

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Atripla 600 mg/200 mg/245 mg filmovertrukne tabletter.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukken tablet indeholder 600 mg efavirenz, 200 mg emtricitabin og 245 mg tenofoviridisoproxil (som fumarat).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver filmovertrukken tablet indeholder 1 mmol (23,6 mg) natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukken tablet.

Lyserød, kapselformet, filmovertrukken tablet, der måler 20 mm x 10,4 mm. Den er præget med „123“ på den ene side; den anden side er glat.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Atripla er en fastdosis-kombination af efavirenz, emtricitabin og tenofoviridisoproxilfumarat. Atripla er indiceret til behandling af human immundefekt virus-1 (hiv-1)-infektion hos voksne i alderen 18 år og derover med virologisk suppression til hiv-1-rna-koncentrationer < 50 kopier/ml, som er i antiretroviral kombinationsbehandling og har været det i mere end 3 måneder. Patienter må ikke tidligere have oplevet virologisk svigt under antiretroviral behandling, og de må ikke før deres første antiretrovirale behandling have haft virustammer med mutationer, der kan give signifikant resistens over for en eller flere af de tre komponenter, som Atripla indeholder (se pkt. 4.4 og 5.1).

Påvisning af Atriplas gavnlige virkning er primært baseret på 48-ugers data fra et klinisk studie, hvor patienter med stabil virologisk suppression i antiretroviral kombinationsbehandling skiftede til Atripla (se pkt. 5.1). Der findes for tiden ingen data fra kliniske studier med Atripla til behandlingsnaive patienter eller patienter, som tidligere har fået massiv behandling.

Der er ingen tilgængelige data til at understøtte kombinationen af Atripla og andre antiretrovirale lægemidler.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen bør initieres af en læge, der har erfaring med behandling af hiv-infektion.

Dosering

Voksne

Den anbefalede dosis af Atripla er én tablet, taget oralt, én gang dagligt.

Hvis en patient glemmer at tage en dosis Atripla i mindre end 12 timer efter tidspunktet, hvor patienten normalt tager dosen, skal patienten tage Atripla så snart som muligt og derefter fortsætte med den normale doseringsplan. Hvis en patient glemmer at tage en dosis Atripla i mere end 12 timer,

og det næsten er tid til næste dosis, skal patienten ikke tage den manglende dosis, men blot fortsætte med den normale doseringsplan.

Hvis patienten kaster op inden for 1 time efter at have taget Atripla, skal der tages en ny tablet. Hvis patienten kaster op mere end 1 time efter at have taget Atripla, skal patienten ikke tage en ny dosis.

Det anbefales, at Atripla tages på tom mave, da mad kan øge efavirenz-eksponeringen og kan føre til øget bivirkningsfrekvens (se pkt. 4.4 og 4.8). Dosering ved sengetid anbefales for at forbedre tolerabiliteten af efavirenz med hensyn til neurologiske bivirkninger (se pkt. 4.8).

Det forudses, at tenofovir-eksponeringen (AUC) vil være ca. 30% lavere efter administration af Atripla på tom mave sammenlignet med tenofovirdisoproxil, når denne tages som individuel komponent sammen med mad (se pkt. 5.2). Data vedrørende den kliniske fortolkning af den reducerede farmakokinetiske eksponering er ikke tilgængelige. Den kliniske betydning af denne reduktion må forventes at være begrænset hos virologisk suppresserede patienter (se pkt. 5.1).

Hvis seponering af en af komponenterne i Atripla er indiceret, eller hvis modifikation af dosis er nødvendig, er separate præparater med efavirenz, emtricitabin og tenofovirdisoproxil tilgængelige. Se produktresuméet for disse lægemidler.

Hvis behandling med Atripla seponeres, bør efavirenz' lange halveringstid (se pkt. 5.2) samt tenofovirs og emtricitabins lange intracellulære halveringstid tages i betragtning. På grund af den individuelle variabilitet i disse parametre samt risikoen for resistensudvikling bør anbefalingerne for hiv-behandling konsulteres, idet årsagen til seponering også tages med i overvejelserne.

Dosisjustering: Hvis Atripla gives samtidigt med rifampicin til patienter, der vejer 50 kg eller derover, kan det overvejes at give yderligere 200 mg efavirenz/dag (800 mg i alt) (se pkt. 4.5).

Særlige populationer

Ældre

Atripla bør administreres med forsigtighed til ældre patienter (se pkt. 4.4).

Nedsat nyrefunktion

Atripla bør ikke gives til patienter med moderat eller svær nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 50 ml/min). Hos patienter med moderat eller svær nedsat nyrefunktion er det nødvendigt med justering af dosisintervallet for emtricitabin og tenofovirdisoproxil, som ikke kan opnås med kombinationstabletten (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsat leverfunktion

Atriplas farmakokinetik er ikke undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion. Patienter med let leversygdom (Child-Pugh-Turcotte (CPT), klasse A) kan behandles med den dosis, der normalt anbefales for Atripla (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2). Patienterne bør monitoreres omhyggeligt for bivirkninger, især symptomer fra nervesystemet, der er relateret til efavirenz (se pkt. 4.3 og 4.4).

Hvis behandling med Atripla seponeres hos patienter, der har både hiv og HBV, bør disse patienter monitoreres tæt for tegn på forværring af hepatitis (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Atriplas sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt (se pkt. 5.2).

Administration

Atripla-tabletter skal synkes hele sammen med vand, én gang dagligt.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Svært nedsat leverfunktion (CPT klasse C) (se pkt. 5.2).

Samtidig administration med terfenadin, astemizol, cisaprid, midazolam, triazolam, primozid, bepridil eller ergotalkaloider (f.eks. ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin og methylergonovin).

Konkurrence om cytochrom P450 (CYP) 3A4 fra efavirenz kan resultere i hæmning af metabolismen. Dette kan medføre risiko for alvorlige og/eller livstruende bivirkninger (f.eks. hjertearytmier, forlænget sedation eller respirationsdepression) (se pkt. 4.5).

Samtidig administration med elbasvir/grazoprevir på grund af de forventede signifikante fald i plasmakoncentrationer af elbasvir og grazoprevir. Denne virkning skyldes efavirenz' induktion af CYP3A4 eller P-gp og kan medføre, at den terapeutiske virkning af elbasvir/grazoprevir forsvinder (se pkt. 4.5).

Samtidig administration med voriconazol. Efavirenz reducerer plasmakoncentrationen af voriconazol signifikant, mens voriconazol også reducerer plasmakoncentrationen af efavirenz signifikant. Da Atripla er et fastdosis kombinationsprodukt, kan efavirenzdosis ikke ændres (se pkt. 4.5).

Samtidig administration med naturlægemidler, som indeholder perikon (*Hypericum perforatum*) på grund af risiko for reduktion i plasmakoncentrationerne samt reduceret klinisk virkning af efavirenz (se pkt. 4.5).

Administration til patienter med:

- En familieanamnese med pludseligt dødsfald eller med kongenit forlængelse af QTc-intervallet på elektrokardiogrammer eller med andre kliniske tilstande, som vides at forlænge QTc-intervallet.
- En anamnese med symptomatiske hjertearytmier eller med klinisk relevant bradykardi eller med kongestiv hjerteinsufficiens ledsaget af nedsat venstre ventrikel uddrivningsfraktion.
- Svær forstyrrelse i elektrolytbalancen, f.eks. hypokaliæmi eller hypomagnesiæmi.

Samtidig administration med lægemidler, som vides at forlænge QTc-intervallet (proarytmika).

Disse lægemidler omfatter:

- antiarytmika af klasse IA og III
- neuroleptika, antidepressiva
- visse antibiotika, herunder stoffer fra følgende klasser: makrolider, fluorokinoloner, imidazol- og triazol-antimykotika
- visse non-sederende antihistaminer (terfenadin, astemizol)
- cisaprid
- flecainid
- visse antimalariamidler
- methadon (se pkt. 4.4, 4.5 og 5.1)

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Samtidig administration med andre lægemidler

Som en fast kombination bør Atripla ikke gives samtidigt med andre lægemidler, der indeholder de samme aktive komponenter, emtricitabin eller tenofoviridisoproxil. Atripla bør ikke administreres samtidigt med lægemidler, der indeholder efavirenz, medmindre det er nødvendigt på grund af dosisjustering, f.eks. med rifampicin (se pkt. 4.2). På grund af ligheder med emtricitabin bør Atripla

ikke gives samtidigt med andre cytidinaloger som lamivudin (se pkt. 4.5). Atripla må ikke gives samtidigt med adefovirdipivoxil eller med lægemidler, som indeholder tenofoviralafenamid.

Samtidig administration af Atripla og didanosin frarådes, da didanosin-eksponeringen øges signifikant efter samtidig administration af tenofovirdisoproxil (se pkt. 4.5), hvilket kan øge risikoen for didanosin-relaterede bivirkninger (se pkt. 4.5). Der er rapporteret sjældne tilfælde af pancreatitis og laktatacidose, og nogle af disse tilfælde var letale.

Samtidig administration af Atripla og sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir frarådes, da plasmakoncentrationen af velpatasvir og voxilaprevir forventes at blive reduceret efter samtidig administration af efavirenz, som kan resultere i manglende terapeutisk virkning af sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (se pkt. 4.5).

Der foreligger ingen data om sikkerheden og virkningen af Atripla i kombination med andre antiretrovirale lægemidler.

Samtidig brug af Ginkgo biloba-ekstrakt frarådes (se pkt. 4.5).

Ved skift fra en antiretroviral behandling, der er baseret på proteasehæmmere

De eksisterende data, antyder, at det kan medføre en reduktion i behandlingsresponsen, når patienter skifter fra en antiretroviral behandling, der er baseret på proteasehæmmere, til Atripla, (se pkt. 5.1). Disse patienter skal monitoreres omhyggeligt for bivirkninger og stigning i viræmi, da sikkerhedsprofilen for efavirenz er forskellig fra proteasehæmmeres sikkerhedsprofil.

Opportunistiske infektioner

Patienter, der får Atripla eller anden antiretroviral behandling, kan fortsat udvikle opportunistiske infektioner og andre hiv-relaterede komplikationer og bør derfor fortsætte under tæt klinisk observation af læger, der har erfaring med behandling af patienter med hiv-associerede sygdomme.

Overførsel af hiv

Selvom effektiv viral suppression med antiretroviral behandling har vist sig at nedsætte risikoen væsentligt for seksuel overførsel, kan en residual risiko ikke udelukkes. Der bør træffes foranstaltninger med henblik på at forebygge overførsel i overensstemmelse med nationale retningslinjer.

Virkning af mad

Administration af Atripla sammen med mad kan øge efavirenz-eksponeringen (se pkt. 5.2) og kan føre til øget bivirkningsfrekvens (se pkt. 4.8). Det anbefales, at Atripla tages på tom mave, helst ved sengetid.

Lever sygdom

Atriplas farmakokinetik, sikkerhed og virkning er ikke klarlagt hos patienter med signifikante, tilgrundliggende leversygdomme (se pkt. 5.2). Atripla er kontraindiceret hos patienter med svær nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3) og bør ikke anvendes til patienter med moderat nedsat leverfunktion. Da efavirenz hovedsageligt metaboliseres ved hjælp af CYP-systemet, bør forsigtighed udvises ved administration af Atripla til patienter med let nedsat leverfunktion. Disse patienter bør monitoreres omhyggeligt med henblik på efavirenz-bivirkninger, især symptomer fra nervesystemet. Der bør regelmæssigt udføres laboratorietests til evaluering af deres leversygdom (se pkt. 4.2).

Hos patienter med tidligere tilfælde af leverdysfunktion, herunder kronisk aktiv hepatitis, er der en øget forekomst af unormal leverfunktion under antiretroviral kombinationsbehandling (CART), og disse patienter bør monitoreres i henhold til standardprocedurer. Ved tegn på forværring af

leversygdom eller vedvarende forhøjelse af serumaminotransferaser til mere end 5 gange den øvre normalgrænse, skal fordelene ved fortsat behandling med Atripla vurderes i forhold til de potentielle risici ved signifikant levertoksicitet. Hos sådanne patienter bør det overvejes at afbryde eller seponere behandlingen (se pkt. 4.8).

Hos patienter, der er behandlet med andre lægemidler, der sættes i forbindelse med levertoksicitet, anbefales monitorering af leverenzzymer.

Leverproblemer

Efter markedsføring er der også indberettet om leversvigt hos patienter uden præeksisterende leversygdom eller andre identificerede risikofaktorer (se pkt. 4.8). Monitorering af leverenzzymer bør overvejes hos alle patienter, uanset om der er leverdysfunktion eller andre risikofaktorer i anamnesen.

Patienter med hiv, som samtidigt er inficerede med hepatitis B- (HBV) eller C-(HVC)virus

Hos patienter med kronisk hepatitis B eller C, som behandles med CART, er der en øget risiko for svære og potentielt fatale, hepatiske bivirkninger.

Læger bør holde sig til de aktuelle hiv-behandlingsretningslinjer for optimal håndtering af hiv-infektion hos patienter med samtidig infektion med HBV.

I tilfælde af samtidig antiviral behandling af hepatitis B eller C henvises der også til de relevante produktresuméer for disse lægemidler.

Sikkerhed og virkning af Atripla er ikke undersøgt til behandling af kronisk HBV-infektion. Emtricitabin og tenofovir, individuelt og i kombinationsbehandling, har udvist aktivitet mod HBV i farmakodynamiske studier (se pkt. 5.1). Begrænset klinisk erfaring tyder på, at emtricitabin og tenofovir-disoproxil har anti-HBV-aktivitet, når de anvendes i antiretroviral kombinationsbehandling til at kontrollere hiv-infektion. Seponering af Atripla hos patienter, der har både hiv og HBV, kan være forbundet med svær, akut forværring af hepatitis. Patienter med hiv-infektion, som samtidigt er inficerede med HBV, og som seponerer behandlingen med Atripla, bør overvåges nøje med både klinisk og laboriemæssig opfølgning i mindst 4 måneder efter, at behandling med Atripla er ophørt. Genoptagelse af hepatitis B-behandling kan være nødvendig. Behandlingen bør ikke seponeres hos patienter med fremskreden leversygdom eller levercirrose, da forværringen efter behandlingsophør kan føre til hepatisk dekomensation.

