боцепревир/Ефавиренц (800 mg q8h/600 mg q.d.)	Боцепревир: AUC: ↔ 19 %* C _{max} : ↔ 8 %	Минималните плазмени концентрации на боцепревир се понижават при

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} , в проценти, с доверителен интервал 90 %, ако има (механизъм)	Препоръки относно едновременното приложение с Atripla (ефавиренц 600 mg, емтрицитабин 200 mg, тенофовир дизопроксил 245 mg)
	<p>C_{min}: ↓ 44 % Ефавиренц: AUC: ↔ 20 % C_{max}: ↔ 11 % (СУРЗА индукция - ефект върху боцепревир) *0-8 часа Без ефект (↔) се равнява на намаление на средната оценка на съотношението с ≤ 20 % или повишение на средната оценка на съотношението с ≤ 25 %</p>	<p>приложение с ефавиренц, компонент на Atripla. Клиничният резултат от това наблюдавано понижение на минималните концентрации на боцепревир не е било пряко оценявано.</p>
<p>Ледипасвир/Софосбувир (90 mg/400 mg q.d.) + Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Ледипасвир: AUC: ↓ 34% (↓ 41 до ↓ 25) C_{max}: ↓ 34% (↓ 41 до ↑ 25) C_{min}: ↓ 34% (↓ 43 до ↑ 24) Софосбувир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007¹: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ефавиренц: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Емтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Тенофовир: AUC: ↑ 98% (↑ 77 до ↑ 123) C_{max}: ↑ 79% (↑ 56 до ↑ 104) C_{min}: ↑ 163% (↑ 137 до ↑ 197)</p>	<p>Не се препоръчва адаптиране на дозата. Повишената експозиция на тенофовир може да потенцира нежелани реакции, които са свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания. Бъбречната функция трябва да се наблюдава стриктно (вижте точка 4.4).</p>
<p>Софосбувир /Велпатасвир (400 mg/100 mg q.d.) + Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Софосбувир: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38% (↑ 14 до ↑ 67) GS-331007¹: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Велпатасвир: AUC: ↓ 53% (↓ 61 до ↓ 43) C_{max}: ↓ 47% (↓ 57 до ↓ 36) C_{min}: ↓ 57% (↓ 64 до ↓ 48)</p>	<p>Едновременното приложение на Atripla със софосбувир /велпатасвир или софосбувир/велпатасвир/в оксилапревир се очаква да доведе до понижаване на плазмените концентрации на велпатасвир и воксилапревир. Едновременното</p>

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} , в проценти, с доверителен интервал 90 %, ако има (механизъм)	Препоръки относно едновременното приложение с Atripla (ефавиренц 600 mg, емтрицитабин 200 mg, тенофовир дизопроксил 245 mg)
	Ефавиренц: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Емтрицитабин: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Тенофовир: AUC: ↑ 81% (↑ 68 до ↑ 94) C _{max} : ↑ 77% (↑ 53 до ↑ 104) C _{min} : ↑ 121% (↑ 100 до ↑ 143)	приложение на Atripla със софосбувир /велпатасвир или софосбувир/велпатасвир/в оксилапревир не се препоръчва (вж. точка 4.4).
Софосбувир/велпатасвир/воксилапревир (400 mg/100 mg/100 mg q.d.) + Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Проучени са само реакциите със софосбувир/велпатасвир <i>Очаквани:</i> Воксилапревир: ↓	
Софосбувир (400 mg q.d.) + Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Софосбувир: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 19% (↓ 40 до ↑ 10) GS-331007 ¹ : AUC: ↔ C _{max} : ↓ 23% (↓ 30 до ↑ 16) Ефавиренц: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Емтрицитабин: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Тенофовир: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25% (↑ 8 до ↑ 45) C _{min} : ↔	Atripla и Софосбувир могат да бъдат съвместно прилагани без коригиране на дозата.
Симепревир/Ефавиренц (150 mg q.d./600 mg q.d.)	Симепревир: AUC: ↓ 71 % (↓ 67 до ↓ 74) C _{max} : ↓ 51 % (↓ 46 до ↓ 56) C _{min} : ↓ 91 % (↓ 88 до ↓ 92) Ефавиренц: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Без ефект (↔) се равнява на понижение на средното изчислено отношение ≤ 20 % или повишение на средното изчислено отношение	Едновременното приложение на симепревир с ефавиренц, компонент на Atripla, води до значително понижаване на плазмените концентрации на симепревир поради СУРЗА индукция от ефавиренц, което може да доведе до загуба на

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} , в проценти, с доверителен интервал 90 %, ако има (механизъм)	Препоръки относно едновременното приложение с Atripla (ефавиренц 600 mg, емтрицитабин 200 mg, тенофовир дизопроксил 245 mg)
	≤ 25 %. (CYP3A4 индукция)	терапевтичен ефект на симепревивр. Не се препоръчва едновременното приложение на симепревивр и Atripla.
Симепревивр/Емтрицитабин	Взаимодействието не е проучено. Не се очакват клинично значими взаимодействия, тъй като симепревивр и емтрицитабин се елиминират по различни пътища.	
Симепревивр/Тенофовир дизопроксил (150 mg q.d./245 mg q.d.)	Симепревивр: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Тенофовир: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Без ефект (↔) се равнява на понижение на средното изчислено отношение ≤ 20 % или повишение на средното изчислено отношение ≤ 25 %.	
Антибиотици		
Кларитромицин/Ефавиренц (500 mg b.i.d./400 mg q.d.)	Кларитромицин: AUC: ↓ 39 % (↓ 30 до ↓ 46) C _{max} : ↓ 26 % (↓ 15 до ↓ 35) Кларитромицин 14-хидроксиметаболит: AUC: ↑ 34 % (↑ 18 до ↑ 53) C _{max} : ↑ 49 % (↑ 32 до ↑ 69) Ефавиренц: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11 % (↑ 3 до ↑ 19) (CYP3A4 индукция) 46 % от незаразените доброволци развиват обрив при лечение с ефавиренц и кларитромицин.	Клиничното значение на тези промени в плазмените нива на кларитромицин не е известно. Може да се обмислят алтернативи на кларитромицин (напр. азитромицин). Други макролидни антибиотици, като еритромицин не са проучвани в комбинация с Atripla.
Кларитромицин/Емтрицитабин	Взаимодействието не е проучено.	
Кларитромицин/Тенофовир дизопроксил	Взаимодействието не е проучено.	

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} , в проценти, с доверителен интервал 90 %, ако има (механизъм)	Препоръки относно едновременното приложение с Atripla (ефавиренц 600 mg, емтрицитабин 200 mg, тенофовир дизопроксил 245 mg)
Антимикобактериални		
Рифабутин/Ефавиренц (300 mg q.d./600 mg q.d.)	Рифабутин: AUC: ↓ 38 % (↓ 28 до ↓ 47) C _{max} : ↓ 32 % (↓ 15 до ↓ 46) C _{min} : ↓ 45 % (↓ 31 до ↓ 56) Ефавиренц: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 12 % (↓ 24 до ↑ 1) (CYP3A4 индукция)	Дневната доза рифабутин трябва да бъде повишена с 50 % при прилагане заедно с Atripla. Имайте предвид необходимостта от удвояване на дозата при схеми, където рифабутин се прилага 2 или 3 пъти седмично в комбинация с Atripla. Клиничният ефект на тази корекция на дозата не е бил адекватно оценен. Индивидуалната поносимост и вирусологичния отговор следва да се имат пред вид, когато се прави корекция на дозата (вж. точка 5.2).
Рифабутин/Емтрицитабин	Взаимодействието не е проучвано.	
Рифабутин/Тенофовир дизопроксил	Взаимодействието не е проучвано.	
Рифампицин/Ефавиренц (600 mg q.d./600 mg q.d.)	Ефавиренц: AUC: ↓ 26 % (↓ 15 до ↓ 36) C _{max} : ↓ 20 % (↓ 11 до ↓ 28) C _{min} : ↓ 32 % (↓ 15 до ↓ 46) (CYP3A4 и CYP2B6 индукция)	Когато Atripla се взема с рифампицин при пациенти с тегло 50 kg и повече, допълнително 200 mg/ дневно (800 mg общо) ефавиренц може да осигури експозиция, подобна на една дневна доза от 600 mg ефавиренц, когато се приема без
Рифампицин/Тенофовир дизопроксил (600 mg q.d./245 mg q.d.)	Рифампицин: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Тенофовир: AUC: ↔ C _{max} : ↔	

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} , в проценти, с доверителен интервал 90 %, ако има (механизъм)	Препоръки относно едновременното приложение с Atripla (ефавиренц 600 mg, емтрицитабин 200 mg, тенофовир дизопроксил 245 mg)
Рифампицин/Емтрицитабин	Взаимодействието не е проучвано.	рифампицин. Клиничният ефект на това адаптиране на дозата не е достатъчно оценен. Индивидуалната поносимост и вирусологичен отговор трябва да се вземат предвид при корекция на дозата (вж. точка 5.2). Не се препоръчва корекция на дозата на рифампицин при едновременно приложение с Atripla.
Противогъбични		
Итраконазол/Ефавиренц (200 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Итраконазол: AUC: ↓ 39 % (↓ 21 до ↓ 53) C _{max} : ↓ 37 % (↓ 20 до ↓ 51) C _{min} : ↓ 44 % (↓ 27 до ↓ 58) (намаление на концентрацията на итраконазол: СУРЗА4 индукция) Хидроксиитраконазол: AUC: ↓ 37 % (↓ 14 до ↓ 55) C _{max} : ↓ 35 % (↓ 12 до ↓ 52) C _{min} : ↓ 43 % (↓ 18 до ↓ 60) Ефавиренц: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Тъй като не може да се направи препоръка за дозата итраконазол, когато се използва с Atripla, трябва да се прецени възможността за прилагане на алтернативен противогъбичен продукт.
Итраконазол/ Емтрицитабин	Взаимодействието не е проучвано.	
Итраконазол/Тенофовир дизопроксил	Взаимодействието не е проучвано.	
Позаконазол/Ефавиренц (-/400 Мг q.d.)	Позаконазол: AUC: ↓ 50% C _{max} : ↓ 45% (UDP-G индукция)	Едновременната употреба на позаконазол и Atripla трябва да се избягва, освен ако ползата за пациента превишава риска.
Позаконазол/ Емтрицитабин	Взаимодействието не е проучвано.	
Позаконазол/Тенофовир дизопроксил	Взаимодействието не е проучвано	

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} , в проценти, с доверителен интервал 90 %, ако има (механизъм)	Препоръки относно едновременното приложение с Atripla (ефавиренц 600 mg, емтрицитабин 200 mg, тенофовир дизопроксил 245 mg)
Вориконазол/ Ефавиренц (200 mg b.i.d./400 mg q.d.)	Вориконазол: AUC: ↓ 77 % C _{max} : ↓ 61 % Ефавиренц: AUC: ↑ 44 % C _{max} : ↑ 38 % (компетитивно инхибиране на оксидативния метаболизъм) Едновременното приложение на ефавиренц и вориконазол е противопоказано (вж. точка 4.3).	Тъй като Atripla е комбиниран продукт с фиксирана доза, дозата на ефавиренц не може да бъде променяна; поради което вориконазол и Atripla не могат да бъдат прилагани едновременно.
Вориконазол/ Емтрицитабин	Взаимодействието не е проучвано.	
Вориконазол/ Тенофовир дизопроксил	Взаимодействието не е проучвано.	
Антималарийни средства		
Артемтер/Лумефантрин/Ефавиренц (20/120 mg таблетки, 6 дози по 4 таблетки всяка за 3 дни/600 mg q.d.)	Артемтер: AUC: ↓ 51% C _{max} : ↓ 21% Дихидроартемизинин (активен метаболит): AUC: ↓ 46% C _{max} : ↓ 38% Лумефантрин: AUC: ↓ 21% C _{max} : ↔ Ефавиренц: AUC: ↓ 17% C _{max} : ↔ (CYP3A4 индукция)	Тъй като намалени концентрации на артемтер, дихидроартемизинин или лумефантрин могат да доведат до намаляване на противомаларийната ефикасност, препоръчително е да се внимава, когато Atripla и артемтер/лумефантрин таблетки се прилагат едновременно.
Артемтер/Лумефантрин/Емтрицитабин	Взаимодействието не е проучено.	
Артемтер/Лумефантрин/Тенофовир дизопроксил	Взаимодействието не е проучено.	
Атоваквон и прогуанил хидрохлорид/Ефавиренц (250/100 mg единична доза/600 mg q.d.)	Атоваквон: AUC: ↓ 75% (↓ 62 to ↓ 84) C _{max} : ↓ 44% (↓ 20 to ↓ 61) Прогуанил: AUC: ↓ 43% (↓ 7 to ↓ 65) C _{max} : ↔	Едновременното приложение на атоваквон/прогуанил с Atripla трябва да се избягва.
Атоваквон и прогуанил хидрохлорид/Емтрицитабин	Взаимодействието не е проучвано.	
Атоваквон и прогуанил хидрохлорид/Тенофовир дизопроксил	Взаимодействието не е проучвано	

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} , в проценти, с доверителен интервал 90 %, ако има (механизъм)	Препоръки относно едновременното приложение с Atripla (ефавиренц 600 mg, емтрицитабин 200 mg, тенофовир дизопроксил 245 mg)
АНТИКОНВУЛСАНТИ		
Карбамазепин/ Ефавиренц (400 mg q.d./600 mg q.d.)	Карбамазепин: AUC: ↓ 27 % (↓ 20 до ↓ 33) C _{max} : ↓ 20 % (↓ 15 до ↓ 24) C _{min} : ↓ 35 % (↓ 24 до ↓ 44) Ефавиренц: AUC: ↓ 36 % (↓ 32 до ↓ 40) C _{max} : ↓ 21 % (↓ 15 до ↓ 26) C _{min} : ↓ 47 % (↓ 41 до ↓ 53) (понижение концентрацията на карбамазепин: CYP3A4 индукция; понижение концентрацията на ефавиренц: CYP3A4 и CYP2B6 индукция) Едновременното приложение на по-високи дози ефавиренц и карбамазепин не е проучвано.	Не може да се дадат препоръки относно дозирането на Atripla прилаган в комбинация с карбамазепин. Трябва да се обмисли прилагането на алтернативен антиконвулсант. Плазмените нива на карбамазепин трябва да бъдат периодично мониторираны.
Карбамазепин/ Емтрицитабин	Взаимодействието не е проучвано.	
Карбамазепин/Тенофовир дизопроксил	Взаимодействието не е проучвано.	
Фенитоин, Фенобарбитал и други антиконвулсанти, които са субстрати на CYP изозими	Не е проучвано взаимодействието с ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир дизопроксил. Има потенциал за редуциране или повишаване плазмените концентрации на фенитоин, фенобарбитал или други антиконвулсанти, които са субстрати на CYP изозими с ефавиренц.	Когато Atripla се прилага едновременно с антиконвулсанти, субстрати на CYP изозими, трябва да се провежда периодично мониториране на нивата на антиконвулсантите.
Валпроева киселина/Ефавиренц (250 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Не е установен клинично значим ефект върху фармакокинетиката на ефавиренц. Ограничените данни предполагат липсата на клинично значим ефект върху фармакокинетиката на валпроева киселина.	Atripla и валпроева киселина могат да се прилагат едновременно без адаптиране на дозата. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани с цел контрол на пристъпите.
Валпроева киселина/Емтрицитабин	Взаимодействието не е проучвано.	
Валпроева киселина/Тенофовир дизопроксил	Взаимодействието не е проучвано.	

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} , в проценти, с доверителен интервал 90 %, ако има (механизъм)	Препоръки относно едновременното приложение с Atripla (ефавиренц 600 mg, емтрицитабин 200 mg, тенофовир дизопроксил 245 mg)
Вигабатрин/ Ефавиренц Габапентин/ Ефавиренц	Взаимодействието не е проучвано. Не се очакват клинично значими взаимодействия, тъй като вагабатрин и габапентин се елиминират изключително в непроменен вид в урината и няма вероятност да се конкурират с ефавиренц за едни и същи метаболитни ензими и пътища на елиминиране.	Atripla и вигабатрин или габапентин могат да се прилагат едновременно без адаптиране на дозата.
Вигабатрин/ Емтрицитабин Габапентин/ Емтрицитабин	Взаимодействието не е проучвано.	
Вигабатрин/Тенофовир дизопроксил Габапентин/Тенофовир дизопроксил	Взаимодействието не е проучвано.	
АНТИКОАГУЛАНТИ		
Варфарин/Ефавиренц Аценокумарол/Ефавиренц	Взаимодействието не е проучвано. Плазмените концентрации и ефекта на варфарин или аценокумарол потенциално се увеличават или намаляват от ефавиренц.	Може да е необходимо адаптиране на дозата на варфарин или аценокумарол, когато се прилага едновременно с Atripla.
АНТИДЕПРЕСАНТИ		
Селективни инхибитори на обратния захват на серотонина (SSRIs)		
Сертралин/ Ефавиренц (50 mg q.d./600 mg q.d.)	Сертралин: AUC: ↓ 39 % (↓ 27 до ↓ 50) C _{max} : ↓ 29 % (↓ 15 до ↓ 40) C _{min} : ↓ 46 % (↓ 31 до ↓ 58) Ефавиренц: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11 % (↑ 6 до ↑ 16) C _{min} : ↔ (CYP3A4 индукция)	Когато се приема едновременно с Atripla, повишаването на дозата на сертралин трябва да става според клиничния отговор.
Сертралин/ Емтрицитабин	Взаимодействието не е проучено.	
Сертралин/ Тенофовир дизопроксил	Взаимодействието не е проучено.	
Пароксетин/ Ефавиренц (20 mg q.d./600 mg q.d.)	Пароксетин: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Ефавиренц: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Atripla и пароксетин могат да се приемат едновременно без промяна на дозата.
Пароксетин/ Емтрицитабин	Взаимодействието не е проучвано.	

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} , в проценти, с доверителен интервал 90 %, ако има (механизъм)	Препоръки относно едновременното приложение с Atripla (ефавиренц 600 mg, емтрицитабин 200 mg, тенофовир дизопроксил 245 mg)
Пароксетин/ Тенофовир дизопроксил	Взаимодействието не е проучвано.	
Флуоксетин/ Ефавиренц	Взаимодействието не е проучвано. Тъй като флуоксетин има подобен метаболитен профил като пароксетин, т.е. силен CYP2D6 инхибиращ ефект, очаква се и при флуоксетин също да няма взаимодействие.	Atripla и флуоксетин могат да се приемат едновременно без промяна на дозата.
Флуоксетин / Емтрицитабин	Взаимодействието не е проучвано.	
Флуоксетин / Тенофовир дизопроксил	Взаимодействието не е проучвано.	
Норепинефрин и инхибитор на допаминовия реџптейк		
Бупропион/Ефавиренц [150 mg единична доза (продължително освобождаване)/600 mg q.d.]	Бупропион: AUC: ↓ 55% (↓ 48 to ↓ 62) C _{max} : ↓ 34% (↓ 21 to ↓ 47) Хидроксибупропион: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 50% (↑ 20 to ↑ 80) (CYP2B6 индукция)	Повишаването на дозата бупропион трябва да се води от клиничния отговор, но максималната препоръчителна доза бупропион не трябва да се надвишава. Не се налага коригиране на дозата за ефавиренц.
Бупропион/Емтрицитабин	Взаимодействието не е проучвано.	
Бупропион/Тенофовир дизопроксил	Взаимодействието не е проучвано.	

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} , в проценти, с доверителен интервал 90 %, ако има (механизъм)	Препоръки относно едновременното приложение с Atripla (ефавиренц 600 mg, емтрицитабин 200 mg, тенофовир дизопроксил 245 mg)
СЪРДЕЧНО-СЪДОВИ ЛЕКАРСТВА		
Блокери на калциевите канали		
Дилтиазем/ Ефавиренц (240 mg q.d./600 mg q.d.)	<p>Дилтиазем: AUC: ↓ 69 % (↓ 55 до ↓ 79) C_{max}: ↓ 60 % (↓ 50 до ↓ 68) C_{min}: ↓ 63 % (↓ 44 до ↓ 75) Дезацетил дилтиазем: AUC: ↓ 75 % (↓ 59 до ↓ 84) C_{max}: ↓ 64 % (↓ 57 до ↓ 69) C_{min}: ↓ 62 % (↓ 44 до ↓ 75) N-монодезметил дилтиазем: AUC: ↓ 37 % (↓ 17 до ↓ 52) C_{max}: ↓ 28 % (↓ 7 до ↓ 44) C_{min}: ↓ 37 % (↓ 17 до ↓ 52) Ефавиренц: AUC: ↑ 11 % (↑ 5 до ↑ 18) C_{max}: ↑ 16 % (↑ 6 до ↑ 26) C_{min}: ↑ 13 % (↑ 1 до ↑ 26) (СУРЗА4 индукция) Повишението на фармакокинетичните параметри на ефавиренц не се счита за клинично значимо.</p>	Коригирането на дозата дилтиазем трябва да става според клиничния отговор (справка в Кратката характеристика на продукта на дилтиазем).
Дилтиазем / Емтрицитабин	Взаимодействието не е проучено.	
Дилтиазем / Тенофовир дизопроксил	Взаимодействието не е проучено.	
Верапамил, Фелодипин, Нифедипин и Никардидипин	Взаимодействието с ефавиренц, емтрицитабин или тенофовир дизопроксил не е проучвано. Когато ефавиренц се прилага едновременно с блокери на калциевите канали, който е субстрат на СУРЗА4 ензима, има потенциална възможност за намаление на плазмената концентрация на блокера на калциевите канали.	Коригирането на дозата на блокери на калциевите канали, при едновременно прилагане с Atripla, трябва да става според клиничния отговор (справка в Кратка характеристика на продукта на блокери на калциевите канали).

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} , в проценти, с доверителен интервал 90 %, ако има (механизъм)	Препоръки относно едновременното приложение с Atripla (ефавиренц 600 mg, емтрицитабин 200 mg, тенофовир дизопроксил 245 mg)
ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ НАМАЛЯВАЩИ ЛИПИДИТЕ		
НМГ Со-А редуктазни инхибитори		
Аторвастатин/Ефавиренц (10 mg q.d./600 mg q.d.)	Аторвастатин: AUC: ↓ 43 % (↓ 34 до ↓ 50) C _{max} : ↓ 12 % (↓ 1 до ↓ 26) 2-хидрокси аторвастатин: AUC: ↓ 35 % (↓ 13 до ↓ 40) C _{max} : ↓ 13 % (↓ 0 до ↓ 23) 4-хидрокси аторвастатин: AUC: ↓ 4 % (↓ 0 до ↓ 31) C _{max} : ↓ 47 % (↓ 9 до ↓ 51) Общи активни НМГ Со-А редуктазни инхибитори: AUC: ↓ 34 % (↓ 21 до ↓ 41) C _{max} : ↓ 20 % (↓ 2 до ↓ 26)	Периодично трябва да се проследяват нивата на холестерола. Може да е необходимо адаптиране на дозировката на аторвастатин, когато се прилага едновременно с Atripla (вж. Кратката характеристика на продукта за аторвастатин).
Аторвастатин/Емтрицитабин	Взаимодействието не е проучвано.	
Аторвастатин/Тенофовир дизопроксил	Взаимодействието не е проучвано.	
Правастатин/Ефавиренц (40 mg q.d./600 mg q.d.)	Правастатин: AUC: ↓ 40 % (↓ 26 до ↓ 57) C _{max} : ↓ 18 % (↓ 59 до ↑ 12)	Периодично трябва да се проследяват нивата на холестерола. Може да е необходимо адаптиране на дозировката на правастатин, когато се прилага едновременно с Atripla (вж. Кратката характеристика на продукта за правастатин).
Правастатин/Емтрицитабин	Взаимодействието не е проучвано.	
Правастатин/Тенофовир дизопроксил	Взаимодействието не е проучвано.	

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} , в проценти, с доверителен интервал 90 %, ако има (механизъм)	Препоръки относно едновременното приложение с Atripla (ефавиренц 600 mg, емтрицитабин 200 mg, тенофовир дизопроксил 245 mg)
Симвастатин/Ефавиренц (40 mg q.d./600 mg q.d.)	Симвастатин: AUC: ↓ 69 % (↓ 62 до ↓ 73) C _{max} : ↓ 76 % (↓ 63 до ↓ 79) Симвастатинова киселина: AUC: ↓ 58 % (↓ 39 до ↓ 68) C _{max} : ↓ 51 % (↓ 32 до ↓ 58) Общи активни НМГ Со-А редуктазни инхибитори: AUC: ↓ 60 % (↓ 52 до ↓ 68) C _{max} : ↓ 62 % (↓ 55 до ↓ 78) Общи НМГ Со-А редуктазни инхибитори: (СУРЗА4 индукция) Едновременното приложение на ефавиренц с аторвастатин, правастатин и симвастатин не повлияват стойностите на AUC или C _{max} на ефавиренц.	Периодично трябва да се проследяват нивата на холестерола. Може да е необходимо адаптиране на дозировката на симвастатин, когато се прилага едновременно с Atripla (вж. Кратката характеристика на продукта за симвастатин).
Симвастатин/Емтрицитабин	Взаимодействието не е проучвано.	
Симвастатин/Тенофовир дизопроксил	Взаимодействието не е проучвано.	
Розувастатин/Ефавиренц	Взаимодействието не е проучвано. Розувастатин до голяма степен се отделя непроменен чрез фекалиите, поради това взаимодействие с ефавиренц не се очаква.	Atripla и розувастатин могат да се прилагат едновременно без адаптиране на дозата.
Розувастатин/Емтрицитабин	Взаимодействието не е проучвано.	
Розувастатин/Тенофовир дизопроксил	Взаимодействието не е проучвано.	

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} , в проценти, с доверителен интервал 90 %, ако има (механизъм)	Препоръки относно едновременното приложение с Atripla (ефавиренц 600 mg, емтрицитабин 200 mg, тенофовир дизопроксил 245 mg)
ХОРМОНАЛНИ КОНТРАЦЕПТИВИ		
Перорално: Етинилестрадиол+Норгестимат/ Ефавиренц 0,035 mg+0,25 mg q.d./600 mg q.d.)	Етинилестрадиол: AUC C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 8% (↑ 14 до ↓ 25) Норелгестромин (активен метаболит): AUC: ↓ 64% (↓ 62 до ↓ 67) C _{max} : ↓ 46% (↓ 39 до ↓ 52) C _{min} : ↓ 82% (↓ 79 до ↓ 85) Левоноргестрел (активен метаболит): AUC: ↓ 83% (↓ 79 до ↓ 87) C _{max} : ↓ 80% (↓ 77 до ↓ 83) C _{min} : ↓ 86% (↓ 80 до ↓ 90) (индукция на метаболизма) Ефавиренц: няма клинично значимо взаимодействие. Клиничната значимост на тези ефекти не е известна.	В допълнение към хормоналните контрацептиви трябва да се използва и надежден метод за бариерна контрацепция (вж. точка 4.6).
Етинилестрадиол / Тенофовир дизопроксил (-/245 mg q.d.)	Етинилестрадиол: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Тенофовир: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Норгестимат/ Етинилестрадиол / Емтрицитабин	Взаимодействието не е проучвано.	
Инжекция: Депомедроксипрогестерон ацетат (ДМПА) / Ефавиренц (150 mg i.m. еднократна доза ДМПА)	В 3-месечно проучване на лекарствените взаимодействия, не са открити значими разлики във фармакокинетичните параметри на МПА между пациентите, получаващи ефавиренц-съдържаща антиретровирусна терапия и пациентите, които не получават антиретровирусна терапия. Подобни резултати са открити от други изследователи, въпреки че плазмените нива на МПА са по-променливи във второто проучване. И при двете проучвания, плазмените нива на прогестерон за пациентите, получаващи ефавиренц и ДМПА остават ниски в съответствие с потискане на овулацията.	Поради ограничената информация, в допълнение към хормоналните контрацептиви трябва да се използва и надежден метод за бариерна контрацепция (вж. точка 4.6).
ДМПА/Тенофовир дизопроксил	Взаимодействието не е проучвано.	
ДМПА/Емтрицитабин	Взаимодействието не е проучвано.	