QTc-forlængelse

Der er set QTc-forlængelse i forbindelse med brug af efavirenz (se pkt. 4.5 og 5.1). For patienter, som har øget risiko for Torsade de Pointes, eller som får lægemidler, der er forbundet med kendt risiko for Torsade de Pointes, bør alternativer til Atripla overvejes.

Psykiatriske symptomer

Psykiatriske bivirkninger er indberettet hos patienter behandlet med efavirenz. Patienter med psykiatriske lidelser i anamnesen synes at have større risiko for alvorlige psykiatriske bivirkninger. Specielt har svær depression været mere hyppig hos patienter med depression i anamnesen. Efter markedsføring har der ligeledes været indberetninger vedrørende svær depression, selvmord, vrangforestillinger, psykose-lignende adfærd og katatoni. Patienterne bør rådes til straks at kontakte deres læge, hvis de oplever symptomer som svær depression, psykose eller selvmordstanker, med henblik på vurdering af, om symptomerne er relateret til brugen af efavirenz, og hvis dette er tilfældet, for at beslutte hvorvidt risici ved fortsat behandling overstiger fordelene (se pkt. 4.8).

Symptomer fra nervesystemet

Symptomer, der inkluderer, men ikke er begrænset til, svimmelhed, søvnløshed, døsighed, nedsat koncentrationsevne og abnorme drømme er hyppigt indberettede bivirkninger hos patienter i kliniske studier i behandling med efavirenz 600 mg dagligt. Svimmelhed er også set i kliniske studier med

emtricitabin og tenofoviridisoproxil. Hovedpine er indberettet i kliniske studier med emtricitabin (se pkt. 4.8). Symptomer fra nervesystemet associeret med efavirenz starter sædvanligvis inden for de første 1-2 dage af behandlingen og svinder sædvanligvis efter de første 2-4 uger. Patienterne bør informeres om, at disse almindelige bivirkninger sandsynligvis bedres ved fortsat behandling, og at de ikke betyder, at der efterfølgende vil opstå nogle af de mindre hyppige psykiatriske symptomer.

Kramper

Der er set krampeanfald hos patienter i efavirenzbehandling, sædvanligvis i forbindelse med kramper i anamnesen. Patienter, som får krampestillende medicin, der primært metaboliseres i leveren, som f.eks. phenytoin, carbamazepin og phenobarbital, kan have brug for periodisk monitorering af plasmakoncentrationerne. I et interaktionsstudie sås lavere carbamazepin plasmakoncentrationer, når carbamazepin blev administreret sammen med efavirenz (se pkt. 4.5). Der bør udvises forsigtighed hos patienter med kramper i anamnesen.

Nedsat nyrefunktion

Atripla bør ikke anvendes til patienter med moderat eller svær nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 50 ml/min). Hos patienter med moderat eller svær nedsat nyrefunktion er det nødvendigt med justering af emtricitabin- og tenofoviridisoproxildosis, som ikke kan opnås med kombinationstabletten (se pkt. 4.2 og 5.2). Brug af Atripla bør undgås med samtidig eller nylig brug af et nefrotoksisk lægemiddel. Hvis samtidig brug af Atripla og nefrotoksiske lægemidler (f.eks. aminoglykosider, amphotericin B, foscarnet, ganciclovir, pentamidin, vancomycin, cidofovir, interleukin-2) er uundgåelig, skal nyrefunktionen monitoreres ugentligt (se pkt. 4.5).

Hos patienter i behandling med tenofoviridisoproxil med risikofaktorer for renal dysfunktion er der blevet rapporteret tilfælde af akut nyresvigt efter påbegyndelse af højdosis behandling med non-steroidale antiinflammatoriske midler (NSAID'er) og behandling med flere NSAID'er. Hvis Atripla administreres sammen med et NSAID, skal nyrefunktionen monitoreres på tilstrækkelig vis.

Der er rapporteret nyresvigt, nedsat nyrefunktion, forhøjet kreatinin, hypofosfatæmi og proksimal tubulopati (herunder Fanconis syndrom) ved klinisk anvendelse af tenofoviridisoproxil (se pkt. 4.8).

Det anbefales, at man beregner kreatininclearance hos alle patienter forud for initiering af behandling med Atripla. Desuden skal nyrefunktionen (kreatininclearance og serumphosphat) monitoreres efter to til fire ugers behandling, efter tre måneders behandling og derefter hver tredje til sjette måned hos patienter uden renale risikofaktorer. Hos patienter med nedsat nyrefunktion i anamnesen eller patienter med risiko for nedsat nyrefunktion er hyppigere monitorering af nyrefunktionen nødvendig.

Hvis serumphosphat er < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) eller kreatininclearance er reduceret til < 50 ml/min hos patienter, der får Atripla, skal nyrefunktionen revurderes inden for en uge, herunder måling af glucose- og kaliumkoncentrationen i blodet samt glucosekoncentrationen i urinen (se pkt. 4.8, proksimal tubulopati). Da Atripla er et kombinationsprodukt og dosisintervallet for de enkelte komponenter ikke kan justeres, bør behandling med Atripla seponeres hos patienter med bekræftet kreatininclearance < 50 ml/min eller fald i serumphosphat til < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). Det bør også overvejes at afbryde behandlingen med Atripla i tilfælde af progressiv forværring af nyrefunktionen, når der ikke er identificeret andre årsager. Hvis seponering af behandling med en af komponenterne i Atripla er indiceret, eller hvis dosismodificering er påkrævet, er separate efavirenz-, emtricitabin- og tenofoviridisoproxil-præparater tilgængelige.

Virkning på knogler

I et 144-ugers klinisk studie, som sammenlignede tenofoviridisoproxil med stavudin i kombination med lamivudin og efavirenz til antiretroviral-naive patienter, blev der observeret små fald i knoglemineraltætheden i hofte og rygsøjle i begge behandlingsgrupper. Fald i knoglemineraltætheden i rygsøjlen samt ændringer i knoglebiomarkører fra *baseline* var signifikant større i tenofoviridisoproxil-behandlingsgruppen ved 144 uger. Fald i knoglemineraltætheden i hoften var

signifikant større i denne gruppe indtil uge 96. Der var imidlertid ingen øget risiko for frakturer eller tegn på klinisk relevante knogleabnormiteter i løbet af de 144 uger.

I andre studier (prospektive studier og tværsnitstudier) sås de mest udtalte reduktioner i BMD hos patienter, der blev behandlet med tenofoviridisoproxil som del af et regime indeholdende en boostet proteasehæmmer. Alternative behandlingsregimer bør overvejes til patienter med osteoporose med høj risiko for frakturer.

Knogleabnormiteter (i sjældne tilfælde medvirkende årsag til frakturer) kan forekomme i forbindelse med proximal renal tubulopati (se pkt. 4.8). Hvis der er mistanke om knogleabnormiteter, bør relevant konsultation foretages.

Hudreaktioner

Der er indberettet let til moderat udslæt som følge af de individuelle Atripla-komponenter. Udslæt associeret med efavirenz forsvinder sædvanligvis ved fortsat behandling. Relevante antihistaminer og/eller kortikosteroider kan forbedre tolerabiliteten og fremskynde udslættets forsvinden. Der er rapporteret svært udslæt, ledsaget af blæredannelse, fugtig afskalning eller ulceration hos mindre end 1% af de patienter, der er behandlet med efavirenz (se pkt. 4.8). Forekomsten af erythema multiforme eller Stevens-Johnsons syndrom var ca. 0,1%. Atripla skal seponeres hos patienter, der udvikler svært udslæt ledsaget af blæredannelse, afskalning, mucosapåvirkning eller feber. Der er begrænset erfaring med efavirenz hos patienter, som er ophørt med andre antiretrovirale lægemidler af NNRTI-gruppen. Atripla bør ikke anvendes til patienter, som har haft en livstruende hudreaktion (f.eks. Stevens-Johnsons syndrom) under NNRTI-behandling.

Vægt og metaboliske parametre

Vægtstigning og forhøjede lipider og glucose i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Sådanne forandringer kan til dels være forbundet med sygdomskontrol og livsstil. For lipider er der i visse tilfælde fundet evidens for en behandlingsvirkning, mens der ikke er tydelig evidens for relation mellem vægtøgning og en specifik behandling. Med hensyn til monitorering af lipider og glucose i blodet refereres til eksisterende behandlingsguidelines for hiv. Tilstande med forhøjet lipid skal behandles som klinisk indiceret.

Mitokondriel dysfunktion efter eksponering *in utero*

Nukleosid-/nukleotid-analoger kan påvirke mitokondriefunktionen i varierende grad, dette er mest udtalt for stavudin, didanosin og zidovudin. Der er rapporteret om mitokondriel dysfunktion hos hiv-negative spædbørn, som har været eksponeret for nukleosidanaloger *in utero* og/eller postnatalt. Det har hovedsageligt drejet sig om behandling med regimer indeholdende zidovudin. De hyppigst rapporterede manifestationer er hæmatologiske forstyrrelser (anæmi, neutropeni) og metaboliske forstyrrelser (hyperlaktatæmi, hyperlipasæmi). Reaktionen har ofte været forbigående. Sent forekommende neurologiske forstyrrelser er i sjældne tilfælde blevet rapporteret (hypertoni, kramper, unormal adfærd). Hvorvidt sådanne neurologiske forstyrrelser er forbigående eller permanente er p.t. ikke kendt. Mitokondriel dysfunktion bør overvejes hos alle børn med svære kliniske symptomer af ukendt ætiologi, især neurologiske symptomer, der har været eksponeret for nukleosid-/nukleotid-analoger *in utero*. Disse fund påvirker ikke de aktuelle nationale anbefalinger vedrørende antiretroviral behandling hos gravide med henblik på at undgå vertikal hiv-overførsel.

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved initiering af CART opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske patogener, som kan forårsage alvorlige kliniske tilstande eller forværring af symptomer. Typisk er sådanne reaktioner observeret inden for de første få uger eller måneder efter initiering af CART. Relevante eksempler er cytomegalovirus retinitis, generaliserede og/eller fokale mycobakterielle infektioner og

Pneumocystis jiroveci-pneumoni. Alle inflammatoriske symptomer bør vurderes, og behandling påbegyndes efter behov.

Autoimmune lidelser (såsom Graves sygdom og autoimmun hepatitis) er også rapporteret at forekomme i forbindelse med immunreaktivering. Tiden til udbrud er mere variabel og kan være mange måneder efter initiering af behandling.

Osteonekrose

Der er rapporteret om tilfælde af osteonekrose hos patienter med fremskreden hiv-sygdom og/eller hos patienter, som befinder sig i langvarig CART. Ætiologien anses dog for at være multifaktoriel (omfattende anvendelse af kortikosteroider, alkoholforbrug, svær immunosuppression, højere Body Mass Index (BMI)). Patienter, der oplever ømme og smertende led, ledstivhed eller bevægelsesbesvær, bør rådes til at søge læge.

Patienter med hiv-1 med stammer som har mutationer

Atripla bør undgås til patienter inficeret med hiv-1, som har K65R-, M184V/I- eller K102N-mutationer (se pkt. 4.1 og 5.1).

Ældre

Atripla er ikke blevet undersøgt hos patienter over 65 år. Da det er mere sandsynligt, at ældre patienter har nedsat lever- eller nyrefunktion, skal der udvises forsigtighed ved behandling af ældre patienter med Atripla (se pkt. 4.2).

Hjælpstoffer

Dette lægemiddel indeholder 23,6 mg natrium pr. dosis svarende til 1,2 % af den af WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse på 2 g natrium for en voksen.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Da Atripla indeholder efavirenz, emtricitabin og tenofoviridisoproxil, kan interaktioner, som er identificeret med disse lægemidler individuelt, opstå med Atripla. Interaktionsstudier med disse lægemidler er kun udført hos voksne.

Som en fast kombination bør Atripla ikke administreres samtidigt med andre lægemidler, der indeholder komponenterne emtricitabin eller tenofoviridisoproxil. Atripla bør ikke administreres samtidigt med lægemidler, der indeholder efavirenz, medmindre det er nødvendigt på grund af dosisjustering, f.eks. med rifampicin (se pkt. 4.2). På grund af ligheder med emtricitabin bør Atripla ikke administreres samtidigt med andre cytidinaloger, såsom lamivudin. Atripla må ikke administreres samtidigt med adefovirdipivoxil eller med lægemidler, som indeholder tenofovirafenamid.

Efavirenz inducerer CYP3A4, CYP2B6 og UGT1A1 *in vivo*. Stoffer, som er substrater for disse enzymer, kan have reducerede plasmakoncentrationer, når de administreres sammen med efavirenz. Efavirenz kan være en CYP2C19- og CYP2C9-induktor, men hæmning er imidlertid også blevet observeret *in vitro*, og nettovirkningen ved administration sammen med substrater for disse enzymer er ikke klar (se pkt. 5.2).

Eksposeringen af efavirenz kan øges, når det administreres sammen med lægemidler (f.eks. ritonavir) eller mad (f.eks. grapefrugtjuice), som hæmmer aktiviteten af CYP3A4 eller CYP2B6. Stoffer eller naturlægemidler (for eksempel Ginkgo biloba-ekstrakt og perikon), som inducerer disse enzymer, kan medføre reducerede plasmakoncentrationer af efavirenz. Samtidig brug af perikon er kontraindiceret (se pkt. 4.3). Samtidig brug af Ginkgo biloba-ekstrakt frarådes (se pkt. 4.4).

In vitro-studier og kliniske farmakokinetiske interaktionsstudier har vist et lavt potentiale for CYP-medierede interaktioner, hvor emtricitabin og tenofovidisoproxil er involveret sammen med andre lægemidler.

Interaktion med cannabinoid-test

Efavirenz binder ikke til cannabinoidreceptorer. Der er rapporteret falsk positive resultater for cannabinoid i urinprøver hos ikke-inficerede og hiv-inficerede personer, som fik efavirenz, med nogle screeningstests. Bekræftende testning med en mere specifik metode, såsom gaskromatografi/massespektrometri anbefales i sådanne tilfælde.