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} , в проценти, с доверителен интервал 90 %, ако има (механизъм)	Препоръки относно едновременното приложение с Atripla (ефавиренц 600 mg, емтрицитабин 200 mg, тенофовир дизопроксил 245 mg)
Имплантат: Етоногестрел/Ефавиренц	Взаимодействието не е проучвано. Може да се очаква намалена експозиция на етоногестрел (CYP3A4 индукция). Има отделни постмаркетингови съобщения за неуспех на контрацепцията с етоногестрел при пациенти, изложени на ефавиренц.	В допълнение към хормоналните контрацептиви трябва да се използва надежден метод за бариерна контрацепция (вж. точка 4.6).
Етоногестрел / Тенофовир дизопроксил	Взаимодействието не е проучвано.	
Етоногестрел / Емтрицитабин	Взаимодействието не е проучвано.	
ИМУНОСУПРЕСОРИ		
Имуносупресори, метаболизирани от CYP3A4 (напр. циклоспорин, такролимус, сиролимус)/Ефавиренц	Взаимодействията не са проучвани. Може да се очаква ↓ експозиция на имуносупресора (индукция на CYP3A4). Не се очаква тези имуносупресори да повлияят на експозицията на ефавиренц.	Може да е необходимо адаптиране на дозата на имуносупресора. При спиране или при започване на лечение с Atripla се препоръчва внимателно проследяване на концентрациите на имуносупресора за минимум 2 седмици (до постигане на постоянни концентрации).
Такролимус/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил (0,1 mg/kg дневно/200 mg/245 mg дневно)	<p>Такролимус: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{24h}: ↔</p> <p>Емтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{24h}: ↔</p> <p>Тенофовир дизопроксил: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{24h}: ↔</p>	
ОПИОИДИ		
Метадон/ Ефавиренц (35-100 mg q.d./600 mg q.d.)	<p>Метадон: AUC: ↓ 52 % (↓ 33 до ↓ 66) C_{max}: ↓ 45 % (↓ 25 до ↓ 59) (CYP3A4 индукция)</p> <p>При проучване на заразени с HIV наркомани, които прилагат наркотици интравенозно, едновременното прилагане на ефавиренц и метадон води до понижаване плазмените нива на</p>	Едновременното прилагане с Atripla трябва да се избягва поради риска от удължаване на QTc-интервала (вж. точка 4.3).

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} , в проценти, с доверителен интервал 90 %, ако има (механизъм)	Препоръки относно едновременното приложение с Atripla (ефавиренц 600 mg, емтрицитабин 200 mg, тенофовир дизопроксил 245 mg)
	метадон и симптоми на опиатно отнемане. Дозата на метадон е повишена със средно 22 % за облекчаване на симптомите на отнемане.	
Метадон / Тенофовир дизопроксил (40-110 mg q.d./245 mg q.d.)	Метадон: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Тенофовир: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	
Метадон / Емтрицитабин	Взаимодействието не е проучвано.	
Бупренорфин/налуксон/Ефавиренц	Бупренорфин: AUC: ↓ 50% Норбупренорфин: AUC: ↓ 71% Ефавиренц: Не са установени клинично значими фармакокинетични взаимодействия.	Въпреки намаление на експозицията на бупренорфин, няма пациенти, които да показват симптоми на отнемане. Може да не е необходимо адаптиране на дозата на бупренорфин при едновременно прилагане с Atripla.
Бупренорфин/налуксон/Емтрицитабин	Взаимодействието не е проучвано.	
Бупренорфин/налуксон/Тенофовир дизопроксил	Взаимодействието не е проучвано.	

¹ Преобладаващият циркулиращ метаболит на софосбувир.

Проведени проучвания с други лекарствени продукти

Не се наблюдават клинично значими фармакокинетични взаимодействия при прилагането на ефавиренц с азитромицин, цетиризин, фосампренавир/ритонавир, лоразепам, велфинавир, зидовудин, алуминиев/магнезиев хидроксид антиациди, фамотидин или флуконазол. Потенциалът за взаимодействие между ефавиренц и други азолови противогъбични продукти, като кетоконазол, не е проучен.

Няма клинично значими фармакокинетични взаимодействия при прилагането на емтрицитабин едновременно със ставудин, зидовудин или фамцикловир. Няма клинично значими фармакокинетични взаимодействия при прилагането на тенофовир дизопроксил едновременно с емтрицитабин, нелфинавир или рибавирин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал (вж. по-долу и точка 5.3).

При жени лекувани с Atripla трябва да се избягва забременяване. Жените с детероден потенциал трябва да бъдат изследвани за бременност преди да започнат да приемат Atripla.

Контрацепция при мъже и жени

По време на лечение с Atripla винаги трябва да се използват бариерни контрацептивни методи, в комбинация с други методи на контрацепция (например, орални или други хормонални контрацептиви, вж. точка 4.5). Поради дългия полуживот на ефавиренц, се препоръчва прилагането на адекватни контрацептивни мерки 12 седмици след прекратяване приема на Atripla.

Бременност

Ефавиренц: Има седем ретроспективни съобщения съответно за наблюдавани дефекти на невралната тръба, включително менингомиелоцеле, всичките при майки, изложени на ефавиренц-съдържащи схеми (с изключение на таблетки, съдържащи ефавиренц в комбинация с фиксирани дози) през първия триместър. При прием на таблетка съдържаща ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир дизопроксил в комбинация с фиксирани дози, допълнително са съобщени два случая (1 проспективен и 1 ретроспективен), включващи събития свързани с дефекти на невралната тръба. Причинно-следствена връзка на тези събития, с употребата на ефавиренц, не е установена и причината е неизвестна. Тъй като дефектите на невралната тръба се появяват през първите 4 седмици от развитието на плода (период, в който невралните тръби са напълно затворени), този потенциален риск би могъл да засегне жени, изложени на ефавиренц през първия триместър на бременността.

Считано от юли 2013, в Регистъра за бременност на фона на антиретровирусна терапия (АРТ) са получени проспективни съобщения за 904 бременности, с експозиция на ефавиренц-съдържащи схеми в първия триместър, завършили с 766 живи раждания. Съобщено е за дефект на невралната тръба при едно дете, а честотата и типът на другите вродени дефекти са били подобни на тези, наблюдавани при деца, изложени на не-ефавиренц съдържащи схеми, както и тези при HIV-отрицателни контроли. Честотата на дефектите на невралната тръба в общата популация варира от 0,5-1 случай на 1 000 живи раждания.

При маймуни, третирани с ефавиренц, се наблюдават малформации във фетусите (вж. точка 5.3).

Емтрицитабин и тенофовир дизопроксил: голям обем данни за бременни жени (за изхода от повече от 1 000 случая на бременност) не показват малформативна или фетална/неонатална токсичност, свързани с емтрицитабин и тенофовир дизопроксил. Проучванията при животни с емтрицитабин и тенофовир дизопроксил не показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Atripla не трябва да се използва по време на бременност, освен ако клиничното състояние на жената не изисква лечение с ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил.

Кърмене

Доказано е, че ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир се екскретират в кърмата при хора. Няма достатъчно информация за ефектите на ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир при новородени/кърмачета. Не може да бъде изключен риск за кърмачетата. Atripla не трябва да се използва по време на кърмене.

Като общо правило се препоръчва инфектирани с HIV жени да не кърмят бебетата си, за да се избегне предаването на HIV на кърмачето.

Фертилитет

Няма опит при хора за ефекта на Atripla. Проучванията при животни не показват наличие на вредни ефекти на ефавиренц, емтрицитабин или тенофовир дизопроксил върху фертилитета

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. При лечение с ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир дизопроксил обаче има съобщения за замайване. Ефавиренц може също да причини нарушаване на концентрацията и/или сънливост. Пациентите следва да бъдат инструктирани, че ако имат такива симптоми, трябва да избягват да изпълняват потенциално опасни задачи като шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщен профил на безопасност

Комбинацията от ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир дизопроксил е проучена при 460 пациенти като фиксирана доза Atripla (проучване A1266073) или като продукти, съдържащи компонентните съставки (проучване GS-01-934). Най-общо нежеланите лекарствени реакции бяха съвместими с реакциите, наблюдавани при предишните проучвания на индивидуалните компоненти. Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции, които се считаха за възможно или вероятно свързани с Atripla сред пациентите, лекувани до 48 седмици в проучване A1266073, бяха психични нарушения (16%), нарушения на нервната система (13%), и стомашно-чревни нарушения (7%).

Съобщени са тежки кожни реакции, като например синдром на Stevens–Johnson и еритема мултиформе; невропсихиатрични нежелани лекарствени реакции (включително тежка депресия, смърт чрез самоубийство, психозоподобно поведение, гърчове); тежки чернодробни събития, панкреатит и лактатна ацидоза (понякога с фатален изход).

Има също съобщения за редки реакции на бъбречно нарушение, бъбречна недостатъчност и нечести случаи на проксимална бъбречна тубулопатия (включително синдром на Fanconi), водеща понякога до костни аномалии (рядко до фрактури). Наблюдението на бъбречната функция е препоръчително за пациентите, които приемат Atripla (вж. точка 4.4).

Преустановяването на терапията с Atripla при пациенти с коинфекция с HIV и HBV може да бъде свързано с тежки остри екзацербации на хепатита (вж. точка 4.4).

Прилагането на Atripla с храна може да увеличи експозицията на ефавиренц и да доведе до повишена честота на нежеланите реакции (вж. точки 4.4 и 5.2).

Списък на нежеланите лекарствени реакции в табличен вид

Нежеланите лекарствени реакции от клинично изпитване и постмаркетинговия опит за Atripla и отделните компоненти на Atripla при антиретровирусна комбинирана терапия, са изброени в Таблица 2 по-долу по системно-органична класификация, честота и компонента(ите) на Atripla, на които се приписват нежеланите реакции. В рамките на всяка от групите по честота нежеланите реакции са представени според тежестта в низходящ ред. Честотите се определят като много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$) или редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$).

Нежелани реакции, свързани с употребата на Atripla: Възникналите в резултат на лечението нежелани лекарствени реакции, считани за възможно или вероятно свързани с Atripla, докладвани при проучване A1266073 (над 48 седмици; $n = 203$), които не се свързват с един от отделните компоненти на Atripla, включват:

Чести: - анорексия

Нечести: - сухота в устата

- несвързан говор
- повишен апетит
- понижено либидо
- миалгия

Таблица 2: Нежелани лекарствени реакции, свързани с Atripla, изброени според компонента(ите) на Atripla, на които се приписват нежеланите реакции

	Atripla		
	Ефавиренц	Емтрицитабин	Тенофовир дизопроксил
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система:</i>			
Чести		неутропения	
Нечести		анемия ¹	
<i>Нарушения на имунната система:</i>			
Чести		алергична реакция	
Нечести	свръхчувствителност		
<i>Нарушения на метаболизма и храненето:</i>			
Много чести			хипофосфатемия ²
Чести	хипертриглицеридемия ³	хипергликемия, хипертриглицеридемия	
Нечести	хиперхолестеролемия ³		хипокалиемия ²
Редки			лактатна ацидоза
<i>Психични нарушения:</i>			
Чести	депресия (тежка при 1,6 %) ³ , тревожност ³ , патологични сънища ³ , безсъние ³	патологични сънища, безсъние	
Нечести	опит за самоубийство ³ , желание за самоубийство ³ , психоза ³ , мания ³ , параноя ³ , халюцинации ³ , еуфорично настроение ³ , променливо настроение ³ , състояние на объркване ³ , агресия ³ , кататония ³		
Редки	извършено самоубийство ^{3,4} , делюзии ^{3,4} , невроза ^{3,4}		

	Atripla		
	Ефавиренц	Емтрицитабин	Тенофовир дизопроксил
<i>Нарушения на нервната система:</i>			
Много чести		главоболие	Замайване
Чести	нарушения на церебеларната координация и равновесието ³ , сънливост (2,0%) ³ , главоболие (5,7%) ³ , нарушено внимание (3,6%) ³ , замайване (8,5%) ³	замайване	Главоболие
Нечести	гърчове ³ , амнезия ³ , аномално мислене ³ , атаксия ³ , нарушена координация ³ , възбудимост ³ , тремор		
<i>Нарушения на очите:</i>			
Нечести	замъглено виждане		
<i>Нарушения на ухото и лабиринта:</i>			
Нечести	тинитус, вертиго		
<i>Съдови нарушения:</i>			
Нечести	зачервяване		
<i>Стомашно-чревни нарушения:</i>			
Много чести		диария, гадене	диария, повръщане, гадене
Чести	диария, повръщане, коремна болка, гадене	повишена амилаза, включително повишена панкреасна амилаза, повишена серумна липаза, повръщане, коремна болка, диспепсия	коремна болка, раздуване на корема, метеоризъм
Нечести	панкреатит		панкреатит
<i>Хепатобилиарни нарушения:</i>			
Чести	повишена аспартат аминотрансфераза (AST), повишена аланин аминотрансфераза (ALT), повишена гама-глутамилтрансфераза (GGT)	повишена серумна AST и/или повишена серумна ALT, хипербилирубинемия	повишена трансаминаза
Нечести	остър хепатит		
Редки	чернодробна недостатъчност ^{3,4}		чернодробна стеатоза, хепатит

	Atripla		
	Ефавиренц	Емтрицитабин	Тенофовир дизопроксил
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан:</i>			
Много чести	обрив (умерени до тежки, 11,6%; всички степени, 18%) ³		Обрив
Чести	сърбеж	везикулобулозен обрив, пустулозен обрив, макулопапуларен обрив, обрив, сърбеж, уртикария, промяна в цвета на кожата (повишена пигментация) ¹	
Нечести	синдром на Stevens–Johnson, еритема мултиформе ³ , тежък обрив (< 1 %)	ангиоедем ⁴	
Редки	фотоалергичен дерматит		Ангиоедем
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:</i>			
Много чести		повишена креатинин киназа	
Нечести			рабдомиолиза ² , мускулна слабост ²
Редки			остеомалация (проявяваща се като костна болка и рядко водеща до фрактури) ^{2,4} , миопатия ²
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:</i>			
Нечести			повишен креатинин, протеинурия, проксимална бъбречна тубулопатия, включително синдром на Fanconi
Редки			бъбречна недостатъчност (остра и хронична), остра тубулна некроза, нефрит (включително остър интерстициален нефрит) ⁴ , нефрогенен безвкусен диабет
<i>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата:</i>			
Нечести	гинекомастия		
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:</i>			
Много чести			Астения
Чести	умора	болка, астения	

¹ Анемията беше честа реакция, а промяната в цвета на кожата (увеличената пигментация) беше много честа реакция при прилагане на емтрицитабин при педиатрични пациенти.

² Тази нежелана реакция може да настъпи като последица от проксимална бъбречна тубулопатия. При отсъствие на това заболяване, реакцията обикновено не се свързва с тенофовир дизопроксил.

³ Вижте точка 4.8. Описание на избрани нежелани лекарствени реакции за повече подробности.

⁴ Тази нежелана реакция беше установена при постмаркетингово проучване за ефавиренц, емтрицитабин или тенофовир дизопроксил. Категорията на честотата е определена чрез изчисляване на статистическите данни, въз основа на общия брой пациенти, лекувани с ефавиренц в клинични изпитвания (n = 3 969) или подложени на експозиция с емтрицитабин в рандомизирани контролирани клинични изпитвания (n = 1 563) или подложени на експозиция с тенофовир дизопроксил в рандомизирани контролирани клинични изпитвания и в програмата за разширен достъп (n = 7 319).

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

Обрив: При клиничните изпитвания на ефавиренц обривите обикновено бяха леки до умерени макулопапуларни кожни ерупции, които се появиха през първите две седмици от започване на лечението с ефавиренц. При повечето пациенти обривът отзвуча при продължаване на лечението с ефавиренц в рамките на един месец. Atripla може да бъде включен отново в лечението при пациенти прекъснали лечението си поради обрив. Препоръчва се използване на подходящи антихистамини и/или кортикостероиди при възобновяване на лечението с Atripla.

Психични симптоми: Пациенти с анамнеза за психични нарушения изглежда имат повишен риск от сериозни психични нежелани лекарствени реакции, посочени в колоната за ефавиренц на Таблица 2.

Симптоми на нервната система: Симптомите на нервната система са чести при ефавиренц, един от компонентите на Atripla. При клинични контролирани проучвания на ефавиренц симптоми на нервната система с умерена до тежка интензивност се проявиха при 19% (тежки при 2%) от пациентите, като 2% от пациентите преустановиха терапията, поради такива симптоми. Те обикновено се появяват през първите един или два дни от лечението с ефавиренц и най-често отзвучават след първите две до четири седмици. Те могат да се появят по-често, когато Atripla се взема едновременно с храненето, вероятно поради повишените плазмени нива на ефавиренц (вж. точка 5.2). Прилагането преди лягане обикновено подобрява поносимостта свързана с тези симптоми (вж. точка 4.2).

Чернодробна недостатъчност с ефавиренц: Чернодробна недостатъчност при пациенти без предшестващо чернодробно заболяване или други установими рискови фактори, съобщени в постмаркетинговия период, са характеризирани понякога с фулминантно развитие, в някои случаи прогресиращо до трансплантация или смърт.

Бъбречно увреждане: Понеже Atripla може да причини бъбречно увреждане, се препоръчва наблюдение на бъбречната функция (вж. точки 4.4 и 4.8 Обобщен профил на безопасност). Проксималната бъбречна тубулопатия, обикновено изчезва или се подобрява след прекратяване на терапията с тенофовир дизопроксил. Въпреки това, при някои пациенти намаляването на креатининовия клирънс не изчезва напълно, въпреки прекратяването на терапията с тенофовир дизопроксил. Пациентите с риск от бъбречно увреждане (като пациенти с рискови фактори по отношение на бъбреците на изходно ниво, напреднало HIV заболяване или пациенти, получаващи едновременно нефротоксични лекарства) са с повишен риск да не получат пълно възстановяване на бъбречната функция, въпреки прекратяването на терапията с тенофовир дизопроксил (вж. точка 4.4).

Взаимодействие с диданозин: Едновременното приложение на Atripla и диданозин води до 40 - 60 % повишаване на експозицията на диданозин, което може да увеличи риска от свързани с диданозин нежелани лекарствени реакции (вж. точка 4.5). Има съобщения за редки случаи на панкреатит и лактатна ацидоза, понякога фатална.

метаболитни параметри: По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта (вж. точка 4.4).

Синдром на имунно реактивиране: Заразени с HIV пациенти с тежък имунен дефицит при започване на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ), могат да развият от възпалителна реакция до асимптоматична или резидуална опортюнистична инфекция. Съобщава се също за развитие на автоимунни нарушения (като болест на Graves); обаче, времето до настъпването им, което се съобщава, е по-променливо и тези събития може да се случат много месеци след започване на лечението (вж. точка 4.4).

Остеонекроза: Съобщавани са случаи на остеонекроза, особено при пациенти с общоизвестни рискови фактори, напреднала HIV болест или продължително въздействие на комбинирана антиретровирусна терапия. Честота не е известна (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Няма достатъчно данни за безопасност за деца под 18-годишна възраст. Atripla не се препоръчва при тази популация (вж. точка 4.2).

Други специални популации

Хора в старческа възраст: Не са провеждани проучвания с Atripla при пациенти над 65-годишна възраст. Пациентите в старческа възраст са с по-голяма вероятност за наличие на понижена чернодробна или бъбречна функция, следователно лечението на пациенти в старческа възраст с Atripla трябва да се прилага с повишено внимание (вж. точка 4.2).

Пациенти с бъбречно увреждане: Тъй като тенофовир дизопроксил може да причини бъбречна токсичност, се препоръчва внимателно наблюдение на бъбречната функция при всички пациенти с леко бъбречно увреждане, лекувани с Atripla (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.2).

Коинфектирани с HIV/HBV или HCV пациенти: При проучването GS-01-934 само ограничен брой пациенти са били коинфектирани с HBV (n = 13) или HCV (n = 26). Профилът на нежеланите лекарствени реакции на ефавиренц, на емтрицитабин и тенофовир дизопроксил при пациенти заразени едновременно с HIV/HBV или с HIV/HCV бил подобен на наблюдавания при пациенти, заразени с HIV без коинфекция. Както може да се очаква, обаче, при тази група пациенти, повишаването на AST и ALT се наблюдават по-често, отколкото в общата популация, заразена с HIV.

Екзацербации на хепатита след прекратяване на лечението: При инфектирани с HIV пациенти, коинфектирани с HBV, след прекратяване на лечението могат да се появят клинични и лабораторни данни за хепатит (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [национална система за съобщаване, посочена в Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Някои пациенти по невнимание са взели 600 mg ефавиренц два пъти дневно. Те съобщават за повишаване на симптомите от страна на нервната система. При един пациент е имало неволеви мускулни контракции.

Ако се получи предозиране, пациентът трябва да бъде проследен за прояви на токсичност (вж. точка 4.8), и при необходимост да се проведе стандартно поддържащо лечение.

Прилагането на активен въглен може да се използва за отстраняване на неабсорбираното количество ефавиренц. Няма специфичен антидот при предозиране с ефавиренц. Тъй като ефавиренц се свързва във висока степен с плазмените протеини, малко вероятно е с диализа да бъдат отстранени от кръвта значителни количества.

До 30 % от дозата емтрицитабин и приблизително 10 % от дозата тенофовир могат да бъдат отстранени с хемодиализа. Не е известно доколко емтрицитабин или тенофовир могат да бъдат отстранени с перитонеална диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антивирусни средства за системна употреба, антивирусни средства за лечение на HIV инфекции, комбинирани, АТС код: J05AR06

Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

Ефавиренц е ННИОТ на HIV-1. Ефавиренц потиска неконкурентно HIV-1 обратната транскриптаза (ОТ) и не потиска значимо ОТ на човешки имунодефицитен вирус-2 (HIV-2) или клетъчните ДНК полимерази (α , β , γ и δ). Емтрицитабин е нуклеозиден аналог на цитидин. Тенофовир дизопроксил се конвертира *in vivo* до тенофовир, нуклеозид монофосфат (нуклеотид) аналог на аденозин монофосфат.

Емтрицитабин и тенофовир се фосфорилират от клетъчни ензими съответно до емтрицитабин трифосфат и тенофовир дифосфат. *In vitro* проучвания показват, че и емтрицитабин, и тенофовир могат да бъдат напълно фосфорилирани, когато се комбинират в клетките. Емтрицитабин трифосфат и тенофовир дифосфат напълно потискат HIV-1 обратната транскриптаза, което води до прекъсване на ДНК веригата.

Емтрицитабин трифосфат и тенофовир дифосфат са слаби инхибитори на ДНК полимеразата при бозайници и няма данни за токсичност по отношение на митохондриите както *in vitro*, така и *in vivo*.

Сърдечна електрофизиология

Ефектът на ефавиренц върху QTc-интервала е оценен в открито, контролирано с известен очакван отговор и плацебо-контролирано кръстосано проучване с фиксирана еднократна последователност от 3 периода, с 3 лечения при 58 здрави участници, носители на CYP2B6 полиморфизъм. Средната C_{max} на ефавиренц при участници с CYP2B6 *6/*6 генотип след прилагане на дневна доза 600 mg в продължение на 14 дни е 2,25 пъти по-висока от средната C_{max} , наблюдавана при участници с CYP2B6 *1/*1 генотип. Наблюдава се положителна връзка между концентрацията на ефавиренц и удължаването на QTc-интервала. Въз основа на връзката концентрация-QTc-интервал, средното удължаване на QTc-интервала и неговата горна граница

при 90% доверителен интервал са 8,7 ms и 11,3 ms при участниците с генотип СУР2В6*6/*6, след прилагане на дневна доза 600 mg в продължение на 14 дни (вж. точка 4.5).

Антивирусна активност *in vitro*

Ефавиренц показва антивирусна активност срещу повечето несвързани с общ предшественик В изолати (подтипове А, АЕ, АG, С, D, F, G, J и N), но има намалена антивирусна активност срещу група О вируси. Емтрицитабин показва антивирусна активност срещу HIV-1 групи с общ предшественик А, В, С, D, Е, F и G. Тенофовир показва антивирусна активност срещу HIV-1 групи с общ предшественик А, В, С, D, Е, F, G и О. Емтрицитабин и тенофовир, показват щамово-специфична активност срещу HIV-2 и антивирусна активност срещу HBV.

При комбинирани проучвания, оценяващи *in vitro* антивирусната активност на ефавиренц и емтрицитабин заедно, ефавиренц и тенофовир заедно и емтрицитабин и тенофовир заедно, се наблюдават адитивни до синергични антивирусни ефекти.

Резистентност

Резистентност към ефавиренц може да бъде селектирана *in vitro* и води до единично или множествено заместване на аминокиселини в HIV-1 ОТ, включително L100I, V108I, V179D и Y181C. K103N е най-често наблюдаваното ОТ заместване във вирусни изолати от пациенти, които получават ребаунд на вирусния товар при клиничните изпитвания с ефавиренц. Наблюдава се също, но по-рядко, и заместване в ОТ позиции 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 или 225, а често само в комбинация с K103N. Профилите на кръстосана резистентност за ефавиренц, невирапин и делавирдин *in vitro* показват, че K103N заместването води до загуба на чувствителност и към трите ННИОТ.

Потенциалът за кръстосана резистентност между ефавиренц и ННИОТ е малък, поради различните места за свързване върху мишената и механизма на действие. Потенциалът за кръстосана резистентност между ефавиренц и ПИ е малък, поради участващите различни ензимни мишени.

Резистентност към емтрицитабин или тенофовир е наблюдавана *in vitro*, а също и при някои заразени с HIV-1 пациенти поради развитието на M184V или M184I заместване в ОТ при емтрицитабин или K65R заместване в ОТ при тенофовир. Резистентните на емтрицитабин вируси с M184V/I мутация са с кръстосана резистентност към ламивудин, но запазват чувствителността си към диданозин, ставудин, тенофовир и зидовудин. Мутацията K65R може да се селектира и с абакавир или диданозин, като води до намалена чувствителност към тези вещества плюс ламивудин, емтрицитабин и тенофовир. Тенофовир дизопроксил трябва да се избягва при пациенти с HIV-1 с K65R мутация. Както K65R така и M184V/I мутацията запазват пълна чувствителност към ефавиренц. Освен това, K70E заместването в обратната транскриптаза на HIV-1 е селектирано от тенофовир и води до ниско ниво на намалена чувствителност към абакавир, емтрицитабин, ламивудин и тенофовир.

Пациенти с HIV-1 с три или повече свързани с тимидинов аналог мутации (ТАМ), които включват или M41L, или L210W заместване в ОТ показват намалена чувствителност към тенофовир дизопроксил.

In vivo резистентност (антиретровирусна при нелекувани дотогава пациенти): При отворено рандомизирано клинично проучване с продължителност 144 седмици (GS-01-934) сред нелекувани дотогава с антиретровирусни средства пациенти, при което ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир дизопроксил се използват самостоятелно (или като ефавиренц и фиксирана комбинация от емтрицитабин и тенофовир дизопроксил (Truvada) в периода от седмица 96 до седмица 144), направено е генотипизиране на плазмени HIV-1 изолати от всички

пациенти с потвърдена HIV РНК > 400 копия/ml през 144 седмица или при по-ранно прекратяване на лечението (вж. точка *Клиничен опит*). Към седмица 144

- Мутацията M184V/I се е развила при 2/19 (10,5%) анализирани изолата от пациенти в групата ефавиренц + емтрицитабин + тенофовир дизопроксил и при 10/29 (34,5%) анализирани изолата от пациенти от групата, лекувана с ефавиренц + ламивудин/зидовудин (p-стойност < 0,05 при анализа за точност по Fisher, при който са сравнени всички пациенти от групата, получаваща емтрицитабин + тенофовир дизопроксил, с групата, лекувана с ламивудин/зидовудин).
- Нито един от анализираните вируси не съдържа мутацията K65R или K70E.
- Генотипната резистентност към ефавиренц, и предимно мутацията K103N, се е развила при вируси при 13/19 (68%) пациенти от групата, лекувана с ефавиренц + емтрицитабин + тенофовир дизопроксил, и при вируси от 21/29 (72%) пациенти от групата, лекувана с ефавиренц + ламивудин/зидовудин. Кратко описание на появата на резистентни мутации е дадено в таблица 3.