Kontraindikationer for samtidig brug

Atripla må ikke administreres sammen med terfenadin, astemizol, cisaprid, midazolam, triazolam, pimozid, bepridil eller ergotalkaloider (f.eks. ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin og methylergonovin), da hæmning af disses metabolisme kan føre til alvorlige livstruende hændelser (se pkt. 4.3).

Elbasvir/grazoprevir: Samtidig administration af Atripla med elbasvir/grazoprevir er kontraindiceret, da det kan medføre tab af det virologiske respons på elbasvir/grazoprevir (se pkt. 4.3 og tabel 1).

Voriconazol: Samtidig administration af efavirenz og voriconazol standarddoser er kontraindiceret. Da Atripla er et fastdosis-kombinationsprodukt, kan efavirenzdosering ikke ændres; voriconazol og Atripla må derfor ikke administreres samtidigt (se pkt. 4.3 og tabel 1).

Perikon (Hypericum perforatum): Samtidig administration af Atripla og perikon eller naturlægemidler, der indeholder perikon, er kontraindiceret. Efavirenz' plasmakoncentrationer kan reduceres ved samtidig brug af perikon. Dette skyldes perikons induktion af lægemiddelmetaboliserende enzymer og/eller transportproteiner. Hvis en patient allerede tager perikon, skal dette middel seponeres, og de virale koncentrationer og om muligt efavirenzkoncentrationerne skal kontrolleres. Efavirenzkoncentrationen kan stige, når perikon seponeres. Den inducerende virkning af perikon kan vare ved i mindst 2 uger efter seponering (se pkt. 4.3).

QT-forlængende lægemidler: Atripla er kontraindiceret ved samtidig brug af lægemidler, som vides at forlænge QTc-intervallet og kan føre til Torsade de Pointes, f.eks. antiarytmika af klasse IA og III, neuroleptika og antidepressiva, visse antibiotika, herunder nogle stoffer af følgende klasser: makrolider, fluorokinoloner, imidazol- og triazol-antimykotika, visse non-sederende antihistaminer (terfenadin, astemizol), cisaprid, flecainid, visse antimalariamidler og methadon (se pkt. 4.3).

Samtidig brug frarådes

Atazanavir/ritonavir: Der er ikke tilstrækkelig dokumentation til en doseringsanbefaling for atazanavir/ritonavir i kombination med Atripla. Samtidig administration af atazanavir/ritonavir og Atripla derfor frarådes (se tabel 1).

Didanosin: Samtidig administration af Atripla og didanosin frarådes (se pkt. 4.4 og tabel 1).

Sofosbuvir/velpatasvir og sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir: Samtidig administration af Atripla og sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir frarådes (se pkt. 4.4 og tabel 1).

Renalt eliminerede lægemidler: Da emtricitabin og tenofovir primært elimineres via nyrerne, kan samtidig administration af Atripla og lægemidler, der reducerer nyrefunktionen eller konkurrerer om aktiv tubulær udskillelse (f.eks. cidofovir) øge serumkoncentrationen af emtricitabin, tenofovir og/eller de samtidigt administrerede lægemidler.

Brug af Atripla bør undgås sammen med samtidig eller nylig brug af nefrotoksiske lægemidler. Eksempler omfatter, men er ikke begrænset til, aminoglykosider, amphotericin B, foscarnet, ganciclovir, pentamidin, vancomycin, cidofovir eller interleukin-2 (se pkt. 4.4).

Andre interaktioner

Interaktioner mellem Atripla eller dets individuelle komponent(er) og andre lægemidler ses i tabel 1 nedenfor (stigning er angivet som „↑“, fald som „↓“, ingen ændring som „↔“, to gange dagligt som „b.i.d.“, en gang dagligt som „q.d.“ og en gang hver 8. time som „q8t“). 90% konfidensinterval er vist i parenteser, hvis det er muligt.

Tabel 1: Interaktion mellem Atripla eller dets individuelle komponenter og andre lægemidler

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentration Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} med 90% konfidensintervaller hvis muligt (mekanisme)	Anbefaling vedr. samtidig administration af Atripla (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)
ANTIINFEKTIVA		
Hiv-antivirale lægemidler		
Proteasehæmmere		
Atazanavir/ritonavir/tenofoviridisoproxil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% (↓ 42 til ↓ 3) C _{max} : ↓ 28% (↓ 50 til ↑ 5) C _{min} : ↓ 26% (↓ 46 til ↑ 10) Samtidig administration af atazanavir/ritonavir og tenofovir medførte øget eksponering for tenofovir. Højere tenofovir-koncentrationer kunne forstærke tenofovir-associerede bivirkninger, inklusive nyrelidelser.	Samtidig administration af atazanavir/ritonavir og Atripla frarådes.
Atazanavir/ritonavir/efavirenz (400 mg q.d./100 mg q.d./600 mg q.d., alle administreret sammen med mad)	Atazanavir (pm): AUC: ↔* (↓ 9% til ↑ 10%) C _{max} : ↑ 17%* (↑ 8 til ↑ 27) C _{min} : ↓ 42%* (↓ 31 til ↓ 51)	
Atazanavir/ritonavir/efavirenz (400 mg q.d./200 mg q.d./600 mg q.d., alle administreret sammen med mad)	Atazanavir (pm): AUC: ↔** (↓ 10% til ↑ 26%) C _{max} : ↔** (↓ 5% til ↑ 26%) C _{min} : ↑ 12%** (↓ 16 til ↑ 49) (CYP3A4-induktion). * Ved sammenligning med atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg q.d. om aftenen uden efavirenz. Dette fald i atazanavirs C _{min} kan have negativ indflydelse på virkningen af atazanavir. ** Baseret på historisk sammenligning.	Samtidig administration af efavirenz og atazanavir/ritonavir frarådes.
Atazanavir/ritonavir/emtricitabin	Interaktion er ikke undersøgt.	

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentration Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C_{max} , C_{min} med 90% konfidensintervaller hvis muligt (mekanisme)	Anbefaling vedr. samtidig administration af Atripla (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)
Darunavir/ritonavir/efavirenz (300 mg b.i.d.*/100 mg b.i.d./600 mg q.d.) *lavere end de anbefalede doser; lignende fund forventes med de anbefalede doser.	Darunavir: AUC: ↓ 13% C_{min} : ↓ 31% C_{max} : ↓ 15% (CYP3A4-induktion) Efavirenz: AUC: ↑ 21% C_{min} : ↑ 17% C_{max} : ↑ 15% (CYP3A4-hæmning)	Atripla i kombination med darunavir/ritonavir 800/100 mg en gang dagligt kan medføre suboptimal darunavir C_{min} . Hvis Atripla skal anvendes sammen med darunavir/ritonavir, bør regimet med darunavir/ritonavir 600/100 mg to gange dagligt anvendes. Darunavir/ritonavir bør anvendes med forsigtighed sammen med Atripla. Se afsnittet om ritonavir nedenfor. Monitorering af nyrefunktionen kan være indiceret, især hos patienter med underliggende systemisk sygdom eller nyresygdom, eller hos patienter, som får nefrotoksiske lægemidler.
Darunavir/ritonavir/tenofoviridisoproxil (300 mg b.i.d.*/100 mg b.i.d./245 mg q.d.) *lavere end den anbefalede dosis	Darunavir: AUC: ↔ C_{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 22% C_{min} : ↑ 37%	
Darunavir/ritonavir/emtricitabin	Interaktion er ikke undersøgt. På grund af forskellige eliminationsveje forventes ingen interaktion.	
Fosamprenavir/ritonavir/efavirenz (700 mg b.i.d./100 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaktion	Atripla og fosamprenavir/ritonavir kan administreres samtidigt uden dosisjustering.
Fosamprenavir/ritonavir/emtricitabin	Interaktion er ikke undersøgt.	
Fosamprenavir/ritonavir/tenofoviridisoproxil	Interaktion er ikke undersøgt.	Se afsnittet om ritonavir nedenfor.

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentration Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C_{max} , C_{min} med 90% konfidensintervaller hvis muligt (mekanisme)	Anbefaling vedr. samtidig administration af Atripla (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)
Indinavir/efavirenz (800 mg q8t/200 mg q.d.)	<p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Indinavir: AUC: ↓ 31% (↓ 8 til ↓ 47) C_{min}: ↓ 40%</p> <p>Der sås en lignende reduktion i indinavireksponering, når indinavir 1.000 mg q8t blev givet sammen med efavirenz 600 mg q.d. (CYP3A4-induktion) Mht. samtidig administration af efavirenz og lav-dosis ritonavir i kombination med en proteasehæmmer se afsnittet om ritonavir nedenfor.</p>	Der er kun utilstrækkelige data til doseringsanbefaling for indinavir, når dette doseres sammen med Atripla. Den kliniske signifikans af reducerede indinavirkoncentrationer er ikke fastslået, men omfanget af den observerede farmakokinetiske interaktion bør overvejes, når der vælges et regime, der indeholder både efavirenz, en Atripla-komponent samt indinavir.
Indinavir/emtricitabin (800 mg q8t/200 mg q.d.)	<p>Indinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p>	
Indinavir/tenofoviridisoproxil (800 mg q8t/245 mg q.d.)	<p>Indinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p>	

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentration Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C_{max} , C_{min} med 90% konfidensintervaller hvis muligt (mekanisme)	Anbefaling vedr. samtidig administration af Atripla (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)
Lopinavir/ritonavir/tenofoviridisoproxil (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d.)	<p>Lopinavir/Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 32% (↑ 25 til ↑ 38) C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 51% (↑ 37 til ↑ 66)</p> <p>Højere tenofovirkoncentrationer kan forstærke tenofovir-associerede bivirkninger inklusive nyrelidelser.</p>	Der er kun utilstrækkelige data tilgængelige til doseringsanbefaling for lopinavir/ritonavir, når dette doseres sammen med Atripla. Samtidig administration af lopinavir/ritonavir og Atripla frarådes.
<p>Lopinavir/ritonavir bløde kapsler eller oral opløsning/efavirenz</p> <p>Lopinavir/ritonavir-tabletter/efavirenz (400/100 mg b.i.d./600 mg q.d.)</p> <p>(500/125 mg b.i.d./600 mg q.d.)</p>	<p>Væsentligt fald i lopinavir-eksponeringen, hvilket nødvendiggør justering af lopinavir-/ritonavirdosis. Når det blev anvendt i kombination med efavirenz og to NRTI'er, gav lopinavir/ritonavir 533/133 mg (bløde kapsler) to gange dagligt de samme lopinavirplasma-koncentrationer sammenlignet med lopinavir/ritonavir (bløde kapsler) 400/100 mg to gange dagligt uden efavirenz (historiske data).</p> <p>Lopinavirkoncentrationer: ↓ 30-40%</p> <p>Lopinavirkoncentrationer: samme som for lopinavir/ritonavir 400/100 mg to gange dagligt uden efavirenz. Justering af lopinavir-/ritonavirdosis er nødvendig ved administration sammen med efavirenz. Mht. samtidig administration af efavirenz og lav-dosis ritonavir i kombination med en protease-hæmmer se afsnittet om ritonavir nedenfor.</p>	
Lopinavir/ritonavir/emtricitabin	Interaktion er ikke undersøgt.	

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentration Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} med 90% konfidensintervaller hvis muligt (mekanisme)	Anbefaling vedr. samtidig administration af Atripla (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)
Ritonavir/efavirenz (500 mg b.i.d./600 mg q.d.)	<p>Ritonavir: AUC morgen: ↑ 18% (↑ 6 til ↑ 33) AUC aften: ↔ C_{max} morgen: ↑ 24% (↑ 12 til ↑ 38) C_{max} aften: ↔ C_{min} morgen: ↑ 42% (↑ 9 til ↑ 86) C_{min} aften: ↑ 24% (↑ 3 til ↑ 50)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↑ 21% (↑ 10 til ↑ 34) C_{max}: ↑ 14% (↑ 4 til ↑ 26) C_{min}: ↑ 25% (↑ 7 til ↑ 46) (hæmning af CYP-medieret oxidativ metabolisme)</p> <p>Når efavirenz blev givet sammen med ritonavir 500 mg eller 600 mg to gange dagligt, tålte kombinationen ikke godt (f.eks. forekom svimmelhed, kvalme, paræstesi og forhøjede leverenzzymer). Der er ikke tilstrækkelige data tilgængelige vedr. tolerancen over for efavirenz sammen med lav-dosis ritonavir (100 mg, én eller to gange dagligt).</p>	Samtidig administration af ritonavir i doser på 600 mg og Atripla frarådes. Når Atripla anvendes sammen med lav-dosis ritonavir, bør muligheden for øget forekomst af efavirenz-associerede bivirkninger overvejes pga. mulig farmakodynamisk interaktion.
Ritonavir/emtricitabin	Interaktion er ikke undersøgt.	
Ritonavir/tenofoviridisoproxil	Interaktion er ikke undersøgt.	
Saquinavir/ritonavir/efavirenz	Interaktion er ikke undersøgt. Mht. samtidig administration af efavirenz og lav-dosis ritonavir i kombination med en proteasehæmmer se afsnittet om ritonavir ovenfor.	Kun utilstrækkelige data er tilgængelige til en doseringsanbefaling for saquinavir/ritonavir, når dette doseres sammen med Atripla.
Saquinavir/ritonavir/tenofoviridisoproxil	Der var ingen klinisk signifikante farmakokinetiske interaktioner, når tenofoviridisoproxil blev administreret samtidig med saquinavir forstærket med ritonavir.	Samtidig administration af saquinavir/ritonavir og Atripla frarådes. Anvendelse af Atripla i kombination med saquinavir som den eneste protease-hæmmer frarådes.
Saquinavir/ritonavir/emtricitabin	Interaktion er ikke undersøgt.	
CCR5-antagonister		
Maraviroc/efavirenz (100 mg b.i.d./600 mg q.d.)	<p>Maraviroc: AUC_{12t}: ↓ 45% (↓ 38 til ↓ 51) C_{max}: ↓ 51% (↓ 37 til ↓ 62)</p> <p>Efavirenzkoncentrationer er ikke målt, der forventes ingen virkning.</p>	Se produktresuméet for det lægemiddel, der indeholder maraviroc.
Maraviroc/tenofoviridisoproxil (300 mg b.i.d./245 mg q.d.)	<p>Maraviroc: AUC_{12t}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Tenofovirkoncentrationer er ikke målt, der forventes ingen virkning.</p>	
Maraviroc/emtricitabin	Interaktion er ikke undersøgt.	