Таблица 3: Развитие на резистентността в изпитване GS-01-934 през 144 седмица

	Ефавиренц+ емтрицитабин+ тенофовир дизопроксил (N = 244)	Ефавиренц+ламиву дин/зидовудин (N = 243)
Анализ на резистентността през 144 седмица	19	31
Генотипове по време на терапията	19 (100 %)	29 (100 %)
Резистентност към ефавиренц 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
TAMs ²	0	2 (7 %)

* p-стойност < 0,05, *Fisher's Exact test*, сравняващ групата на ефавиренц + емтрицитабин + тенофовир дизопроксил с групата на ефавиренц + ламивудин/зидовудин сред всички пациенти.

¹ Други мутации за резистентност към ефавиренц, включващи A98G (n = 1), K103E (n = 1), V179D (n = 1), и M230L (n = 1).

² Мутации свързани с тимидинов аналог, включващи D67N (n = 1) и K70R (n = 1).

В отвореното продължение на проучване GS-01-934, където пациентите получават Atripla на гладно, са наблюдавани 3 допълнителни случая на резистентност. И 3-мата участници са получили фиксирана дозова комбинация от ламивудин и зидовудин (Combivir) и ефавиренц за 144 седмици, след което са преминали на Atripla. Двама участници с потвърден вирусологичен рибандунд развиват NNRTI резистентност, свързана със замествания вследствие на ефавиренц включващи K103N, V106V/I/M и Y188Y/C замествания в обратната транскриптаза на седмица 240 (96 седмици лечение с Atripla) и седмица 204 (60 седмици лечение с Atripla). Трети участник предварително е имал NNRTI резистентност, свързана със замествания вследствие на ефавиренц и M184V резистентност на обратната траскриптаза, свързана със заместване

вследствие на емтрицитабин при включване във фазата на продължение с Atripla, като е показал субоптимален вирусологичен отговор и е развил K65K/R, S68N и K70K/E свързани с NRTI резистентност замествания на седмица 180 (36 седмици лечение с Atripla).

Моля, вижте Кратката характеристика на продукта на отделните компоненти за допълнителна информация относно *in vivo* резистентността към тези лекарствени продукти.

Клинична ефикасност и безопасност

При 144-седмично отворено рандомизирано клинично изпитване (GS-01-934), при което непровеждали антиретровирусно лечение HIV-1 заразени пациенти получават или един път дневно схема с ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир дизопроксил или фиксирана комбинация от ламивудин и зидовудин (Combivir) прилагани два пъти дневно и ефавиренц един път дневно (моля, вижте Кратката характеристика на продукта Truvada). Пациентите, които завършат 144-те седмици лечение в която и да е от двете групи на лечение при проучване GS-01-934, получават възможността да продължат в отворената удължена фаза на проучването с Atripla на гладно. Има данни от 286 пациенти, които са преминали към Atripla: 160 преди това са получавали ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир дизопроксил, а 126 преди това са получавали Combivir и ефавиренц. Висока честота на вирусологично потискане се поддържа от участници и в двете начални групи, които са получили Atripla във фазата на открито продължение на проучването. След 96 седмици лечение с Atripla, HIV-1 РНК плазмените концентрации остават < 50 копия/ml при 82% от пациентите и < 400 копия/ml при 85% от пациентите (intention to treat analysis (ITT), липсващ=неуспешен).

Проучването A1266073 е 48-седмично отворено рандомизирано клинично изпитване при HIV заразени пациенти, което сравнява ефикасността на Atripla спрямо антиретровирусно лечение, състоящо се от поне два нуклеозидни или нуклеотидни инхибитори на обратната транскриптаза (НИОТ) с протеазен инхибитор или не-нуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза; но не схема, включваща всички компоненти на Atripla (ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир дизопроксил). Atripla се прилага на празен стомах (вж. точка 4.2). Пациентите никога не са имали вирусологичен неуспех при минало антиретровирусно лечение, нямат известни HIV-1 мутации, придаващи резистентност към някоя от трите съставки на Atripla и са вирусологично потиснати най-малко три месеца към изходното ниво. Пациентите или са преминали на Atripla (N = 203) или са продължили своята първоначална схема на антиретровирусна терапия (N = 97). Данни от четиридесет и осем седмици показват, че при пациенти, които са рандомизирани да преминат на Atripla, се поддържат високи нива на вирусологично потискане, сравними с тези при първоначалната лечебна схема (вж. Таблица 4).

Таблица 4: Данни за 48-седмична ефикасност от проучване A1266073, при което Atripla е прилагана при вирусологично потискани пациенти на комбинирана антиретровирусна терапия

Крайна точка,	Група на лечение		Разлика между Atripla и първоначалната лечебна схема (95 % CI)
	Atripla (N = 203) n/N (%)	Останали на първоначалната лечебна схема (N = 97)	
	Пациенти с HIV-1 РНК < 50 копия/ml		
PVR (KM)	94,5 %	85,8 %	8,9 % (-7,7 % до 25,6 %)
M=Изключени	179/181 (98,9 %)	85/87 (97,7 %)	1,2 % (-2,3 % до 6,7 %)
M=Отпаднали	179/203 (88,2 %)	85/97 (87,6 %)	0,5 % (-7,0 % до 9,3 %)

	Група на лечение		Разлика между Atripla и първоначалната лечебна схема (95 % CI)
	Atripla (N = 203) n/N (%)	Останали на първоначалната лечебна схема (N = 97)	
Крайна точка, Модифициран LOCF	190/203 (93,6 %)	94/97 (96,9 %)	-3,3 (-8,3 % до 2,7 %)
Пациенти с HIV-1 РНК < 200 копия/ml			
PVR (KM)	98,4 %	98,9 %	-0,5 % (-3,2 % до 2,2 %)
M=Изключени	181/181 (100 %)	87/87 (100 %)	0 % (-2,4 % до 4,2 %)
M=Отпаднали	181/203 (89,2 %)	87/97 (89,7 %)	-0,5 % (-7,6 % до 7,9 %)

FVR (KM): Теоретичен вирусологичен отговор оценен на базата на *Kaplan Meier* (KM) метод

M: Липсващи

Модифициран LOCF: Post-hoc анализ, при който пациентите с вирусологичен неуспех или прекратяване поради нежелани лекарствени реакции са третирани като отпаднали; за другите отпаднали се прилага методът LOCF (първо наблюдение прехвърлено).

Когато двете подгрупи се анализират поотделно, степента на повлияване при подгрупата с предхождащо ПИ-лечение е числено по-ниска при пациенти, преминали на Atripla [92,4 % срещу 94,0 % за PVR (анализ за чувствителност) съответно за Atripla и SBR пациентите ; разлика (95 %CI) от -1,6 % (-10,0 %, 6,7 %)]. В подгрупата, с предхождащо ННИОТ-лечение, степента на повлияване е 98,9 % срещу 97,4 % съответно за Atripla и SBR пациентите; разлика (95 %CI) от 1,4 % (-4,0 %, 6,9 %)].

Подобна тенденция е наблюдавана при анализ на подгрупа лекувани пациенти с изходна стойност HIV-1 RNA < 75 копия/ml при ретроспективно кохортно проучване (данни, събрани в продължение на 20 месеца, вж. Таблица 5).

Таблица 5: Поддържане на теоретичен вирусологичен отговор (по Kaplan Meier % (стандартна грешка) [95%CI] на 48^{ма} седмица при лекувани пациенти с изходна стойност HIV-1 RNA < 75 копия/ml, които са преминали на лечение с Atripla според вида на предишната антиретровирусна схема (Kaiser Permanente база данни с пациенти)

Преди Atripla компоненти (N=299)	Преди ННИОТ-базирана схема (N=104)	Преди PI-базирана схема (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%]

В момента няма налични данни от клинични изпитвания с Atripla при непровеждали лечение пациенти или многократно лекувани преди това пациенти. Няма клиничен опит с Atripla при пациенти, които са имали вирусологичен неуспех при провеждане на схема на лечение с антиретровирусен продукт от първа линия или в комбинация с други антиретровирусни продукти.

Пациенти с коинфекция с HIV и HBV

Ограниченият клиничен опит с пациенти с коинфекция с HIV и HBV показва, че лечението с емтрицитабин или тенофовир дизопроксил в антиретровирусно комбинирано лечение за контролиране на HIV инфекцията води също до намаление на HBV ДНК (съответно 3 log₁₀ намаление или 4 до 5 log₁₀ намаление) (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Atripla при деца на възраст под 18 години все още не са установени.

5.2 Фармакокинетични свойства

Отделните лекарствени форми на ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир дизопроксил фумарат са използвани за определяне на фармакокинетиката на ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир дизопроксил, прилагани поотделно при HIV заразени пациенти. Биеквивалентността на една филмирана таблетка Atripla с една филмирана таблетка ефавиренц 600 mg плюс една твърда капсула емтрицитабин 200 mg плюс една филмирана таблетка тенофовир дизопроксил 245 mg (еквивалентно на 300 mg тенофовир дизопроксил) прилагани заедно, е определена след прилагане на еднократна доза на гладно при здрави доброволци в проучване GS-US-177-0105 (вж. Таблица 6).

Таблица 6: Обобщени фармакокинетични данни от проучване GS-US-177-0105

Параметри	Ефавиренц (n = 45)			Емтрицитабин (n = 45)			Тенофовир дизопроксил (n = 45)		
	Проба	Референт	GMR (%) (90 % CI)	Проба	Референт	GMR (%) (90 % CI)	Проба	Референт	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-last} (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_{inf} (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)	

Проба: еднократна доза от една комбинирана таблетка с фиксирана доза, приета на гладно.

Референт: еднократна доза от 600 mg ефавиренц таблетка, 200 mg емтрицитабин капсула и 300 mg тенофовир дизопроксил таблетка, приети на гладно.

Стойностите за Проба и Референт са средни (% коефициент на вариация)

GMR: геометрично средно отношение на най-малките квадрати, CI = интервал на доверителност

Абсорбция

При заразени с HIV пациенти, пикови плазмени концентрации на ефавиренц се постигат за 5 часа, а стационарни концентрации се достигат за 6 до 7 дни. При 35 пациенти, получавали ефавиренц 600 mg един път дневно, стационарни пикови концентрация (C_{max}) е 12,9 ± 3,7 μM (29 %) [средна ± стандартно отклонение (S.D.) (коефициент на вариация (% CV))], стационарна C_{min} е 5,6 ± 3,2 μM (57 %), а AUC е 184 ± 73 μM·h (40 %).

Емтрицитабин се абсорбира бързо с пикови плазмени концентрации на 1 до 2 часа след прилагане. При многократно приложение на перорална доза емтрицитабин на 20 пациенти, заразени с HIV, стационарна C_{max} е 1,8 ± 0,7 μg/ml (средна ± S.D.) (39 %CV), устойчивата C_{min} е 0,09 ± 0,07 μg/ml (80 %) и AUC е 10,0 ± 3,1 μg·h/ml (31 %) за 24 часов интервал на дозиране.

След перорално приложение на еднократна доза от 300 mg тенофовир дизопротексил на заразени с HIV-1 пациенти на гладно, максимални концентрации тенофовир се постигат за един час, като C_{max} и AUC (средна \pm S.D.) (% CV) стойностите са съответно 296 ± 90 ng/ml (30 %) и $2\,287 \pm 685$ ng•h/ml (30 %). Пероралната бионаличност на тенофовир от тенофовир дизопротексил при пациенти на гладно е приблизително 25 %.

Ефект на храната

Atripla не е била оценявана при наличие на храна.

Прилагането на ефавиренц капсули с богата на мазнини храна повишава средната AUC и C_{max} на ефавиренц съответно с 28 % и 79 %, в сравнение с прилагането на гладно. В сравнение с прилагането на гладно, прилагането на тенофовир дизопротексил и емтрицитабин в комбинация с богата на мазнини храна или лека храна, повишава средната AUC на тенофовир съответно с 43,6% и 40,5% и на C_{max} с 16% и 13,5%, без да повлияват експозицията на емтрицитабин.

Atripla се препоръчва за приложение на гладно, тъй като храната може да удължи въздействието на ефавиренц и може да доведе до повишаване честотата на нежеланите лекарствени реакции (вж. точки 4.4 и 4.8). Очаква се експозицията на тенофовир (AUC) да бъде приблизително 30% по-ниска при приложение на Atripla на гладно в сравнение с отделния компонент тенофовир дизопротексил приложен, с храна (вж. точка 5.1).

Разпределение

Ефавиренц се свързва във висока степен (> 99 %) с човешките плазмени протеини, предимно албумин.

In vitro свързването при емтрицитабин с човешки плазмени протеини е < 4 % и не зависи от концентрации в диапазона от 0,02 до 200 μ g/ml. След венозно приложение обемът на разпределение на емтрицитабин е приблизително 1,4 l/kg. След перорално приложение емтрицитабин се разпространява широко в организма. Средното отношение на концентрациите плазма/кръв е приблизително 1,0, а средното отношение семенна течност/плазма е приблизително 4,0.

In vitro свързването на тенофовир с човешка плазма или серумни протеини е съответно < 0,7 % и 7,2 %, при концентрация на тенофовир в диапазона от 0,01 до 25 μ g/ml. След интравенозно приложение обемът на разпределение на тенофовир е приблизително 800 ml/kg. След перорално приложение, тенофовир се разпространява широко в организма.

Биотрансформация

Проучванията при хора и *in vitro* с човешки чернодробни микrozоми показват, че ефавиренц основно се метаболизира от CYP до хидроксилирани метаболити с последващо глюкурониране на тези хидроксилирани метаболити. Тези метаболити са по същество неактивни срещу HIV-1. Проучванията *in vitro* показват, че CYP3A4 и CYP2B6 са основните изозими, отговорни за метаболизма на ефавиренц и, че той потиска CYP изозими 2C9, 2C19 и 3A4. Проучванията *in vitro* показват, че ефавиренц не потиска CYP2E1 и потиска CYP2D6 и CYP1A2 само в концентрации, много по-високи от постиганите в клинични условия.

Плазмената експозиция на ефавиренц може да бъде увеличена при пациенти с хомозиготен G516T генетичен вариант на CYP2B6 изозима. Клиничното значение на подобна връзка не е известно; обаче, потенциалът за повишена честота и тежест на свързаните с ефавиренц нежелани лекарствени реакции не може да бъде изключен.

Установено е, че ефавиренц индуцира CYP3A4 и CYP2B6, което води до индуцирането на собствен метаболизъм, който може при някои пациенти да бъде клинично значим. При незаразени доброволци, многократното прилагане на 200 до 400 mg дневно за 10 дни води до по-ниско от очакваното кумулиране (22 до 42 % по-ниско) и по-кратък терминален полуживот от 40 до 55 часа (време на полуживот при еднократна доза 52 до 76 часа). Доказано е, че ефавиренц индуцира и UGT1A1. Експозициите на релтагравир (UGT1A1 субстрат) са редуцирани в присъствието на ефавиренц (вж. точка 4.5, таблица 1). Макар че данните *in vitro* предполагат, че ефавиренц инхибира CYP2C9 и CYP2C19, има противоречиви съобщения едновременно за повишени и намалени експозиции на субстрати на тези ензими, когато са прилагани заедно с ефавиренц *in vivo*. Нетният ефект от едновременното приложение не е ясен.

Метаболизмът на емтрицитабин е ограничен. Биотрансформацията на емтрицитабин включва оксидиране на тиоловата група до образуване на 3'-сулфоксид диастереомери (приблизително 9 % от дозата) и конюгация с глюкуронова киселина до образуване на 2'-О-глюкуронид (приблизително 4 % от дозата). *In vitro* проучванията потвърждават, че нито тенофовир дизопротексил, нито тенофовир са субстрати на CYP ензимите. Нито емтрицитабин, нито тенофовир потискат *in vitro* лекарствен метаболизъм медиран от някой от основните човешки CYP изоформи, участващи в лекарствената биотрансформация. Освен това, емтрицитабин не потиска уридин 5'-дифосфоглюкуронил трансферазата – ензимът, отговорен за глюкуронидирането.

Елиминиране

Ефавиренц има относително дълъг полуживот, най-малко 52 часа след еднократна доза (вж. също информацията от изпитването за биоеквивалентност, описано по-горе) и 40 до 55 часа след многократно прилагане. Приблизително 14 до 34 % от радиоактивно маркирана доза ефавиренц се възстановява в урината и под 1 % от дозата се екскретира в урината като непроменен ефавиренц.

След перорално приложение елиминационният полуживот на емтрицитабин е приблизително 10 часа. Емтрицитабин се екскретира основно през бъбреците, с пълно възстановяване на дозата в урината (приблизително 86 %) и фекалиите (приблизително 14 %). Тринадесет процента от дозата емтрицитабин се възстановява в урината като три метаболита. Системният клирънс на емтрицитабин е средно 307 ml/min.

След перорално приложение, елиминационният полуживот на тенофовир е приблизително 12 до 18 часа. Тенофовир се екскретира основно през бъбреците както чрез филтрация, така и чрез активна тубулна секреция, като приблизително 70 до 80 % от дозата се екскретира непроменена в урината след интравенозно приложение. Привидният клирънсът на тенофовир е средно около 307 ml/min. Бъбречният клирънс е определен на приблизително 210 ml/min, което надвишава скоростта на гломерулна филтрация. Това показва, че активната тубулна секреция има съществена роля в елиминирането на тенофовир.

Фармакокинетика при специални популации

Възраст

Не са провеждани фармакокинетични проучвания с ефавиренц, емтрицитабин или тенофовир при пациенти в старческа възраст (възраст над 65 години).

Пол

Фармакокинетиката на емтрицитабин и тенофовир при мъже и жени е сходна. Ограничени данни предполагат, че жените може да имат по-висока експозиция на ефавиренц, но те не показват по-ниска толерантност към този продукт.

Етническа принадлежност

Ограничени данни предполагат, че пациентите от Азия и Тихоокеанския регион може да имат по-висока експозиция на ефавиренц, но те не показват по-ниска толерантност към този продукт.

Педиатрична популация

Не са провеждани фармакокинетични проучвания с Atripla при кърмачета и деца на възраст под 18 години (вж. точка 4.2).

Бъбречно увреждане

Фармакокинетиката на ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир дизопроксил след едновременно приложение на отделните лекарствени форми или като Atripla не е проучена при HIV заразени пациенти с бъбречно увреждане.

Определени са фармакокинетичните параметри след приложение на еднократни дози от отделните препарати с емтрицитабин 200 mg или тенофовир дизопроксил 245 mg на незаразени с HIV пациенти с различна степен на бъбречно увреждане. Степента на бъбречното увреждане е определена по изходния креатининов клирънс (нормална бъбречна функция при креатининов клирънс > 80 ml/min; леко увреждане при креатининов клирънс = 50 до 79 ml/min; умерено увреждане при креатининов клирънс = 30 до 49 ml/min и тежко увреждане при креатининов клирънс = 10 до 29 ml/min).

Средната (% CV) експозиция на емтрицитабин се повишава от 12 µg•h/ml (25 %) при индивиди с нормална бъбречна функция до 20 µg•h/ml (6 %), 25 µg•h/ml (23 %) и 34 µg•h/ml (6 %) при пациенти със съответно леко, умерено и тежко бъбречно увреждане.

Средната (% CV) експозиция на тенофовир се повишава от 2,185 ng•h/ml (12 %) при пациенти с нормална бъбречна функция до 3 064 ng•h/ml (30 %), 6 009 ng•h/ml (42 %) и 15 985 ng•h/ml (45 %) при пациенти със съответно леко, умерено и тежко бъбречно увреждане.

При пациенти с бъбречно заболяване в крайна фаза (ESRD) налагащо хемодиализа, лекарствената експозиция между сесиите се повишава значително за 72 часа до 53 µg•h/ml (19 %) при емтрицитабин, и за 48 часа до 42 857 ng•h/ml (29 %) при тенофовир.

Фармакокинетиката на ефавиренц не е проучена при пациенти с бъбречно увреждане. Същевременно, под 1 % от дозата ефавиренц се екскретира непроменена в урината, така че вероятно ефектът от бъбречното увреждане върху експозицията на ефавиренц ще бъде минимален.

Atripla не се препоръчва при пациенти с умерено или тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 50 ml/min). При пациенти с умерено и тежко бъбречно увреждане се налага корекция на интервала на прилагане на емтрицитабин и тенофовир дизопроксил, което не може да се постигне с комбинираната таблетка (вж. точки 4.2 и 4.4).

Чернодробно увреждане

Фармакокинетиката на Atripla не е проучена при заразени с HIV пациенти с чернодробно увреждане. Atripla трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с леко чернодробно увреждане (вж. точки 4.3 и 4.4).

Atripla не трябва да се използва при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.3) и не се препоръчва при пациенти с умерено чернодробно увреждане. В едно проучване с еднократно приложена доза ефавиренц полуживотът се удвои при единствения пациент с тежко чернодробно увреждане (СРТ, Клас С), което показва потенциал за много по-висока степен на акумулиране. Многодозово проучване на ефавиренц не показва никакъв значителен ефект върху фармакокинетиката на ефавиренц при пациенти с леко чернодробно увреждане (СРТ, Клас А), в сравнение с контролните групи. Няма достатъчно данни, за да се установи дали умерено или

тежко чернодробно увреждане (СРТ, Клас В или С) има някакво влияние върху фармакокинетиката на ефавиренц.

Фармакокинетиката на емтрицитабин не е проучена при незаразени с HBV пациенти и с различна степен на чернодробна недостатъчност. Като цяло, фармакокинетиката на емтрицитабин при заразени с HBV пациенти е подобна на тази при здрави индивиди и при заразени с HIV пациенти.

Еднократна доза от 245 mg тенофовир дизопроксил е приложена на незаразени с HIV пациенти с различна степен на чернодробно увреждане дефинирана по СРТ класификацията. Фармакокинетиката на тенофовир не се променя значително при пациенти с чернодробно увреждане, което предполага, че при тях не се налага корекция на дозата прилаган тенофовир дизопроксил.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Ефавиренц: Неклиничните фармакологични изпитвания за безопасност на ефавиренц не показват особен риск за хора. При проучвания за токсичност при многократно дозиране е наблюдавана билиарна хиперплазия при маймуни *супомолгус*, получавали ефавиренц ≥ 1 година в доза, водеща до средни стойности на AUC приблизително 2 пъти по-високи от тези при хора, получавали препоръчителната доза. При спиране на дозирането билиарната хиперплазия претърпява обратно развитие. При плъхове е наблюдавана билиарна фиброза. Непостоянни гърчове са наблюдавани при някои маймуни, получавали ефавиренц ≥ 1 година, в доза, водеща до плазмени стойности за AUC 4 до 13 пъти по-големи от наблюдаваните при хора, получавали препоръчителната доза.

Ефавиренц не е мутагенен или кластогенен при конвенционалните фармакологични анализи. Проучванията на карциногенността показват повишена честота на чернодробни и белодробни тумори при женски мишки, но не и при мъжки мишки. Механизмът на туморообразуването и потенциалното значение за хора не са известни. Проучванията за карциногенност при мъжки мишки, мъжки и женски плъхове са отрицателни.

Проучванията върху репродуктивната токсичност показват повишена фетална резорбция при плъхове. Не са наблюдавани малформации при поколението на третирани с ефавиренц плъхове и зайци. В същото време са наблюдавани малформации при 3 от 20 фетуси/новородени от третирани с ефавиренц маймуни *супомолгус*, получили дози водещи до плазмени концентрации на ефавиренц подобни на тези при хора. При един фетус са наблюдавани аненцефалия и унилатерална анофтальмия с вторично уголемяване на езика. При друг е наблюдавана микроофтальмия и при трети несраснало небце.

Емтрицитабин: Неклиничните данни за емтрицитабин не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал и репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

Тенофовир дизопроксил: Неклиничните фармакологични проучвания за безопасност на тенофовир дизопроксил не показват особен риск за хора. Резултатите от изпитвания за токсичност при многократно прилагане на плъхове, кучета и маймуни при нива на експозиция по-високи или равни на нивата на клинична експозиция и при възможна връзка с клиничното приложение, включват бъбречна и костна токсичност и понижена концентрация на серумния фосфор. Костната токсичност се диагностицира като остеомаляция (маймуни) и намалена костна минерална плътност (BMD) (плъхове и кучета). Костна токсичност при млади полово зрели плъхове и кучета се наблюдава при експозиция ≥ 5 пъти в сравнение с тази при педиатрични и възрастни пациенти; костната токсичност се наблюдава при подрастващи заразени маймуни при много висока експозиция след подкожно дозиране (≥ 40 пъти в

сравнение с експозицията при пациенти). Резултатите от проучвания върху маймуни и плъхове показват наличието на свързано с веществото понижение на чревната абсорбция на фосфати, с потенциално вторично понижение на BMD.

Изпитванията върху генотоксичността дават положителни резултати при анализ за миши лимфом *in vitro*, несигурни резултати в един от щамове, използван в теста на Еймс и слабо положителни резултати при един UDS (*unscheduled DNA synthesis* – синтеза на ДНК извън S-фазата) тест върху първични хепатоцити от плъхове. Той е бил обаче отрицателен при *in vivo* микронуклеарен тест на миши костен мозък.

Проучванията върху пероралната карциногенност при плъхове и мишки разкрива само малка честота на дуоденални тумори при изключително високи дози при мишки. Малко вероятно е тези тумори да са от значение за хора.

Проучванията върху репродуктивната токсичност при плъхове и зайци не показват ефект върху чифтосването, фертилитета, бременността или параметрите на плода. В същото време тенофовир дизопроксил понижава жизнения индекс и теглото на малките при проучвания за пери- и постнаталната токсичност с токсични за майката дози.

Комбинация от емтрицитабин и тенофовир дизопроксил: Проучванията за генотоксичност и за токсичност след многократно прилагане с продължителност един месец или по-малко с комбинация от тези два компонента не установяват обостряне на токсикологичните ефекти в сравнение с проучванията с отделните компоненти.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Кроскармелоза натрий

Хипролоза

Магнезиев стеарат (E572)

Микрокристална целулоза (E460)

Натриев лаурилсулфат

Филмово покритие

Черен железен оксид

Червен железен оксид

Макрогол 3350

Поли(винил алкохол)

Талк

Титанов диоксид (E171)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

4 години

6.4 Специални условия за съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. Съхранявайте бутилката плътно затворена.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE) с полипропиленова, защитена от деца капачка, съдържаща 30 филмирани таблетки и сушител силикагел.

Предлагат се следните опаковки: картонени опаковки, съдържащи 1 бутилка с 30 филмирани таблетки и 90 (3 бутилки по 30) филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bristol-Myers Squibb and Gilead Sciences Limited
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
Co. Cork
Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 13 декември 2007 г.

Дата на последно подновяване: 17 септември 2012 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата (ЕМА) <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПРУ трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- **Допълнителни мерки за минимизиране на риска**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да гарантира снабдяването на всички лекари, за които се очаква да предписват/използват Atripla, с обучителен пакет за лекаря, съдържащ следното:

- кратката характеристика на продукта;
- обучителна брошура по бъбречни увреждания при HIV, включваща линияка за креатининов клирънс.

Обучителната брошура по бъбречни увреждания при HIV трябва да съдържа следните основни ключови послания:

- това че съществува повишен риск от бъбречно заболяване при заразените с HIV пациенти, свързано с тенофовир дизопроксил, съдържащите продукти като Atripla;
- Atripla не се препоръчва при пациенти с умерено или тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 50 ml/min);
- това че употребата на Atripla трябва да се избягва с едновременна или скорошна употреба на нефротоксични лекарствени продукти. Ако Atripla се използва с нефротоксични лекарствени продукти, бъбречната функция трябва да бъде непрекъснато наблюдавана според препоръчителната схема;
- това че пациентите трябва да имат оценка на бъбречната функция на изходно ниво, преди да започнат лечение с Atripla;
- значението на редовното наблюдение на бъбречната функция по време на лечение с Atripla;
- препоръчителна схема за наблюдаване на бъбречната функция, като се има предвид наличието или отсъствието на допълнителни рискови фактори за бъбречно увреждане;
- ако серумният фосфат е < 1,5 mg/dl или креатининовият клирънс спадне по време на лечение до < 50 ml/min, бъбречната функция трябва да бъде оценена отново в рамките на една седмица. Ако се потвърди, че креатининовият клирънс е < 50 ml/min или че серумният фосфат спадне до < 1,0 mg/dl, лечението с Atripla трябва да се преустанови. Прекъсване на лечението с Atripla трябва да се обсъди и в случай на прогресивно влошаване на бъбречната функция, когато не е установена друга причина;
- инструкции за използване на линията за креатининов клирънс.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТИ НА БУТИЛКАТА И КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Atripla 600 mg/200 mg/245 mg филмирани таблетки
ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 600 mg ефавиренц, 200 mg емтрицитабин и 245 mg тенофовир дизопроксил (като фумарат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа натрий, вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 филмирани таблетки
90 (3 бутилки по 30) филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. Съхранявайте бутилката плътно затворена.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/430/001: 30 филмирани таблетки
EU/1/07/430/002: 90 (3 бутилки по 30) филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Атрипла [само на вторичната опаковка]

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор. [само на вторичната опаковка]

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC: {номер}
SN: {номер}

NN: {номер}

[само на вторичната опаковка]

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Atripla 600 mg/200 mg/245 mg филмирани таблетки Ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил (Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Atripla и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Atripla
3. Как да приемате Atripla
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Atripla
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Atripla и за какво се използва

Atripla съдържа три активни съставки, използвани за лечение на инфекция с човешки имунодефицитен вирус (HIV):

- Ефавиренц е нуклеозиден инхибитор на обратна транскриптаза (ННИОТ)
- Емтрицитабин е нуклеозиден инхибитор на обратна транскриптаза (НИОТ)
- Тенофовир е нуклеотиден инхибитор на обратна транскриптаза (НИОТ)

Всяка една от активните съставки, познати и като антиретровирусни лекарства, действа чрез потискане активността на ензима (обратна транскриптаза), който е необходим за размножаването на вируса.