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentration Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} med 90% konfidensintervaller hvis muligt (mekanisme)	Anbefaling vedr. samtidig administration af Atripla (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)
Integrase strand transfer-hæmmer		
Raltegravir/efavirenz (400 mg enkeltdosis/-)	Raltegravir: AUC: ↓ 36% C _{12t} : ↓ 21% C _{max} : ↓ 36% (UGT1A1-induktion)	Atripla og raltegravir kan administreres samtidigt uden dosisjustering.
Raltegravir/tenofoviridisoproxil (400 mg b.i.d./-)	Raltegravir: AUC: ↑ 49% C _{12t} : ↑ 3% C _{max} : ↑ 64% (interaktionsmekanismen er ukendt) Tenofovir: AUC: ↓ 10% C _{12t} : ↓ 13% C _{max} : ↓ 23%	
Raltegravir/emtricitabin	Interaktion er ikke undersøgt.	
NNRTIer og NRTIer		
NRTIer/efavirenz	Der er ikke udført specifikke interaktionsstudier med efavirenz og NRTIer bortset fra lamivudin, zidovudin og tenofoviridisoproxil. Klinisk signifikante interaktioner blev ikke fundet og forventes ikke, da NRTIer metaboliseres via en anden vej end efavirenz, og det ville være usandsynligt, at de ville konkurrere om de samme metaboliske enzymer og eliminationsveje.	Grundet ligheden mellem lamivudin og emtricitabin, en Atripla-komponent, bør Atripla ikke gives samtidigt med lamivudin (se pkt. 4.4).
NNRTIer/efavirenz	Interaktion er ikke undersøgt.	Da anvendelse af to NNRTIere ikke viste sig at være gavnligt mht. virkning og sikkerhed anbefales samtidig administration af Atripla og en anden NNRTIer ikke.

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentration Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} med 90% konfidensintervaller hvis muligt (mekanisme)	Anbefaling vedr. samtidig administration af Atripla (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)
Didanosin/tenofoviridisoproxil	Samtidig administration af tenofoviridisoproxil og didanosin medførte en stigning på 40-60% i systemisk eksponering for didanosin, som kan øge risikoen for didanosin-relaterede bivirkninger. Der er rapporteret sjældne tilfælde af pancreatitis og laktacidose, og nogle af disse tilfælde var letale. Samtidig administration af tenofoviridisoproxil og didanosin i en dosis på 400 mg dagligt er blevet associeret med et signifikant fald i CD4-celletal, hvilket muligvis skyldes en intracellulær interaktion, som øger phosphoryleret (dvs. aktivt) didanosin. I forbindelse med en reduceret dosis på 250 mg didanosin administreret samtidig med tenofoviridisoproxil er der blevet rapporteret om en høj forekomst af manglende virologisk virkning af flere testede kombinationer.	Samtidig administration af Atripla og didanosin frarådes (se pkt. 4.4).
Didanosin/efavirenz	Interaktion er ikke undersøgt.	
Didanosin/emtricitabin	Interaktion er ikke undersøgt.	
Hepatitis C antivirale lægemidler		
Elbasvir/grazoprevir + efavirenz	<p>Elbasvir: AUC: ↓ 54 % C_{max}: ↓ 45 % (CYP3A4 eller P-gp-induktion – virkning på elbasvir)</p> <p>Grazoprevir: AUC: ↓ 83 % C_{max}: ↓ 87 % (CYP3A4 eller P-gp-induktion – virkning på grazoprevir)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p>	Samtidig administration af Atripla med elbasvir/grazoprevir er kontraindiceret, da det kan medføre tab af det virologiske respons på elbasvir/grazoprevir. Dette skyldes signifikante fald i plasmakoncentrationerne af elbasvir/grazoprevir på grund af CYP3A4- eller P-gp-induktion. Se produktresuméet for elbasvir/grazoprevir for yderligere oplysninger.
Boceprevir/efavirenz (800 mg q8t/600 mg q.d.)	<p>Boceprevir: AUC: ↔ 19%* C_{max}: ↔ 8% C_{min}: ↓ 44%</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ 20% C_{max}: ↔ 11% (CYP3A-induktion - virkning på boceprevir) *0-8 timer</p> <p>Ingen virkning (↔) er lig en reduktion i den estimerede gennemsnitlige ratio på ≤ 20% eller en stigning i den estimerede gennemsnitlige ratio på ≤ 25%.</p>	Dal-plasmakoncentrationen af boceprevir blev reduceret, når det blev administreret sammen med efavirenz, et aktivt stof i Atripla. Den kliniske konsekvens af denne observerede reduktion i dal-boceprevir-koncentrationen er ikke blevet vurderet direkte.

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentration Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} med 90% konfidensintervaller hvis muligt (mekanisme)	Anbefaling vedr. samtidig administration af Atripla (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Ledipasvir: AUC: ↓ 34% (↓ 41 til ↓ 25) C_{max}: ↓ 34% (↓ 41 til ↑ 25) C_{min}: ↓ 34% (↓ 43 til ↑ 24)</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007¹: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 98% (↑ 77 til ↑ 123) C_{max}: ↑ 79% (↑ 56 til ↑ 104) C_{min}: ↑ 163% (↑ 137 til ↑ 197)</p>	Der er ingen anbefalet dosisjustering. Den forøgede tenofovir-eksponering kan forstærke virkningen af bivirkninger ved tenofoviridisoproxil, herunder nyresygdomme. Nyrefunktionen skal monitoreres tæt (se pkt. 4.4).

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentration Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} med 90% konfidensintervaller hvis muligt (mekanisme)	Anbefaling vedr. samtidig administration af Atripla (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38% (↑ 14 til ↑ 67)</p> <p>GS-331007¹: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↓ 53% (↓ 61 til ↓ 43) C_{max}: ↓ 47% (↓ 57 til ↓ 36) C_{min}: ↓ 57% (↓ 64 til ↓ 48)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 81% (↑ 68 til ↑ 94) C_{max}: ↑ 77% (↑ 53 til ↑ 104) C_{min}: ↑ 121% (↑ 100 til ↑ 143)</p>	Samtidig administration af Atripla og sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir forventes at reducere plasmakoncentrationen af velpatasvir og voxilaprevir. Samtidig administration af Atripla og sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir frarådes (se pkt. 4.4).
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Interaktion er kun undersøgt med sofosbuvir/velpatasvir.</p> <p><i>Forventet:</i> Voxilaprevir: ↓</p>	
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 19% (↓ 40 til ↑ 10) GS-331007¹: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 23% (↓ 30 til ↑ 16)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 25% (↑ 8 til ↑ 45) C_{min}: ↔</p>	Atripla og sofosbuvir kan administreres samtidigt uden dosisjustering

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentration Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} med 90% konfidensintervaller hvis muligt (mekanisme)	Anbefaling vedr. samtidig administration af Atripla (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)
Simeprevir/efavirenz (150 mg q.d./600 mg q.d.)	Simeprevir: AUC: ↓ 71% (↓ 67 to ↓ 74) C _{max} : ↓ 51% (↓ 46 to ↓ 56) C _{min} : ↓ 91% (↓ 88 to ↓ 92) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Ingen virkning (↔) er lig en reduktion i den estimerede gennemsnitlige ratio på ≤ 20% eller en stigning i den estimerede gennemsnitlige ratio på ≤ 25%. (CYP3A4-induktion)	Samtidig administration af simeprevir og efavirenz, et aktivt stof i Atripla, resulterede i signifikant nedsat simeprevir-plasmakoncentration på grund af efavirenzforårsaget CYP3A4-induktion, som kan resultere i manglende terapeutisk virkning af simeprevir. Samtidig administration af simeprevir og Atripla frarådes.
Simeprevir/emtricitabin	Interaktion er ikke undersøgt. Der forventes ingen klinisk signifikant interaktion, da simeprevir og emtricitabin elimineres via forskellige eliminationsveje.	
Simeprevir/tenofoviridisoproxil (150 mg q.d./245 mg q.d.)	Simeprevir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Ingen virkning (↔) er lig en reduktion i den estimerede gennemsnitlige ratio på ≤ 20% eller en stigning i den estimerede gennemsnitlige ratio på ≤ 25%.	
Antibiotika		
Clarithromycin/efavirenz (500 mg b.i.d./400 mg q.d.)	Clarithromycin: AUC: ↓ 39% (↓ 30 til ↓ 46) C _{max} : ↓ 26% (↓ 15 til ↓ 35) Clarithromycin 14-hydroxymetabolit: AUC: ↑ 34% (↑ 18 til ↑ 53) C _{max} : ↑ 49% (↑ 32 til ↑ 69) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 3 til ↑ 19) (CYP3A4-induktion) Udslæt udvikledes hos 46% af de ikke-inficerede frivillige, der fik efavirenz og clarithromycin.	Den kliniske signifikans af disse ændringer i clarithromycins plasmakoncentrationer er ukendt. Alternativer til clarithromycin (f.eks. azithromycin) kan overvejes. Andre makrolide antibiotika, så som erythromycin, er ikke blevet undersøgt i kombination med Atripla.
Clarithromycin/emtricitabin	Interaktion er ikke undersøgt.	
Clarithromycin/tenofoviridisoproxil	Interaktion er ikke undersøgt.	

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentration Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} med 90% konfidensintervaller hvis muligt (mekanisme)	Anbefaling vedr. samtidig administration af Atripla (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)
Antimykobakterielle lægemidler		
Rifabutin/efavirenz (300 mg q.d./600 mg q.d.)	Rifabutin: AUC: ↓ 38% (↓ 28 til ↓ 47) C _{max} : ↓ 32% (↓ 15 til ↓ 46) C _{min} : ↓ 45% (↓ 31 til ↓ 56) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 12% (↓ 24 til ↑ 1) (CYP3A4-induktion)	Den daglige rifabutindosis bør øges med 50%, når det gives sammen med Atripla. Overvej at fordoble rifabutin-dosis i regimer, hvor rifabutin gives 2 eller 3 gange om ugen i kombination med Atripla. Den kliniske virkning af denne dosisjustering er ikke blevet tilstrækkeligt evalueret.
Rifabutin/emtricitabin	Interaktion er ikke undersøgt.	Individuel tolerabilitet og virologisk respons bør tages i betragtning, når dosis justeres (se pkt. 5.2).
Rifabutin/tenofoviridisoproxil	Interaktion er ikke undersøgt.	
Rifampicin/efavirenz (600 mg q.d./600 mg q.d.)	Efavirenz: AUC: ↓ 26% (↓ 15 til ↓ 36) C _{max} : ↓ 20% (↓ 11 til ↓ 28) C _{min} : ↓ 32% (↓ 15 til ↓ 46) (CYP3A4- og CYP2B6-induktion)	Når Atripla tages sammen med rifampicin hos patienter, der vejer 50 kg eller derover, kan yderligere 200 mg/dag (800 mg i alt) efavirenz give samme eksponering som en daglig efavirenzdosis på 600 mg, når det tages uden rifampicin. Den kliniske virkning af denne dosisjustering er ikke blevet tilstrækkeligt evalueret.
Rifampicin/tenofoviridisoproxil (600 mg q.d./245 mg q.d.)	Rifampicin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Rifampicin/emtricitabin	Interaktion er ikke undersøgt.	Individuel tolerabilitet og virologisk respons bør tages i betragtning, når dosis justeres (se pkt. 5.2). Justering af rifampicindosis frarådes, når dette gives sammen med Atripla.
Antimykotika		
Itraconazol/efavirenz (200 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Itraconazol: AUC: ↓ 39% (↓ 21 til ↓ 53) C _{max} : ↓ 37% (↓ 20 til ↓ 51) C _{min} : ↓ 44% (↓ 27 til ↓ 58) (fald i itraconazolkoncentrationerne: CYP3A4-induktion) Hydroxyitraconazol: AUC: ↓ 37% (↓ 14 til ↓ 55) C _{max} : ↓ 35% (↓ 12 til ↓ 52) C _{min} : ↓ 43% (↓ 18 til ↓ 60) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Da der ikke kan gives nogen doseringsanbefaling for itraconazol, når det anvendes sammen med Atripla, bør en alternativ antimykotisk behandling overvejes.
Itraconazol/emtricitabin	Interaktion er ikke undersøgt.	
Itraconazol/tenofoviridisoproxil	Interaktion er ikke undersøgt.	

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentration Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} med 90% konfidensintervaller hvis muligt (mekanisme)	Anbefaling vedr. samtidig administration af Atripla (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)
Posaconazol/efavirenz (-/400 mg q.d.)	Posaconazol: AUC: ↓ 50% C _{max} : ↓ 45% (UDP-G-induktion)	Samtidig brug af posaconazol og Atripla bør undgås, med mindre fordelene for patienten overstiger risici.
Posaconazol/emtricitabin	Interaktion er ikke undersøgt.	
Posaconazol/tenofoviridisoproxil	Interaktion er ikke undersøgt.	
Voriconazol/efavirenz (200 mg b.i.d./400 mg q.d.)	Voriconazol: AUC: ↓ 77% C _{max} : ↓ 61% Efavirenz: AUC: ↑ 44% C _{max} : ↑ 38% (kompetitiv hæmning af oxidativ metabolisme) Samtidig administration af standarddoser af efavirenz og voriconazol er kontraindiceret (se pkt. 4.3).	Da Atripla er et fast-dosis kombinationsprodukt, kan efavirenzdosis ikke ændres; voriconazol og Atripla må derfor ikke administreres samtidigt.
Voriconazole/emtricitabin	Interaktion er ikke undersøgt.	
Voriconazole/tenofoviridisoproxil	Interaktion er ikke undersøgt.	
Midler mod malaria		
Artemether/lumefantrin/efavirenz (20/120 mg tablet, 6 doser hver med 4 tabletter i 3 dage/600 mg q.d.)	Artemether: AUC: ↓ 51% C _{max} : ↓ 21% Dihydroartemisinin (aktiv metabolit): AUC: ↓ 46% C _{max} : ↓ 38% Lumefantrin: AUC: ↓ 21% C _{max} : ↔ Efavirenz: AUC: ↓ 17% C _{max} : ↔ (CYP3A4-induktion)	Da nedsatte koncentrationer af artemether, dihydroartemisinin eller lumefantrin kan føre til en nedsat virkning mod malaria, bør der udvises forsigtighed, når Atripla og artemether/ lumefantrin-tabletter administreres samtidigt.
Artemether/lumefantrin/emtricitabin	Interaktion er ikke undersøgt.	
Artemether/lumefantrin/tenofoviridisoproxil	Interaktion er ikke undersøgt.	
Atovaquon og proguanilhydrochlorid/efavirenz (250/100 mg enkelt dosis/600 mg q.d.)	Atovaquon: AUC: ↓ 75% (↓ 62 til ↓ 84) C _{max} : ↓ 44% (↓ 20 til ↓ 61) Proguanil: AUC: ↓ 43% (↓ 7 til ↓ 65) C _{max} : ↔	Samtidig administration af atovaquon/proguanil og Atripla bør undgås.
Atovaquon og proguanilhydrochlorid/emtricitabin	Interaktion er ikke undersøgt.	
Atovaquon og proguanilhydrochlorid/tenofoviridisoproxil	Interaktion er ikke undersøgt.	

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentration Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C_{max} , C_{min} med 90% konfidensintervaller hvis muligt (mekanisme)	Anbefaling vedr. samtidig administration af Atripla (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)
KRAMPESTILLENDENDE LÆGEMIDLER		
Carbamazepin/efavirenz (400 mg q.d./600 mg q.d.)	Carbamazepin: AUC: ↓ 27% (↓ 20 til ↓ 33) C_{max} : ↓ 20% (↓ 15 til ↓ 24) C_{min} : ↓ 35% (↓ 24 til ↓ 44) Efavirenz: AUC: ↓ 36% (↓ 32 til ↓ 40) C_{max} : ↓ 21% (↓ 15 til ↓ 26) C_{min} : ↓ 47% (↓ 41 til ↓ 53) (fald i carbamazepinkoncentrationer: CYP3A4-induktion; fald i efavirenzkoncentrationer: CYP3A4-CYP2B6-induktion) Samtidig administration af højere doser af enten efavirenz eller carbamazepin er ikke blevet undersøgt.	Der kan ikke gives doseringsanbefaling for anvendelsen af Atripla sammen med carbamazepin. Et alternativt krampestillende lægemiddel bør overvejes. Carbamazepins plasmakoncentrationer bør monitoreres regelmæssigt.
Carbamazepin/emtricitabin	Interaktion er ikke undersøgt.	
Carbamazepin/tenofoviridisoproxil	Interaktion er ikke undersøgt.	
Phenytoin, phenobarbital og andre krampestillende lægemidler, som er substrater for CYP-isozymer	Interaktion er ikke undersøgt med efavirenz, emtricitabin eller tenofoviridisoproxil. Reduktion eller øgning af phenytoins plasmakoncentrationer, phenobarbital og andre krampestillende lægemidler, som er substrater for CYP-isozymer, er mulig med efavirenz.	Når Atripla administreres sammen med et krampestillende lægemiddel, som er et substrat for CYP-isozymer, bør monitorering af de krampestillende koncentrationer foretages.
Valproat/efavirenz (250 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Ingen klinisk signifikant virkning på farmakokinetikken af efavirenz. Begrænsede data antyder, at der ikke er nogen klinisk signifikant virkning på farmakokinetikken af valproat.	Atripla og valproat kan administreres samtidigt uden dosisjustering. Patienterne skal monitoreres for kontrol af kramper.
Valproat/emtricitabin	Interaktion er ikke undersøgt.	
Valproat/tenofoviridisoproxil	Interaktion er ikke undersøgt.	
Vigabatrin/efavirenz Gabapentin/efavirenz	Interaktion er ikke undersøgt. Der forventes ingen klinisk signifikant interaktion, da vigabatrin og gabapentin udelukkende elimineres uændret i urinen, og det er usandsynligt, at de vil konkurrere om de samme metaboliske enzymer og eliminationsveje som efavirenz.	Atripla og vigabatrin eller gabapentin kan administreres samtidigt uden dosisjustering.
Vigabatrin/emtricitabin Gabapentin/emtricitabin	Interaktion er ikke undersøgt.	
Vigabatrin/tenofoviridisoproxil Gabapentin/tenofoviridisoproxil	Interaktion er ikke undersøgt.	

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentration Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C_{max} , C_{min} med 90% konfidensintervaller hvis muligt (mekanisme)	Anbefaling vedr. samtidig administration af Atripla (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)
ANTIKOAGULANTIA		
Warfarin/efavirenz Acenocoumarol/efavirenz	Interaktion er ikke undersøgt. Warfarins eller acenocoumarols plasmakoncentrationer og virkninger kan muligvis forhøjes eller reduceres af efavirenz.	Justering af warfarin- eller acenocoumaroldosis kan være påkrævet, når det administreres samtidigt med Atripla.
ANTIDEPRESSIVA		
Selektive serotonin-reuptake-hæmmere (SSRI'er)		
Sertralin/efavirenz (50 mg q.d./600 mg q.d.)	Sertralin: AUC: ↓ 39% (↓ 27 til ↓ 50) C_{max} : ↓ 29% (↓ 15 til ↓ 40) C_{min} : ↓ 46% (↓ 31 til ↓ 58) Efavirenz: AUC: ↔ C_{max} : ↑ 11% (↑ 6 til ↑ 16) C_{min} : ↔ (CYP3A4-induktion)	Når sertralin administreres samtidigt med Atripla, bør øgning af sertralindosis styres af klinisk respons.
Sertralin/emtricitabin	Interaktion er ikke undersøgt.	
Sertralin/tenofoviridisoproxil	Interaktion er ikke undersøgt.	
Paroxetin/efavirenz (20 mg q.d./600 mg q.d.)	Paroxetin: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Efavirenz: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔	Atripla og paroxetin kan administreres uden dosisjustering.
Paroxetin/emtricitabin	Interaktion er ikke undersøgt.	
Paroxetin/tenofoviridisoproxil	Interaktion er ikke undersøgt.	
Fluoxetin/efavirenz	Interaktion ikke undersøgt. Da fluoxetin har samme metaboliske profil som paroxetin, dvs. en stærk CYP2D6-hæmmende virkning, kan en lignende mangel på interaktion forventes for fluoxetin.	Atripla og fluoxetin kan administreres uden dosisjustering.
Fluoxetin/emtricitabin	Interaktion er ikke undersøgt.	
Fluoxetin/tenofoviridisoproxil	Interaktion er ikke undersøgt.	
Noradrenalin- og dopamin-reuptake-hæmmer		
Bupropion/efavirenz [150 mg enkeltdosis (protraheret frigivelse)/600 mg q.d.]	Bupropion: AUC: ↓ 55% (↓ 48 til ↓ 62) C_{max} : ↓ 34% (↓ 21 til ↓ 47) Hydroxybupropion: AUC: ↔ C_{max} : ↑ 50% (↑ 20 til ↑ 80) (CYP2B6-induktion)	Øgning af bupropiondosis bør styres af klinisk respons, men den maksimalt anbefalede bupropiondosis bør ikke overskrides. Justering af efavirenz dosis er ikke nødvendig.
Bupropion/emtricitabin	Interaktion er ikke undersøgt.	
Bupropion/tenofoviridisoproxil	Interaktion er ikke undersøgt.	

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentration Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C_{max} , C_{min} med 90% konfidensintervaller hvis muligt (mekanisme)	Anbefaling vedr. samtidig administration af Atripla (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)
KARDIOVASKULÆRE LÆGEMIDLER		
Calciumantagonister		
Diltiazem/efavirenz (240 mg q.d./600 mg q.d.)	<p>Diltiazem: AUC: ↓ 69% (↓ 55 til ↓ 79) C_{max}: ↓ 60% (↓ 50 til ↓ 68) C_{min}: ↓ 63% (↓ 44 til ↓ 75)</p> <p>Desacetyl diltiazem: AUC: ↓ 75% (↓ 59 til ↓ 84) C_{max}: ↓ 64% (↓ 57 til ↓ 69) C_{min}: ↓ 62% (↓ 44 til ↓ 75)</p> <p>N-monodesmetyldiltiazem: AUC: ↓ 37% (↓ 17 til ↓ 52) C_{max}: ↓ 28% (↓ 7 til ↓ 44) C_{min}: ↓ 37% (↓ 17 til ↓ 52)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↑ 11% (↑ 5 til ↑ 18) C_{max}: ↑ 16% (↑ 6 til ↑ 26) C_{min}: ↑ 13% (↑ 1 til ↑ 26) (CYP3A4-induktion) Øgningen af efavirenz' farmakokinetiske parametre anses ikke for klinisk signifikant.</p>	Når diltiazem administreres samtidigt med Atripla, bør justering af diltiazemdosis styres af klinisk respons (se produktresumé for diltiazem).
Diltiazem/emtricitabin	Interaktion er ikke undersøgt.	
Diltiazem/tenofoviridisoproxil	Interaktion er ikke undersøgt.	
Verapamil, felodipin, nifedipin og nicardipin	Interaktion er ikke undersøgt med efavirenz, emtricitabin eller tenofoviridisoproxil. Når efavirenz administreres samtidigt med en calciumantagonist, som er et substrat for CYP3A4-enzymet, er reduktion af calciumantagonistens plasmakoncentrationer mulig.	Dosisjustering af calciumantagonister, når disse administreres samtidigt med Atripla, bør styres af klinisk respons (se produktresuméet for calciumantagonisten).
LIPIDSÆNKENDE LÆGEMIDLER		
HMG Co-A Reduktasehæmmere		
Atorvastatin/efavirenz (10 mg q.d./600 mg q.d.)	<p>Atorvastatin: AUC: ↓ 43% (↓ 34 til ↓ 50) C_{max}: ↓ 12% (↓ 1 til ↓ 26)</p> <p>2-hydroxyatorvastatin: AUC: ↓ 35% (↓ 13 til ↓ 40) C_{max}: ↓ 13% (↓ 0 til ↓ 23)</p> <p>4-hydroxyatorvastatin: AUC: ↓ 4% (↓ 0 til ↓ 31) C_{max}: ↓ 47% (↓ 9 til ↓ 51)</p> <p>Totalt antal aktive HMG Co-A reductasehæmmere: AUC: ↓ 34% (↓ 21 til ↓ 41) C_{max}: ↓ 20% (↓ 2 til ↓ 26)</p>	Kolesterolkoncentrationerne bør monitoreres regelmæssigt. Justering af atorvastatindosis kan være nødvendig, når det administreres samtidigt med Atripla (se produktresuméet for atorvastatin).
Atorvastatin/emtricitabin	Interaktion er ikke undersøgt.	
Atorvastatin/tenofoviridisoproxil	Interaktion er ikke undersøgt.	

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentration Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} med 90% konfidensintervaller hvis muligt (mekanisme)	Anbefaling vedr. samtidig administration af Atripla (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)
Pravastatin/efavirenz (40 mg q.d./600 mg q.d.)	Pravastatin: AUC: ↓ 40% (↓ 26 til ↓ 57) C _{max} : ↓ 18% (↓ 59 til ↑ 12)	Kolesterolkoncentrationerne bør monitoreres regelmæssigt. Justering af pravastatinindosis kan være nødvendig, når det administreres samtidigt med Atripla (se produktresuméet for pravastatin).
Pravastatin/emtricitabin	Interaktion er ikke undersøgt.	
Pravastatin/tenofoviridisoproxil	Interaktion er ikke undersøgt.	
Simvastatin/efavirenz (40 mg q.d./600 mg q.d.)	Simvastatin: AUC: ↓ 69% (↓ 62 til ↓ 73) C _{max} : ↓ 76% (↓ 63 til ↓ 79) Simvastatinsyre: AUC: ↓ 58% (↓ 39 til ↓ 68) C _{max} : ↓ 51% (↓ 32 til ↓ 58) Totalt antal aktive HMG Co-A reductasehæmmere: AUC: ↓ 60% (↓ 52 til ↓ 68) C _{max} : ↓ 62% (↓ 55 til ↓ 78) (CYP3A4-induktion) Samtidig administration af efavirenz og atorvastatin, pravastatin eller simvastatin påvirkede ikke efavirenz' AUC eller C _{max} værdier.	Kolesterolkoncentrationerne bør monitoreres regelmæssigt. Justering af simvastatinindosis kan være nødvendig, når det administreres samtidigt med Atripla (se produktresuméet for simvastatin).
Simvastatin/emtricitabin	Interaktion er ikke undersøgt.	
Simvastatin/tenofoviridisoproxil	Interaktion er ikke undersøgt.	
Rosuvastatin/efavirenz	Interaktion er ikke undersøgt. Rosuvastatin udskilles primært uomodannet via fæces, derfor forventes der ingen interaktion med efavirenz.	Atripla og rosuvastatin kan administreres samtidigt uden dosisjustering.
Rosuvastatin/emtricitabin	Interaktion er ikke undersøgt.	
Rosuvastatin/ tenofoviridisoproxil	Interaktion er ikke undersøgt.	