Atripla е за лечение на инфекции с човешки имунодефицитен вирус (HIV) при възрастни над 18 и повече години, които преди това са били лекувани с други антиретровирусни лекарства и тяхната HIV-1 инфекция е под контрол за най-малко три месеца. Пациентите не трябва да са имали неуспех при предишно HIV-лечение.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Atripla

Не приемайте Atripla

- **ако сте алергични** към ефавиренц, емтрицитабин, тенофовир, тенофовир дизопроксил или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- **ако имате тежко чернодробно заболяване.**

- ако имате нарушение на сърцето, като например абнормен електрически сигнал, наречен удължаване на QT-интервала, който Ви поставя във висок риск от тежки сърдечни ритъмни проблеми (камерна тахикардия тип „тирбушон“).
- ако някой от Вашето семейство (родители, баби и дядовци, братя или сестри) е починал внезапно поради сърдечен проблем или има сърдечни проблеми по рождение.
- ако Вашият лекар Ви е казал, че имате високо или ниско ниво на електролити като калий или магнезий в кръвта.
- ако в момента приемате някое от следните лекарства (вижте също „Други лекарства и Atripla“):
 - астемизол или терфенадин (използвани за лечение на сенна хрема или други алергии)
 - бепридил (използван за лечение на сърдечни заболявания)
 - цисаприд (използван за лечение на киселини)
 - елбасвир/гразопревир (използвани за лечение на хепатит С)
 - алкалоиди на моравото рогче (например ерготамин, дихидроерготамин, ергоновин и метилергоновин) (използвани за лечение на мигрена и клъстерно главоболие)
 - мидазолам или триаололам (използвани да помагат при безсъние)
 - пимозид, имипрамин, амитриптилин или кломипрамин (използвани за лечение на определени психически състояния)
 - жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) (билков препарат, използван против депресия и безпокойство)
 - вориконазол (използван за лечение гъбични инфекции)
 - флекаинид, метопролол (използвани за лечение на неравномерен сърдечен ритъм)
 - определени антибиотици (макролиди, флуорохинолони, имидазол)
 - триазолови противогъбични средства
 - определени антималярни средства
 - метадон (използван за лечение на пристрастяване към опиати)

→ Ако приемате някои от тези лекарства, уведомете Вашия лекар незабавно. Приемането на тези лекарства заедно с Atripla може да причини сериозни или животозастрашаващи нежелани лекарствени реакции или да попречи на правилното действие на тези лекарства.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Atripla.

- Когато приемате това лекарство, **вие все още може да предадете HIV**, въпреки че рискът се понижава от ефективна антиретровирусна терапия. Обсъдете с Вашия лекар необходимите предпазни мерки, за да избегнете инфектиране на други хора. Това лекарство не лекува напълно HIV инфекцията. Докато приемате Atripla все още можете да развиете инфекции или други заболявания, свързани с HIV инфекцията.
- Докато приемате Atripla трябва да останете под лекарско наблюдение.
- **Информирайте лекаря си:**
 - ако приемате други лекарства, съдържащи ефавиренц, емтрицитабин, тенофовир дизопроксил, тенофовир алафенамид, ламивудин или адефовир дипивоксил. Atripla не бива да се приема едновременно с никое от тези лекарства.

- **ако имате или сте имали бъбречно заболяване** или ако изследванията показват проблеми с бъбреците Ви. Atripla не се препоръчва, ако имате умерено до тежко бъбречно заболяване.

Atripla може да засегне бъбреците Ви. Преди да започнете лечението, Вашият лекар може да назначи кръвни изследвания за оценка на бъбречната функция. Вашият лекар също така може да назначи кръвни изследвания по време на лечението за проследяване състоянието на Вашите бъбреци.

Atripla обикновено не се приема с други лекарства, които могат да увредят бъбреците (вижте *Други лекарства и Atripla*). Ако това не може да се избегне, Вашият лекар трябва да контролира състоянието на бъбречната Ви функция веднъж седмично.

- **ако имате нарушение на сърцето, като абнормен електрически сигнал, наречен удължаване на QT интервала.**
- **ако имате анамнеза за психическо заболяване**, включително депресия или злоупотреба с алкохол и наркотици. Информирайте незабавно Вашия лекар, ако се чувствате депресирани, имате мисли за самоубийство или странни мисли (вижте точка 4, *Възможни нежелани реакции*).
- **ако имате анамнеза за гърчове (припадъци или пристъпи)** или ако сте били лекувани с противогърчови лекарства като карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин. Ако взимате някое от тези лекарства, може да се наложи Вашият лекар да провери нивото на противогърчовото лекарство в кръвта Ви, за да бъде сигурен, че то не е повлияно при едновременен прием с Atripla. Вашият лекар може да Ви предпише друго противогърчово лекарство.
- **ако имате анамнеза за чернодробно заболяване, включително хроничен активен хепатит.** Пациенти с чернодробно заболяване, включително хроничен хепатит В или С, лекувани с комбинирани антиретровирусни лекарства, са по-застрашени от тежки и потенциално животозастрашаващи чернодробни проблеми. Вашият лекар може да направи кръвни изследвания, за да провери колко добре функционира черният Ви дроб или може да смени лечението Ви с друго лекарство. **Не взимайте Atripla, ако имате тежко чернодробно заболяване** (вижте по-горе в точка 2, *Не приемайте Atripla*).
- ако имате хепатит В инфекция, Вашият лекар внимателно ще прецени кой е най-добрият режим на лечение за Вас. Тенофовир дизопроксил и емтрицитабин, две от активните съставки на Atripla, показват известно действие срещу вируса на хепатит В, въпреки че емтрицитабин не е одобрен за лечение на инфекция с хепатит В. Симптомите на Вашето хепатитно заболяване може да се влошат след прекъсване приема на Atripla. Тогава Вашият лекар може да Ви назначи редовни кръвни изследвания, за да проверява колко добре функционира черният Ви дроб (вижте точка 3, *Ако преустановите приема на Atripla*).
- независимо от наличието на анамнеза на чернодробно заболяване, Вашият лекар ще предвиди рутинни кръвни изследвания, за да проверява как функционира черният Ви дроб.
- **ако сте над 65 години.** Няма проучвания при достатъчен брой пациенти над 65 годишна възраст. Ако сте над 65 години и Ви е предписан Atripla, Вашият лекар ще Ви наблюдава внимателно.

- **След като започнете приема на Atripla, внимавайте за:**

- **признаци като замаяност, трудно заспиване, сънливост, затруднена концентрация или ярки сънища.** Тези нежелани лекарствени реакции могат да се проявяват през първите 1 или 2 дни от лечението и обикновено отшумяват след първите 2 до 4 седмици.
- **признаци като кожен обрив.** Atripla може да причини обриви. Ако забележите признаци на тежък обрив с мехури и висока температура, спрете приема на Atripla и незабавно уведомете лекаря си. Ако имате обрив, докато вземате друг ННИОТ, може да сте изложени на по-голям риск от обрив при прием на Atripla.
- **признаци на възпаление или инфекция.** При някои пациенти с напреднала HIV инфекция (СПИН) и анамнеза на опортюнистична инфекция, могат да се появят симптоми на възпаление от предишни инфекции скоро след започване на анти-HIV лечение. Смята се, че тези симптоми се дължат на подобряване на имунни реакции на организма, позволяващи му да се бори с инфекциите, които могат да съществуват без видими симптоми. Ако забележите симптоми на инфекция, моля уведомете Вашия лекар незабавно.

В допълнение към опортюнистичните инфекции може да настъпят също и автоимунни нарушения (състояния, които настъпват, когато имунната система атакува здравата тъкан на организма), след като започнете да приемате лекарства за лечение на HIV инфекцията. Автоимунните заболявания може да възникнат много месеци след началото на лечението. Ако забележите каквито и да е симптоми на инфекция или други симптоми, като мускулна слабост, слабост започваща в ръцете и краката и преминаваща нагоре към тялото, сърцебиене, треперене или свръхактивност, информирайте незабавно Вашия лекар, за да потърси необходимото лечение.

- **проблеми с костите.** Някои пациенти, приемащи комбинирани антиретровирусни лекарства могат да развият костно заболяване, наречено остеонекроза (загиване на костната тъкан, причинено от загуба на кръвоснабдяване на костта). Продължителността на комбинираното антиретровирусно лечение, употребата на кортикостероиди, консумацията на алкохол, тежката имуносупресия, повишеният индекс на телесна маса и други могат да бъдат някои от множеството рискови фактори за развитие на това заболяване. Признаци на остеонекроза са ставна скованост и болки (особено в бедрото, коляното и рамото) и затруднения в движението. Ако забележите някои от тези симптоми, моля уведомете Вашия лекар.

Костни проблеми (понякога водещи до фрактури) могат също да се проявят поради увреждане на бъбречните тубуларни клетки (вижте точка 4, *Възможни нежелани реакции*)

Деца и юноши

- **Не давайте Atripla на деца и юноши** под 18-годишна възраст. Употребата на Atripla при деца и юноши не е проучена.

Други лекарства и Atripla

Не бива да приемате Atripla заедно с определени лекарства. Те са описани в *Не приемайте Atripla*, в началото на точка 2. Те включват някои често използвани лекарства и някои билкови препарати (включително жълт кантарион), които могат да причинят сериозни взаимодействия.

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Освен това, Atripla не бива да бъде приеман заедно с други лекарства, съдържащи ефавиренц (освен ако не е препоръчано от Вашия лекар), емтрицитабин, тенофовир дизопроксил, тенофовир алафенамид, ламивудин или адефовир дипивоксил.

Уведомете Вашия лекар, ако вземате други лекарства, които могат да увредят бъбреците Ви. Някои примери включват:

- аминокликозиди, ванкомицин (лекарства за бактериални инфекции)
- фоскарнет, ганцикловир, цидофовир (лекарства за вирусни инфекции)
- амфотерицин В, пентамидин (лекарства за гъбични инфекции)
- интерлевкин-2 (за лечение на рак)
- нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС, за облекчаване на костни и мускулни болки)

Atripla може да взаимодейства с други лекарства, включително растителни препарати, като екстракти от гинко билоба. В резултат на това може да се повлияе количеството Atripla или други лекарства в кръвта Ви. Това може да попречи на правилното действие на лекарството или да влоши някои от нежеланите лекарствени реакции. В някои случаи може да се наложи Вашият лекар да коригира дозата Ви или да провери нивата на лекарствата в кръвта Ви.

Важно е да уведомите Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някое от следните лекарства:

- **Лекарства, съдържащи диданозин (за HIV инфекции):** Приемът на Atripla с други антивирусни лекарства, съдържащи диданозин може да повиши нивата на диданозин в кръвта и да намали броя на CD4 клетките. Наблюдавани са редки случаи на възпаление на панкреаса и лактатна ацидоза (излишък на млечна киселина в кръвта), които понякога завършват със смърт, при едновременен прием на лекарства, съдържащи тенофовир дизопроксил и диданозин. Вашият лекар внимателно ще обмисли евентуалното Ви лечение с лекарства, съдържащи тенофовир и диданозин.
- Други лекарства, използвани за лечение на HIV инфекция: Следните протеазни инхибитори: дарунавир, индинавир, лопинавир/ритонавир, ритонавир или атазанавир, усилен с ритонавир, или саквинавир. Вашият лекар може да Ви предпише алтернативно лекарство или да промени дозата на протеазните инхибитори. Кажете също на Вашия лекар, ако приемате маравирок.
- **Лекарства, използвани за лечение на инфекция с вируса на хепатит С:** боцепревир, елбасвир/гразопревир, симепревир, софосбувир/велпатасвир, софосбувир/велпатасвир/воксилапревир.
- **Лекарства, използвани за понижаване на липидите в кръвта (също наречени статини):** Аторвастатин, правастатин, симвастатин. Atripla може да понижи нивата на статини в кръвта Ви. Вашият лекар ще провери нивата Ви на холестерол и ще реши дали да промени дозата на Вашия статин, ако това е необходимо.
- **Лекарства, използвани за лечение на гърчове/пристъпи (противогърчови):** Карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал. Atripla може да понижи нивата на противогърчовите средства в кръвта Ви. Карбамазепин може да понижи нивата на ефавиренц – една от съставките на Atripla - в кръвта Ви. Вашият лекар трябва да реши дали да Ви предпише друг противогърчов продукт.
- **Лекарства, използвани за лечение на бактериални инфекции**, включително туберкулоза и микобактериум авиум комплекс, свързан със СПИН: Кларитромицин, рифабутин, рифампицин. Може да се наложи Вашият лекар да реши дали да промени дозата Ви или да Ви предпише друг антибиотик. Освен това, може да се наложи Вашият лекар да Ви предпише допълнителна доза ефавиренц за лечение на Вашата HIV инфекция.