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentration Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} med 90% konfidensintervaller hvis muligt (mekanisme)	Anbefaling vedr. samtidig administration af Atripla (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)
HORMONKONTRACEPTIVA		
Oral: Ethinylestradiol+norgestimater/efavirenz (0,035 mg+0,25 mg q.d./600 mg q.d.)	Ethinylestradiol: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 8% (↑ 14 til ↓ 25) Norelgestromin (aktiv metabolit): AUC: ↓ 64% (↓ 62 til ↓ 67) C _{max} : ↓ 46% (↓ 39 til ↓ 52) C _{min} : ↓ 82% (↓ 79 til ↓ 85) Levonorgestrel (aktiv metabolit): AUC: ↓ 83% (↓ 79 til ↓ 87) C _{max} : ↓ 80% (↓ 77 til ↓ 83) C _{min} : ↓ 86% (↓ 80 til ↓ 90) (induktion af metabolisme) Efavirenz: ingen klinisk signifikant interaktion. Den kliniske signifikans af disse virkninger er ukendt.	En pålidelig kontraceptiv barrieremethode skal anvendes sammen med hormonkontraceptiva (se pkt. 4.6).
Ethinylestradiol/ tenofoviridisoproxil (-/245 mg q.d.)	Ethinylestradiol: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Norgestimater/ethinylestradiol/ emtricitabin	Interaktion er ikke undersøgt.	
Injektion: Depomedroxyprogesteronacetat (DMPA)/efavirenz (150 mg i.m. enkeltdosis DMPA)	I et 3-måneders interaktionsstudie var der ingen signifikante forskelle i de farmakokinetiske parametre for MPA mellem de patienter, der fik efavirenz-holdig antiretroviral behandling og de patienter, der ikke fik antiretroviral behandling. Andre investigatører kom frem til lignende resultater, selvom plasmakoncentrationerne for MPA var mere variable i det andet studie. I begge studier forblev progesteronplasmakoncentrationerne hos de patienter, der fik efavirenz og DMPA, lave i overensstemmelse med undertrykkelsen af ovulationen.	Grundet den begrænsede tilgængelige information, skal en pålidelig kontraceptiv barrieremethode anvendes sammen med hormonkontraceptiva (se pkt. 4.6).
DMPA/tenofoviridisoproxil	Interaktion er ikke undersøgt.	
DMPA/emtricitabin	Interaktion er ikke undersøgt.	
Implantat: Etonogestrel/efavirenz	Interaktion er ikke undersøgt. Reduceret eksponering for etonogestrel kan forventes (CYP3A4-induktion). Efter markedsføring har der lejlighedsvis været rapporteret kontraceptiva-svigt med etonogestrel hos patienter eksponeret for efavirenz.	En pålidelig kontraceptiv barrieremethode skal anvendes sammen med hormonkontraceptiva (se pkt. 4.6).
Etonogestrel/ tenofoviridisoproxil	Interaktion er ikke undersøgt.	

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentration Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C_{max} , C_{min} med 90% konfidensintervaller hvis muligt (mekanisme)	Anbefaling vedr. samtidig administration af Atripla (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)
Etonogestrel/emtricitabin	Interaktion er ikke undersøgt.	
IMMUNSUPPRESIVA		
Immunsuppressiva, som metaboliseres via CYP3A4 (f.eks. ciclosporin, tacrolimus, sirolimus)/efavirenz	Interaktion er ikke undersøgt. ↓ eksponering af det immunsupprimerende lægemiddel kan forventes (CYP3A4-induktion). Disse immunsuppressiva forventes ikke at påvirke efavirenz-eksponeringen.	Dosisjustering af det immunsupprimerende lægemiddel kan være nødvendig. Tæt monitorering af immunsuppressiva-koncentrationerne i mindst to uger (indtil stabile koncentrationer er nået) anbefales, når behandlingen med Atripla indledes eller seponeres.
Tacrolimus/emtricitabin/tenofoviridisoproxil (0,1 mg/kg q.d./200 mg/245 mg q.d.)	Tacrolimus: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{24t} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{24t} : ↔ Tenofoviridisoproxil: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{24t} : ↔	
OPIOIDER		
Methadon/efavirenz (35-100 mg q.d./600 mg q.d.)	Methadon: AUC: ↓ 52% (↓ 33 til ↓ 66) C_{max} : ↓ 45% (↓ 25 til ↓ 59) (CYP3A4-induktion) I et studie med hiv-inficerede stofmisbrugere, resulterede samtidig administration af efavirenz og methadon i et fald i methadons plasmakoncentrationer og abstinenssymptomer. Methadondosis blev i gennemsnit øget 22% for at mildne abstinenssymptomerne.	Samtidig administration med Atripla bør undgås pga. risikoen for QTc-forlængelse (se pkt. 4.3).
Methadon/tenofoviridisoproxil (40-110 mg q.d./245 mg q.d.)	Methadon: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔	
Methadon/emtricitabin	Interaktion er ikke undersøgt.	
Buprenorfin/naloxon/efavirenz	Buprenorfin: AUC: ↓ 50% Norbuprenorfin: AUC: ↓ 71% Efavirenz: Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaktion.	På trods af reduktionen i eksponering for buprenorfin, udviste ingen af patienterne abstinenssymptomer. Justering af buprenorphindosis er muligvis ikke nødvendig, når det administreres samtidigt med Atripla.
Buprenorfin/naloxon/emtricitabin	Interaktion er ikke undersøgt.	

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentration Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C_{max} , C_{min} med 90% konfidensintervaller hvis muligt (mekanisme)	Anbefaling vedr. samtidig administration af Atripla (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)
Buprenorfin/naloxon/tenofoviridisoproxil	Interaktion er ikke undersøgt.	

¹ Den primære cirkulerende metabolit af sofosbuvir.

Studier udført med andre lægemidler

Der var ingen klinisk signifikante farmakokinetiske interaktioner, når efavirenz blev administreret sammen med azithromycin, cetirizin, fosamprenavir/ritonavir, lorazepam, nelfinavir, zidovudin, aluminium/magnesiumhydroxidantacida, famotidin eller fluconazol. Potentialet for interaktion mellem efavirenz og andre azolantimykotiske lægemidler, såsom ketoconazol, er ikke undersøgt.

Der var ingen klinisk signifikante farmakokinetiske interaktioner, når emtricitabin blev administreret sammen med stavudin, zidovudin eller famciclovir. Der var ingen klinisk signifikante farmakokinetiske interaktioner, når tenofoviridisoproxil blev administreret sammen med emtricitabin, nelfinavir eller ribavirin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder (se nedenfor og pkt. 5.3)

Graviditet bør undgås hos kvinder, der får Atripla. Kvinder i den fertile alder bør altid få foretaget graviditetstest før initiering af behandling med Atripla.

Kontraktion til mænd og kvinder

Barrierekontraktion bør altid anvendes sammen med andre kontraktiva (f.eks. orale eller andre hormonkontraktiva, se pkt. 4.5) under behandling med Atripla. På grund af efavirenz' lange halveringstid anbefales det at tage hensigtsmæssige kontraktive forholdsregler i 12 uger efter seponering af Atripla.

Graviditet

Efavirenz: Der har været 7 retrospektive rapporter om fund svarende til neuralrørsdefekter, herunder meningomyelocel, alle hos mødre, der i første trimester havde været eksponeret for efavirenzholdige regimer (eksklusive efavirenzholdige kombinationstabletter i faste doser). Der er rapporteret om yderligere to tilfælde (1 prospektivt og 1 retrospektivt), herunder hændelser svarende til neuralrørsdefekter, med fastdosis-kombinationstabletten indeholdende efavirenz, emtricitabin og tenofoviridisoproxil. Der er ikke konstateret årsagssammenhæng mellem disse hændelser og brugen af efavirenz, og fællesnævneren er ukendt. Da neuralrørsdefekter forekommer inden for de første 4 uger af fosterudviklingen (hvor de neurale rør lukkes), vedrører denne potentielle risiko kvinder, der eksponeres for efavirenz i graviditetens første trimester.

Fra juli 2013 har *Antiretroviral Pregnancy Registry (APR)* modtaget prospektive rapporter om 904 graviditeter, der har været eksponeret for efavirenzholdige regimer i første trimester, og som resulterede i 766 levendefødsler. Der blev rapporteret om ét barn med neuralrørsdefekt, og frekvensen og mønstret for andre fødselsdefekter var de samme som hos børn, der havde været eksponeret for regimer uden efavirenz samt hos hiv-negative kontroller. Forekomsten af neuralrørsdefekt i befolkningen generelt er 0,5-1 tilfælde pr. 1.000 levendefødsler.

Der er blevet observeret misdannelser hos fostre hos efavirenz-behandlede aber (se pkt. 5.3).

Emtricitabin og tenofoviridisoproxil: Data fra anvendelse af emtricitabin og tenofoviridisoproxil hos et stort antal gravide kvinder (mere end 1.000) indikerer ingen misdannelser eller føtal/neonatal toksicitet i forbindelse med emtricitabin og tenofoviridisoproxil. Dyreforsøg med emtricitabin og tenofoviridisoproxil indikerer ikke reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Atripla bør ikke anvendes under graviditeten, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver behandling med efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil.

Amning

Efavirenz, emtricitabin og tenofovir udskilles i human mælk. Der foreligger utilstrækkelige data for virkningen af efavirenz, emtricitabin og tenofovir på det ammede barn. En risiko for spædbørn kan ikke udelukkes. Atripla bør derfor ikke anvendes under amning.

For at undgå overførsel af hiv til spædbørn anbefales det generelt, at hiv-inficerede kvinder ikke ammer deres børn.

Fertilitet

Der foreligger ingen humane data vedrørende virkningen af Atripla. Dyreforsøg indikerer ingen skadelige virkninger af efavirenz, emtricitabin eller tenofoviridisoproxil på fertiliteten.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Der er ikke foretaget studier af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der er imidlertid rapporteret om svimmelhed under behandling med efavirenz, emtricitabin og tenofoviridisoproxil. Efavirenz kan også forårsage nedsat koncentrationsevne og/eller døsigthed. Patienterne bør instrueres i at undgå potentielt farlige opgaver, såsom at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, hvis de oplever disse symptomer.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofil

Kombinationen af efavirenz, emtricitabin og tenofoviridisoproxil er blevet undersøgt hos 460 patienter, enten som fast-dosis kombinationstabletten Atripla (studie AI266073) eller som præparater indeholdende de aktive stoffer (studie GS-01-934). Bivirkningerne var generelt sammenlignelige med bivirkningerne fra tidligere studier af de individuelle komponenter. De hyppigst indberettede bivirkninger, som blev anset for at have en mulig eller sandsynlig forbindelse til Atripla, hos patienter, der blev behandlet i op til 48 uger i studie AI266073, var psykiske forstyrrelser (16%), lidelser i nervesystemet (13%) og gastrointestinale forstyrrelser (7%).

Svære hudreaktioner, såsom Stevens-Johnsons syndrom og erythema multiforme, neuropsykiatriske bivirkninger (herunder svær depression, selvmord, psykose-lignende opførsel, kramper), svær leverpåvirkning, pancreatitis og laktatacidose er rapporteret (og nogle af disse tilfælde var letale).

Der er i sjældne tilfælde rapporteret nedsat nyrefunktion, nyresvigt og ikke almindeligt forekommende tilfælde af proksimal renal tubulopati (herunder Fanconis syndrom), som nogle gange kan medføre knogleabnormiteter (i sjældne tilfælde medvirkende årsag til frakturer). Nyrefunktionen bør monitoreres hos patienter, som får Atripla (se pkt. 4.4).

Seponering af Atripla hos patienter, der har både hiv og HBV, kan være forbundet med svær, akut forværring af hepatitis (se pkt. 4.4).

Administration af Atripla sammen med mad kan øge efavirenz-eksponeringen og kan medføre en højere bivirkningsfrekvens (se pkt. 4.4 og 5.2).

Bivirkninger i tabelform

I tabel 2 nedenfor ses bivirkningerne fra kliniske studier samt erfaring efter markedsføringen med Atripla og de aktive stoffer i Atripla inddelt i systemorganklasse, frekvens og Atripla-komponent(er), som bivirkningerne kan tilskrives. Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først. Frekvens er defineret som meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$) eller sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$).

Bivirkninger som er forbundet med anvendelse af Atripla: Bivirkninger [rapporteret i studie AI266073 (over 48 uger, n=203)], som opstod under behandlingen, og som blev anset for muligvis eller sandsynligvis at være relateret til Atripla, og som ikke er blevet relateret til et af de aktive stoffer i Atripla, omfatter:

- Almindelig: - Anoreksi
- Ikke almindelig: - Mundtørhed
- Usammenhængende tale
- Øget appetit
- Nedsat libido
- Myalgi

Tabel 2: Bivirkninger som er forbundet med Atripla, opstillet efter den Atripla-komponent, som bivirkningen kan tilskrives.

	Atripla		
	Efavirenz	Emtricitabin	Tenofoviridisoproxil
<i>Blod og lymfesystem:</i>			
Almindelig		Neutropeni	
Ikke almindelig		Anæmi ¹	
<i>Immunsystemet:</i>			
Almindelig		Allergisk reaktion	
Ikke almindelig	Overfølsomhed		
<i>Metabolisme og ernæring:</i>			
Meget almindelig			Hypofosfatæmi ²
Almindelig	Hypertriglyceridæmi ³	Hyperglykæmi, hypertriglyceridæmi	
Ikke almindelig	Hyperkolesterolemæmi ³		Hypokaliæmi ²
Sjælden			Laktatacidose
<i>Psykiske forstyrrelser:</i>			
Almindelig	Depression (svær hos 1,6%) ³ , angst ³ , abnorme drømme ³ , søvnløshed ³	Abnorme drømme, søvnløshed	
Ikke almindelig	Suicidalforsøg ³ , suicidaltanker ³ , psykose ³ , mani ³ , paranoia ³ , hallucinationer ³ , eufori ³ , affektlabilitet ³ , forvirret tilstand ³ , agitation ³ , katatoni ³		
Sjælden	Fuldbyrdet selvmord ^{3,4} , vrangforestillinger ^{3,4} , neuroser ^{3,4}		

	Atripla		
	Efavirenz	Emtricitabin	Tenofoviridisoproxil
<i>Nervesystemet:</i>			
Meget almindelig		Hovedpine	Svimmelhed
Almindelig	Cerebellære koordinations- og balanceforstyrrelser ³ , døsighed (2,0%) ³ , hovedpine (5,7%) ³ , opmærksomhedsforstyrrelser (3,6%) ³ , svimmelhed (8,5%) ³	Svimmelhed	Hovedpine
Ikke almindelig	Kramper ³ , amnesi ³ , abnorm tankevirksomhed ³ , ataksi ³ , unormal koordination ³ , agitation ³ , tremor		
<i>Øjne:</i>			
Ikke almindelig	Sløret syn		
<i>Øre og labyrint:</i>			
Ikke almindelig	Tinnitus, vertigo		
<i>Vaskulære sygdomme:</i>			
Ikke almindelig	Ansigtstrødme		
<i>Mave-tarm-kanalen:</i>			
Meget almindelig		Diarré, kvalme	Diarré, opkastning, kvalme
Almindelig	Diarré, opkastning, abdominalsmerter, kvalme	Forhøjet amylase herunder forhøjet pancreas-amylase, forhøjet serum-lipase, opkastning, abdominalsmerter, dyspepsi	Abdominalsmerter, oppustethed, flatulens
Ikke almindelig	Pancreatitis		Pancreatitis
<i>Lever og galdeveje:</i>			
Almindelig	Forhøjet aspartatamino-transferase (ASAT), forhøjet alaninamino-transferase (ALAT), forhøjet gammaglutamyl-transferase (GGT)	Forhøjet serum-ASAT og/eller forhøjet serum-ALAT, hyperbilirubinæmi	Forhøjede aminotransferaser
Ikke almindelig	Akut hepatitis		
Sjældent	Leversvigt ^{3,4}		Steatosis hepatis, hepatitis
<i>Hud og subkutane væv:</i>			
Meget almindelig	Udslæt (moderat-svær 11,6%, alle grader 18%) ³		Udslæt
Almindelig	Pruritus	Vesikuløst udslæt, pustuløst udslæt, makulopapuløst udslæt, udslæt, pruritus, urticaria, misfarvning af huden (øget pigmentering) ¹	
Ikke almindelig	Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme ³ , svært udslæt (< 1%)	Angioødem ⁴	
Sjældent	Fotodermatitis		Angioødem

	Atripla		
	Efavirenz	Emtricitabin	Tenofovirdisoproxil
<i>Knogler, led, muskler og bindevæv:</i>			
Meget almindelig		Forhøjet kreatininkinase	
Ikke almindelig			Rabdomyolyse ² , muskelsvækkelse ²
Sjælden			Osteomalaci (manifesteret som knoglesmerter og i sjældne tilfælde medvirkende årsag til frakturer) ^{2,4} , myopati ²
<i>Nyrer og urinveje:</i>			
Ikke almindelig			Forhøjet kreatinin, proteinuri, proksimal renal tubulopati herunder Fanconis syndrom
Sjælden			Nyresvigt (akut og kronisk), akut tubulær nekrose, nefritis (herunder akut interstitiel nefritis) ⁴ , nefrogen diabetes insipidus
<i>Det reproduktive system og mammae:</i>			
Ikke almindelig	Gynækomasti		
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:</i>			
Meget almindelig			Asteni
Almindelig	Udmattelse	Smerter, asteni	

¹ Anæmi var almindelig og misfarvning af huden (øget pigmentering) meget almindelig, når emtricitabin blev administreret til pædiatriske patienter.

² Denne bivirkning kan forekomme som resultat af proksimal renal tubulopati. Den anses ikke som årsagsmæssigt forbundet med tenofovirdisoproxil, hvis denne tilstand ikke er til stede.

³ Se pkt. 4.8 Beskrivelse af udvalgte bivirkninger for flere detaljer.

⁴ Denne bivirkning blev identificeret under sikkerhedsovervågningen efter markedsføring for enten efavirenz, emtricitabin eller tenofovirdisoproxil. Frekvenskategorien blev estimeret ud fra en statistisk beregning baseret på det totale antal patienter behandlet med efavirenz i kliniske studier (n=3.969) eller eksponeret for emtricitabin i randomiserede, kontrollerede kliniske studier - (n=1.563) eller eksponeret for tenofovirdisoproxil i randomiserede, kontrollerede, kliniske studier og i programmet for forlænget adgang (n=7.319).

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Udslæt: I kliniske studier af efavirenz var udslættene for det meste lette til moderate, makulopapuløse hudruptioner, der optrådte inden for de første 2 uger efter påbegyndelse af efavirenzbehandling. Hos de fleste patienter forsvandt udslættet inden for 1 måned ved fortsat behandling med efavirenz. Behandling med Atripla kan genoptages hos patienter, der afbryder behandlingen på grund af udslæt. Anvendelse af passende antihistaminer og/eller kortikosteroider anbefales, når behandling med Atripla genoptages.

Psykiatriske symptomer: Patienter med psykiske forstyrrelser i anamnesen synes at have større risiko for de alvorlige psykiske bivirkninger, som nævnt i efavirenzkolonnen i tabel 2.

Symptomer fra nervesystemet: Symptomer fra nervesystemet er almindelige med efavirenz, et af de aktive stoffer i Atripla. I kliniske, kontrollerede studier med efavirenz fik 19% af patienterne symptomer fra nervesystemet i moderat til svær grad (svær 2%), og 2% af patienterne ophørte med behandlingen på grund af sådanne symptomer. De debuterer sædvanligvis i løbet af de første 1-2 behandlingsdage med efavirenz og forsvinder i reglen efter de første 2-4 uger. De kan forekomme hyppigere, hvis Atripla indtages sammen med et måltid, muligvis pga. øget plasmakoncentration for efavirenz (se pkt. 5.2). Dosering ved sengetid synes at forbedre tolerabiliteten af disse symptomer (se pkt. 4.2).

Leversvigt med efavirenz: Leversvigt, herunder tilfælde hos patienter uden præeksisterende leversygdom eller andre identificerede risikofaktorer, blev i indberetninger efter markedsføringen nogle gange karakteriseret ved et fulminant forløb, som i nogle tilfælde progredierede til transplantation eller død.

Nedsat nyrefunktion: Da Atripla kan forårsage nyreskader, anbefales monitorering af nyrefunktionen (se pkt. 4.4 og 4.8 Resumé af sikkerhedsprofil). Proximal renal tubulopati gik generelt væk eller blev bedre efter seponering af tenofoviridisoproxil. Hos nogle patienter gik reduktionen i kreatininclearance imidlertid ikke helt væk, trods seponering af tenofoviridisoproxil. Patienter med risiko for nedsat nyrefunktion (såsom patienter med renale risikofaktorer ved *baseline* eller fremskreden hiv-sygdom eller patienter, der samtidig fik nefrotoksiske lægemidler) har en øget risiko for at opleve en ufuldstændig bedring af nyrefunktionen, trods seponering af tenofoviridisoproxil (se pkt. 4.4).

Interaktion med didanosin: Samtidig administration af Atripla og didanosin anbefales ikke, da det resulterer i en stigning i systemisk eksponering for didanosin på 40-60%, hvilket kan øge risikoen for didanosinrelaterede bivirkninger (se pkt. 4.5). Der er rapporteret sjældne tilfælde af pancreatitis og laktacidose, og nogle af disse tilfælde var letale.

Metaboliske parametre: Kropsvægt og niveauerne af lipid og glucose i blodet kan stige under antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

Immunreaktiveringssyndrom: Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af CART opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske infektioner. Autoimmune lidelser (såsom Graves sygdom og autoimmun hepatitis) er også set; tiden til udbrud er mere variabel og kan være mange måneder efter initiering af behandling (se pkt. 4.4).

Osteonekrose: Særligt hos patienter med generelt anerkendte risikofaktorer, fremskreden hiv-sygdom eller langvarig CART er der rapporteret om tilfælde af osteonekrose. Hyppigheden heraf er ukendt (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Atriplas sikkerhed hos børn under 18 år er ikke klarlagt. Atripla bør ikke anvendes til denne population (se pkt. 4.2).

Andre særlige populationer

Ældre: Atripla er ikke blevet undersøgt hos patienter over 65 år. Da det er mere sandsynligt, at ældre patienter har nedsat lever- eller nyrefunktion, skal der udvises forsigtighed ved behandling af ældre patienter med Atripla (se pkt. 4.2).

Patienter med nedsat nyrefunktion: Da tenofoviridisoproxil kan forårsage nyretoksicitet, anbefales tæt monitorering af nyrefunktionen hos alle patienter med let nedsat nyrefunktion, som behandles med Atripla (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.2).

Patienter som samtidigt er inficerede med hiv+HBV eller hiv+HCV: Det var kun et begrænset antal patienter, som samtidigt var inficerede med HBV (n=13) eller HCV (n=26) i studie GS-01-934. Bivirkningsprofilen for efavirenz, emtricitabin og tenofoviridisoproxil hos patienter, som samtidigt var inficerede med hiv+HBV eller hiv+HCV, lignede den, der observeredes hos patienter, som kun var inficerede med hiv. Som det kunne forventes, forekom ASAT- og ALAT-forhøjelser imidlertid hyppigere hos denne patientpopulation end hos den generelle hiv-inficerede population.

Forværring af hepatitis efter seponering af behandling: Hos hiv-inficerede patienter, som samtidig er inficeret med HBV, kan der fremkomme klinisk og laboratoriemæssig evidens for hepatitis efter seponering af behandlingen (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

4.9 Overdosering

Nogle patienter, der ved et uheld havde taget 600 mg 2 gange dagligt, rapporterede om forøgede symptomer fra nervesystemet. Én patient oplevede ufrivillige muskelkontraktioner.

Hvis overdosering forekommer, skal patienten monitoreres med henblik på tegn på toksicitet (se pkt. 4.8), og standardmæssig, støttende behandling anvendes efter behov.

Administration af aktivt kul kan anvendes for at understøtte fjernelse af ikke-absorberet efavirenz. Der findes ingen specifik antidot mod overdosering med efavirenz. Da efavirenz har en høj proteinbindingsgrad, er det usandsynligt, at dialyse vil fjerne signifikante mængder af det fra blodet.

Op til 30% af emtricitabindosis og ca. 10% af tenofovir-dosis kan fjernes ved hæmodialyse. Det vides ikke, om emtricitabin eller tenofovir kan fjernes ved peritonealdialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antivirale midler til systemisk brug, Antivirale lægemidler til behandling af hiv-infektioner, kombinationer. ATC-kode: J05AR06

Virkningsmekanisme og farmakodynamisk virkning

Efavirenz er en NNRTI af hiv-1. Efavirenz er en nonkompetitiv hæmmer af hiv-1 revers transkriptase (RT) og hæmmer ikke signifikant human immundeficient virus-2 (hiv-2) RT eller cellulære deoxyribonukleinsyre (dna) polymeraser (α , β , γ eller δ). Emtricitabin er en nukleosid analog af cytidin. Tenofovir-disoproxil omdannes *in vivo* til tenofovir, der er en nukleosidmonophosphat (nukleotid) analog af adenosinmonophosphat.

Emtricitabin og tenofovir fosforileres af celleenszymer til at danne henholdsvis emtricitabintriphosphat og tenofovir-diphosphat. Studier *in vitro* har vist, at både emtricitabin og tenofovir kan fosforileres fuldstændigt, når de kombineres i celler. Emtricitabintriphosphat og tenofovir-diphosphat hæmmer kompetitivt hiv-1 revers transkriptase, hvilket resulterer i dna-kædeblokering.

Både emtricitabintriphosphat og tenofovir-diphosphat er svage hæmmere af mammale dna-polymeraser, og der var intet tegn på toksicitet over for mitokondrier *in vitro* eller *in vivo*.

Kardiologisk elektrofysiologi

Virningen af efavirenz på QTc-intervallet blev vurderet i et åbent, positivt og placebo-kontrolleret QT-overkrydsningsstudie med faste enkeltsekvenser, 3 perioder, 3 behandlinger, hos 58 raske forsøgspersoner beriget for CYP2B6 polymorfismer. Middel C_{max} for efavirenz hos forsøgspersoner med CYP2B6 *6/*6 genotype efter administration af en daglig dosis på 600 mg i 14 dage var 2,25 gange middel C_{max} , der sås hos forsøgspersoner med CYP2B6 *1/*1 genotype. Der sås et positivt forhold mellem koncentrationen af efavirenz og forlængelsen af QTc-intervallet. På baggrund af forholdet mellem koncentration og QTc-interval er den gennemsnitlige forlængelse af QTc-intervallet og dets øvre grænse for 90 %-konfidensintervallet 8,7 ms og 11,3 ms hos forsøgspersoner med genotype CYP2B6 *6/*6 efter administration af en daglig dosis på 600 mg i 14 dage (se pkt. 4.5).

Antiviral aktivitet *in vitro*

Efavirenz udviste antiviral aktivitet mod de fleste nongruppe-B isolater (undergrupper A, AE, AG, C, D, F, G, J og N) men havde reduceret antiviral aktivitet mod gruppe-O vira. Emtricitabin viste antiviral aktivitet mod hiv-1 grupperne A, B, C, D, E, F og G. Tenofovir viste antiviral aktivitet mod hiv-1 grupperne A, B, C, D, E, F, G og O. Både emtricitabin og tenofovir viste stammespecifik aktivitet mod hiv-2 og antiviral aktivitet mod HBV.

Additiv til synergistiske virkninger blev observeret i kombinationsstudier til vurdering af efavirenz' og emtricitabins samlede antivirale aktivitet *in vitro* samt emtricitabins og tenofovirs samlede antivirale aktivitet.

Resistens

Resistens over for efavirenz kan selekteres *in vitro* og resulterede i enkle eller multiple aminosyresubstitutioner i hiv-1 RT, herunder L100I, V108I, V179D og Y181C. K103N var den hyppigst observerede RT-substitution i virale isolater fra patienter, som oplevede *rebound* viræmi under de kliniske studier med efavirenz. Substitutioner på RT-positionerne 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 eller 225 var allerede observeret men i lavere frekvens og ofte i kombination med K103N. Krydsresistensprofilerne for efavirenz, nevirapin og delavirdin *in vitro* har vist, at K103N-substitutionen medfører et tab af følsomhed over for alle tre NNRTI'er.

Risikoen for krydsresistens mellem efavirenz og NRTI'er er lille på grund af de forskellige bindingssteder og virkningsmekanisme. Risikoen for krydsresistens mellem efavirenz og PI'er er lille på grund af de forskellige involverede enzymangrebepunkter.