- **Лекарства, използвани за лечение на гъбични инфекции (противогъбични препарати):** Итраконазол или позаконазол. Atripla може да понижи количеството итраконазол или позаконазол в кръвта Ви. Вашият лекар може да реши да Ви предпише друг противогъбичен препарат.
- **Лекарства използвани за лечение на малария:** атоваквон/прогуанил или артеметер/лумефантрин. Atripla може да намали количеството атоваквон/прогуанил или артеметер/лумефантрин в кръвта Ви.
- **Хормонални контрацептиви, като например противозачатъчни хапчета, инжекционен контрацептив (например, Депо-Провера), или контрацептив имплантат (например, Импланон):** Трябва да използвате също надежден метод за бариерна контрацепция (вижте *Бременност и кърмене*). Atripla може да е причина хормоналните контрацептиви да нямат ефект. Наблюдавани са бременности при жени, които са приемали ефавиренц, компонент на Atripla, докато са използвали контрацептивен имплантат, въпреки че не е било установено, че терапия с ефавиренц е причина противозачатъчните да няма ефект.
- **Сертралин** - лекарство, използвано за лечение на депресия. Може да се наложи Вашият лекар да промени дозата Ви сертралин.
- **Бупропион**, лекарство, използвано за лечение на депресия или да Ви помогне да спрете да пушите, тъй като може да се наложи Вашият лекар да смени дозата Ви бупропион.
- **Дилтиазем или сходни лекарства (наречени блокери на калциевите канали):** Когато започнете прием на Atripla, може да се наложи Вашият лекар да коригира дозата Ви блокер на калциевите канали.
- **Лекарства използвани за предотвратяване на реакцията на отхвърляне на трансплантиран орган, (наречени още имуносупресори)** като циклоспорин, такролимус или сиролимус. Когато започнете да приемате Atripla, Вашият лекар ще проследява внимателно плазмените концентрации на имуносупресора, като може да се наложи да уточни дозировката му.
- **Варфарин или аценокумарол** (лекарство, използвано за намаляване съсирването на кръвта): Може да е необходимо Вашият лекар да коригира дозата на варфарин или аценокумарол.
- **Екстракти от гинко билоба** (растителен препарат)

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Жените не бива да забременяват по време на лечение с Atripla и 12 седмици след това.

Вашият лекар може да поиска да си направите тест за бременност, за да е сигурно, че не сте бременна преди започване на лечение с Atripla.

Ако е възможно да забременеете, докато приемате Atripla, трябва да използвате надеждна форма на бариерна контрацепция (например презерватив) заедно с други методи за контрацепция, включително перорални (хапчета) или други хормонални контрацептиви (например имплантати, инжекции). Ефавиренц – една от активните съставки на Atripla може да остане в кръвта Ви известно време след спиране на лечението. Поради тази причина трябва да продължите да използвате контрацептивни мерки, като горе споменатите 12 седмици след като сте спрели да приемате Atripla.

Незабавно уведомете лекаря си ако сте бременна или имате намерение да забременеете.

Ако сте бременна, трябва да вземате Atripla само, ако Вашият лекар реши, че това е крайно необходимо.

Наблюдавани са сериозни вродени дефекти при неродени животни и бебета на жени, лекувани с ефавиренц по време на бременност.

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство.

Ако по време на бременността сте приемали Atripla, Вашият лекар може да назначи редовни кръвни изследвания, както и други диагностични изследвания, за да следи развитието на детето Ви. При деца, чиито майки са приемали НИОТ по време на бременността, ползата от защитата срещу ХИВ е по голяма от риска от нежелани реакции.

Не кърмете по време на лечение с Atripla. Както HIV, така и други съставки на Atripla могат да преминат през кърмата и да причинят сериозна вреда на Вашето бебе.

Шофиране и работа с машини

Atripla може да причини замаяване, нарушена концентрация и сънливост. Ако почувствате ефект от лекарството не шофирайте и не използвайте никакви инструменти или машини.

Atripla съдържа натрий

Това лекарство съдържа 23,6 mg натрий (основна съставка на готварската/трапезната сол) във всяка таблетка. Това количество е еквивалентно на 1,2% от препоръчителния максимален дневен прием на натрий за възрастни.

3. Как да приемате Atripla

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната доза е:

Една таблетка всеки ден, приета през устата. Atripla трябва да се приема на празен стомах (обикновено определено като 1 час преди или 2 часа след хранене), за предпочитане преди лягане. Това може да направи някои нежелани лекарствени реакции (например замаяност, сънливост) по-малко неприятни. Поглъщайте Atripla цяла с вода.

Atripla трябва да се приема всеки ден.

Ако Вашият лекар реши да спре една от съставките на Atripla, може да Ви бъде предписан ефавиренц, емтрицитабин и/или тенофовир дизопроксил поотделно или заедно с други лекарства за лечение на Вашата HIV инфекция.

Ако сте приели повече от необходимата доза Atripla

Ако случайно сте приели прекалено много таблетки Atripla, може да сте с повишен риск за поява на възможни нежелани реакции от това лекарство (вижте точка 4, *Възможни нежелани реакции*). Свържете се с Вашия лекар или най-близкото отделение за спешна медицинска помощ за съвет. Носете бутилката от таблетките с Вас, за да можете лесно да опишете какво сте приели.

Ако сте пропуснали да приемете Atripla

Важно е да не пропускате доза Atripla.

Ако пропуснете доза Atripla до 12 часа от обичайното време за прием, вземете я възможно най-скоро и приемете следващата си доза в обичайното време.

Ако е почти време за следващата Ви доза (по-малко от 12 часа), не вземайте пропуснатата доза. Изчакайте и вземете следващата доза в обичайния час. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата таблетка.

Ако повърнете таблетката (до 1 час след приема на Atripla), трябва да вземете друга таблетка. Не чакайте времето за прием на следващата доза. Не е необходимо да вземате друга таблетка, ако започнете да повръщате, след като е изминал повече от 1 час след приема на Atripla.

Ако сте спрели приема на Atripla

Не спирайте приема на Atripla, без да говорите с Вашия лекар. Спирането на Atripla може сериозно да повлияе на Вашата реакция към бъдещо лечение. Ако приемът на Atripla е спрял, говорете с лекаря си преди отново да започнете да приемате таблетки Atripla. Вашият лекар може да реши да Ви предпише отделни съставки на Atripla, ако имате проблеми или се нуждаете от корекция на дозата.

Когато запасите Ви от Atripla започнат да намаляват, вземете още от Вашия лекар или фармацевт. Това е много важно, тъй като количеството на вируса може да започне да се увеличава, ако лекарството се спре дори за кратък период от време. Вирусът може да стане по-труден за лечение.

Ако имате едновременно HIV инфекция и хепатит В е особено важно да не спирате лечението с Atripla без първо да сте разговаряли с Вашия лекар. Кръвни изследвания или признаци при някои пациенти показват влошаване на хепатита след спиране на емтрицитабин или тенофовир дизопроксил (две от трите съставки на Atripla). Ако се прекрати лечението с Atripla, Вашият лекар може да препоръча да възобновите лечението за хепатит В. Може да се изисква кръвно изследване за оценка на функцията на черния Ви дроб 4 месеца след спиране на лечението. При някои пациенти с напреднало чернодробно заболяване или цироза не се препоръчва преустановяване на лечението, тъй като това може да доведе до влошаване на хепатита Ви, което може да е животозастрашаващо.

→ Уведомете лекаря си незабавно за нови или необичайни симптоми след спиране на лечението, особено за симптоми, които свързвате с хепатит В инфекция.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

По време на лечение за ХИВ може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Това отчасти е свързано с възстановяването на здравето и начина на живот, а по отношение на липидите в кръвта понякога е свързано и със самите лекарства за ХИВ. Вашият лекар ще направи изследвания за тези промени.

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Възможни сериозни нежелани реакции: веднага информирайте Вашия лекар

- **лактатната ацидоза** (излишък на млечна киселина в кръвта) е **рядка** (може да засегне до 1 на всеки 1 000 пациенти), но сериозна нежелана реакция, която може да бъде фатална. Следните нежелани реакции могат да са признаци на лактатна ацидоза:
 - дълбоко учестено дишане
 - сънливост
 - чувство на повдигане (гадене), повръщане и болки в стомаха.

→ Ако мислите, че може да имате лактатна ацидоза, свържете се веднага с Вашия лекар.

Други възможни сериозни нежелани реакции

Следните нежелани реакции са **нечести** (те могат да засегнат до 1 на всеки 100 пациенти):

- алергична реакция (свръхчувствителност), която може да причини тежки кожни реакции (синдром на Стивънс–Джонсън, еритема мултиформе, вижте точка 2)
- подуване на лицето, устните, езика или гърлото
- гневно поведение, мисли за самоубийство, странни мисли, параноя, невъзможност за ясно мислене, влияние върху настроението, виждане или чуване на неща, които не съществуват (халюцинации), опити за самоубийство, промяна на личността (психоза), кататония (състояние, при което за определен период тялото на пациента е застинало в една поза и липсва словесен контакт).
- болки в корема (стомаха), причинени от възпаление на панкреаса
- забравяне, объркване, припадъци (гърчове), несвързан говор, тремор (треперене)
- пожълтяване на кожата или очите, сърбеж или болка в корема (стомаха), причинени от възпаление на черния дроб
- увреждане на бъбречните тубули

Психични нежелани реакции, в допълнение на описаните горе, включват налудности (грешни убеждения), невроза. Някои пациенти са извършили самоубийство. Тези проблеми обикновено се проявяват по-често при лица с предшестващо психическо заболяване. Винаги уведомявайте незабавно Вашия лекар, ако имате тези симптоми.

Нежеланите реакции от страна на черния дроб: Ако Вие сте инфектирани и с вируса на хепатит В, може да получите обостряне на хепатита след прекратяване на терапията (вижте точка 3).

Следните нежелани реакции са **редки** (те могат да засегнат до 1 на всеки 1 000 пациенти):

- чернодробна недостатъчност, в някои случаи водеща до смърт или трансплантация на черен дроб. Повечето случаи са при пациенти, които вече са имали чернодробно заболяване, но има и няколко съобщени случая при пациенти без съществуващо чернодробно заболяване;
- възпаление на бъбреците, отделяне на голямо количество урина и чувство на жажда;
- болки в гърба, причинени от проблеми с бъбреците, включително бъбречна недостатъчност. Вашият лекар може да направи кръвни изследвания, за да провери дали бъбреците Ви функционират нормално;
- омекване на костите (с костна болка и понякога водещо до фрактури), което може да се появи поради увреждане на бъбречните тубулни клетки;
- затлъстяване на черния дроб.

→ Ако мислите, че може да имате някои от тези сериозни нежелани реакции, информирайте Вашия лекар.

Най-често срещани нежелани реакции

Следните нежелани реакции са **много чести** (те могат да засегнат повече от 1 на 10 пациенти)

- замаяност, главоболие, диария, чувство на повдигане (гадене), повръщане
- обриви (включително червени точки или петна, понякога с мехури и подуване на кожата), които може да се дължат на алергични реакции
- чувство на слабост

Изследванията могат да покажат също:

- понижени нива на фосфати в кръвта
- повишени нива на креатинкиназа в кръвта, което може да доведе до мускулни болки и слабост

Други възможни нежелани реакции

Следните нежелани реакции са **чести** (те могат да засегнат до 1 на 10 пациенти)

- алергични реакции
- нарушения в координацията и равновесието
- чувство за тревожност и депресия
- безсъние, патологични сънища, затруднена концентрация, сънливост
- болка, стомашна болка
- проблеми с храносмилането, водещи до дискомфорт след хранене, чувство за подуване, газове
- загуба на апетит
- умора
- сърбеж
- промени в цвета на кожата, включително потъмняване на кожата на петна, често започващо от дланите и долната страна на ходилата

Изследванията могат да покажат също:

- нисък брой бели кръвни клетки (намаленият брой бели кръвни клетки може да Ви направи по-податливи на инфекция)
- проблеми с черния дроб и панкреаса
- увеличени нива на мастни киселини (триглицериди), билирубин или захар в кръвта

Следните нежелани реакции са **нечести** (те могат да засегнат до 1 на всеки 100 пациенти):

- разрушаване на мускулната тъкан, мускулна болка или мускулна слабост
- анемия (нисък брой на червени кръвни клетки)
- чувство на виене на свят (вертиго), свирене, звън или друг постоянен шум в ушите
- замъглено зрение
- студени тръпки
- уголемяване на гърдите при мъжете
- намаляване на сексуалното влечение
- зачервяване
- сухота в устата
- повишен апетит

Изследванията могат да покажат също:

- понижен калий в кръвта
- повишен креатинин в кръвта

- белтък в урината
- повишен холестерол в кръвта

Разрушаването на мускулната тъкан, размекването на костите (с костна болка и понякога водещо до фрактури), мускулната болка, мускулната слабост и понижаването на калия или фосфата в кръвта може да се проявят като резултат на увреждане на бъбречните тубулни клетки.

Следните нежелани реакции са **редки** (те могат да засегнат до 1 на всеки 1 000 пациенти)

- сърбящ обрив по кожата, причинен от реакция към слънчевата светлина

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Atripla

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета/картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. Съхранявайте бутилката плътно затворена.

Не изхвърляйте лекарства в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Atripla

- Активните вещества са ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир дизопроксил. Всяка филмирана таблетка Atripla съдържа 600 mg ефавиренц, 200 mg емтрицитабин и 245 mg тенофовир дизопроксил (под формата на фумарат).
- Другите съставки в таблетката са кроскармелоза натрий, хипролоза, магнезиев стеарат, микрокристална целулоза, натриев лаурилсулфат. Направете справка с точка 2 „Atripla съдържа натрий“.
- Другите съставки във филмовото покритие на таблетката са черен железен оксид, червен железен оксид, макрогол 3350, поли(винил алкохол), талк, титанов диоксид.

Как изглежда Atripla и какво съдържа опаковката

Филмираните таблетки Atripla са розови, с форма на капсула, с вдлъбнато релефно означение „123“ от едната страна и гладки от другата. Atripla се доставя в бутилки с по 30 таблетки (с пликче със силикагел, което трябва да се държи в бутилката, за да предпазва таблетките). Силикагелът сушилител се съдържа в отделно пликче и не бива да се поглъща.

Предлагат се следните опаковки: картонени опаковки, съдържащи 1 бутилка с 30 филмирани таблетки и 90 (3 бутилки по 30) филмирани таблетки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба:

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

Производител:

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Gilead Sciences 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

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.