Der er observeret resistens over for emtricitabin og tenofovir *in vitro* og hos nogle hiv-1-inficerede patienter på grund af udvikling af M184V- eller M184I-substitution i RT med emtricitabin eller K65R-substitution i RT med tenofovir. Emtricitabinresistente vira med M184V/I-mutationen var krydsresistente over for lamivudin, men beholdt følsomhed over for didanosin, stavudin, tenofovir og zidovudin. K65R-mutationen kan desuden selekteres ved hjælp af abacavir eller didanosin og forårsager nedsat følsomhed over for disse stoffer samt lamivudin, emtricitabin og tenofovir. Tenofovirdisoproxil bør undgås hos patienter med hiv-1 med stammer, som har K65R-mutationer. Både K65R- og M184V/I-mutationer forbliver fuldt ud følsomme over for efavirenz. Desuden er en K70E-substitution i hiv-1-RT blevet selekteret af tenofovir, hvilket fører til en nedsat følsomhed for abacavir, emtricitabin, lamivudin og tenofovir på lavt niveau.

Patienter, hvis hiv-1 udtrykte 3 eller flere tymidinanalog-forbundne mutationer (TAM'er), som omfattede enten en M41L- eller en L210W-substitution i RT, udviste reduceret følsomhed over for tenofovirdisoproxil.

In vivo-resistens (antiretroviral-naive patienter): I et 144-ugers åbent, randomiseret, klinisk studie (GS-01-934) med antiretroviral-naive patienter, hvor efavirenz, emtricitabin og tenofovirdisoproxil blev anvendt som individuel formulering (eller som efavirenz og en fast kombination af emtricitabin og tenofovirdisoproxil (Truvada) fra uge 96 til 144), er der foretaget genotypebestemmelser på plasma-hiv-1-isolater fra alle patienter med bekræftet hiv-rna > 400 kopier/ml i uge 144 eller tidlig seponering (se afsnittet om *Klinisk erfaring*). Fra uge 144:

- M184V/I-mutationen udviklede sig hos 2/19 (10,5%) af de isolater, der blev analyseret fra patienter i efavirenz + emtricitabin + tenofovirdisoproxil-gruppen og hos 10/29 (34,5%) af de isolater, der blev analyseret fra efavirenz + lamivudin/zidovudin-gruppen (p-værdi < 0,05; Fishers eksakte test, som sammenligner alle patienterne fra henholdsvis emtricitabin + tenofovirdisoproxil-gruppen med lamivudin/zidovudin-gruppen).
- Ingen analyseret virus indeholdt K65R- eller K70E-mutationen.
- Genotypisk resistens over for efavirenz, overvejende K103N-mutationen, udviklede sig i virus fra 13/19 (68%) af patienterne i efavirenz + emtricitabin + tenofovirdisoproxil-gruppen og i

virus fra 21/29 (72%) af patienterne i efavirenz + lamivudin/zidovudin-gruppen. Et resumé over udviklingen af resistensmutation findes i tabel 3.

Tabel 3: Resistensudvikling i studie GS-01-934 til og med uge 144

	Efavirenz+ emtricitabin+ tenofoviridisoproxil (N=244)		Efavirenz+ lamivudin/zidovudin (N=243)	
Resistensanalyse i uge 144	19		31	
Behandlingsgenotyper	19	(100%)	29	(100%)
Efavirenzresistens ¹	13	(68%)	21	(72%)
K103N	8	(42%)	18*	(62%)
K101E	3	(16%)	3	(10%)
G190A/S	2	(10,5%)	4	(14%)
Y188C/H	1	(5%)	2	(7%)
V108I	1	(5%)	1	(3%)
P225H	0		2	(7%)
M184V/I	2	(10,5%)	10*	(34,5%)
K65R	0		0	
K70E	0		0	
TAMs ²	0		2	(7%)

* p-værdi < 0,05, Fishers eksakte test, som sammenligner efavirenz + emtricitabin + tenofoviridisoproxil-gruppen med efavirenz + lamivudin/zidovudin-gruppen blandt alle patienter.

¹ Andre efavirenz resistensmutationer omfattede A98G (n=1), K103E (n=1), V179D (n=1), og M230L (n=1).

² Thymidin-analogassocierede mutationer omfattede D67N (n=1) og K70R (n=1).

I den åbne forlængelsesfase af studie GS-01-934, hvor patienterne fik Atripla på tom mave, blev der observeret yderligere 3 tilfælde af resistens. Alle 3 patienter havde fået en fastdosis-kombination af lamivudin og zidovudin (Combivir) og efavirenz i 144 uger og skiftede derefter til Atripla. To patienter med bekræftet virologisk *rebound* udviklede NNRTI-resistens-associerede substitutioner over for efavirenz, herunder K103N-, V106V/I/M- og Y188Y/C-revers transkriptase-substitutioner ved uge 240 (96 uger på Atripla) og ved uge 204 (60 uger på Atripla). En tredje patient havde prækksisterende NNRTI-resistens-associerede substitutioner over for efavirenz og M184V-revers transkriptase-substitutionen associeret med resistens over for emtricitabin ved inklusionen i den forlængede fase med Atripla og oplevede et suboptimalt virologisk respons og udviklede K65K/R-, S68N- og K70K/E-substitutioner associeret med resistens over for NRTI ved uge 180 (36 uger på Atripla).

For yderligere information se produktresuméerne for de individuelle komponenter med henblik på *in vivo*-resistens i forbindelse med disse lægemidler.

Klinisk virkning og sikkerhed

I et 144-ugers åbent, randomiseret, klinisk studie (GS-01-934), hvor antiretroviralt-behandlingsnaive hiv-1-inficerede patienter enten fik et efavirenzregime en gang dagligt, emtricitabin og tenofoviridisoproxil eller en fast kombination af lamivudin og zidovudin (Combivir), som blev givet to gange dagligt og efavirenz en gang dagligt (se produktresuméet for Truvada). Patienter, som fuldførte 144 ugers behandling med enten den ene eller den anden af behandlingsarmene i GS-01-934, fik mulighed for at fortsætte i en åben forlængelsesfase af studiet med Atripla på tom mave. Data er tilgængelige fra 286 patienter, der skiftede til Atripla: 160 havde tidligere fået efavirenz, emtricitabin og tenofoviridisoproxil, og 126 havde tidligere fået Combivir og efavirenz. Høje rater af virologisk suppression blev opretholdt af patienterne fra begge de initiale behandlingsgrupper, der så fik Atripla i den åbne forlængelsesfase af studiet. Efter 96 uger med Atripla-behandling forblev hiv-1-rna-plasmakoncentrationerne < 50 kopier/ml hos 82% af patienterne, og < 400 kopier/ml hos 85% af patienterne (*intention to treat*-analyse (ITT), missing = failure).

Studie AI266073 var et 48-ugers åbent, randomiseret, klinisk studie af hiv-inficerede patienter. Studiet sammenligner Atriplas virkning med antiretroviral behandling bestående af mindst to nukleosid- eller

nukleotid-revers transkriptase-hæmmere (NRTIere) i kombination med en proteasehæmmer eller en non-nukleosid-revers transkriptase-hæmmer; dog ikke en behandling, der indeholder alle Atripla-komponenterne (efavirenz, emtricitabin og tenofoviridisoprozil). Atripla blev administreret på tom mave (se pkt. 4.2). Patienterne have aldrig oplevet virologisk svigt i forbindelse med tidligere antiretroviral behandling, havde ingen kendte hiv-1-mutationer, som giver resistens over for en eller flere af komponenterne i Atripla og havde været virologisk supprimeret i mindst tre måneder ved *baseline*. Patienterne blev enten skiftet til Atripla (n=203) eller fortsatte med deres oprindelige antiretrovirale behandlingsregime (n=97). 48-ugers data viste, at høje niveauer af virologisk suppression, som var sammenlignelige med det oprindelige behandlingsregime, blev opretholdt hos patienter, som blev randomiseret til at skifte til Atripla (se tabel 4).

Tabel 4: 48-ugers virkningdata fra studie AI266073, hvor Atripla blev administreret til virologisk supprimerede patienter i antiretroviral kombinationsbehandling.

Endpoint	Behandlingsgruppe		Forskel mellem Atripla og originalt behandlingsregime (95% CI)
	Atripla (N=203) n/N (%)	Blev i originalt behandlingsregime (n=97) n/N (%)	
Patienter med hiv-1-rna < 50 kopier/ml			
PVR (KM)	94,5%	85,5%	8,9% (-7,7% til 25,6%)
M=Ekskluderede	179/181 (98,9%)	85/87 (97,7%)	1,2% (-2,3% til 6,7%)
M=Failure	179/203 (88,2%)	85/97 (87,6%)	0,5% (-7,0% til 9,3%)
Modificeret LOCF	190/203 (93,6%)	94/97 (96,9%)	-3,3% (-8,3% til 2,7%)
Patienter med hiv-1-rna < 200 kopier/ml			
PVR (KM)	98,4%	98,9%	-0,5% (-3,2% til 2,2%)
M=Ekskluderede	181/181 (100%)	87/87 (100%)	0% (-2,4% til 4,2%)
M=Failure	181/203 (89,2%)	87/97 (89,7%)	-0,5% (-7,6% til 7,9%)

PVR (KM): Rent virologisk respons vurderet ved hjælp af Kaplan Meier (KM) metoden

M: Mangler

Modificeret LOCF: Post-hoc-analyse, hvor patienterne med virologisk „failure“ eller som afsluttede pga. bivirkninger, blev behandlet som „failures“; for andre „drop-outs“ blev LOCF-metoden (*last observation carried forward*) brugt.

Når de to strata blev analyseret separat, var responsraterne i det stratum med tidligere proteasehæmmer-behandling numerisk lavere for de patienter, der skiftede til Atripla [92,4% versus 94,0% for PVR (sensitivitetsanalyse) for henholdsvis Atripla- og SBR-patienter (*SBR, stayed on their baseline regimen*); en forskel (95% CI) på -1,6% (-10,0%; 6,7%)]. I før-NNRTI-stratummet var responsraten 98,9% versus 97,4% for henholdsvis Atripla- og SBR-patienterne; en forskel (95% CI) på 1,4% (-4,0%; 6,9%).

En lignende tendens blev observeret i en undergruppeanalyse af behandlingserfarne patienter med hiv-1-rna < 75 kopier/ml ved *baseline* fra et retrospektivt kohorte-studie (data indsamlet i løbet af 20 måneder, se tabel 5).

Tabel 5: Opretholdelse af rent virologisk respons (Kaplan Meier % (standardfejl) [95%CI]) i uge 48 hos behandlingserfarne patienter med hiv-1-rna < 75 kopier/ml ved *baseline*, som skiftede behandling til Atripla ifølge typen af tidligere antiretroviral behandling (*Kaiser Permanente patient database*)

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

Der er p.t. ingen tilgængelige data fra kliniske studier med Atripla til behandlingsnaive patienter eller til patienter, der tidligere har været i massiv behandling. Der er ingen klinisk erfaring med Atripla til patienter, som har oplevet virologisk svigt i et first-line antiretroviralt regime eller i kombination med andre antiretrovirale lægemidler.

Patienter som samtidigt er inficerede med hiv og HBV

Begrænset klinisk erfaring hos patienter, der samtidigt er inficerede med hiv og HBV, tyder på, at behandling med emtricitabin eller tenofoviridisoproxil i antiretroviral kombinationsbehandling til kontrol af hiv-infektion også resulterer i reduktion af HBV-dna (henholdsvis 3 log₁₀ reduktion eller 4-5 log₁₀ reduktion) (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Atriplas sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

De separate farmaceutiske former af efavirenz, emtricitabin og tenofoviridisoproxil blev anvendt til at bestemme farmakokinetikken af efavirenz, emtricitabin og tenofoviridisoproxil, når disse blev givet separat til hiv-inficerede patienter. Bioækvivalensen af en filmovertrukken Atripla-tablet sammen med en 600 mg filmovertrukken efavirenz-tablet plus en 200 mg hård kapsel emtricitabin plus en 245 mg filmovertrukken tenofoviridisoproxil-tablet (svarende til 300 mg tenofoviridisoproxilfumarat) administreret samtidigt blev etableret efter administration af en enkelt dosis til raske fastende deltagere i studie GS-US-177-0105 (se tabel 6).

Tabel 6: Oversigt over farmakokinetiske data fra studie GS-US-177-0105

Parametre	Efavirenz (n=45)			Emtricitabin (n=45)			Tenofoviridisoproxil (n=45)		
	Test	Reference	GMR (%) (90% CI)	Test	Reference	GMR (%) (90% CI)	Test	Reference	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-t} (ng·t/ml)	125.623,6 (25,7)	132.795,7 (27,0)	95,84 (90,73; 101,23)	10.682,6 (18,1)	10.874,4 (14,9)	97,98 (94,90; 101,16)	1.948,8 (32,9)	1.969,0 (32,8)	99,29 (91,02; 108,32)
AUC_{in} (ng·t/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} (t)	180,6 (45,3)	182,5 (38,3)		14,5 (53,8)	14,6 (47,8)		18,9 (20,8)	17,8 (22,6)	

Test: Enkelt fastdosis-kombinationstablet taget under faste.

Reference: Enkeldosis 600 mg efavirenztablet, 200 mg emtricitabinkapsel og 300 mg tenofoviridisoproxiltablet taget under faste.

Værdierne for Test og Reference er gennemsnitlige (% variationskoefficient)

GMR: Ratio af middelværdi fundet ved Geometriske mindste kvadraters metode, CI=konfidensinterval

Absorption

De højeste efavirenz-plasmakoncentrationer hos hiv-inficerede patienter blev opnået efter 5 timer og *steady-state*-koncentrationerne blev nået på 6-7 dage. Hos 35 patienter, der fik 600 mg efavirenz en gang dagligt, var den højeste *steady-state*-koncentration (C_{max}) 12,9 ± 3,7 µM (29%) [middel ± standarddeviation (S.D.) (variationskoefficient (%CV))], *steady-state* C_{min} var 5,6 ± 3,2 µM (57%) og AUC var 184 ± 73 µM·t (40%).

Emtricitabin absorberes hurtigt, og de højeste plasmakoncentrationer forekom 1-2 timer efter dosering. Efter oral administration af multiple emtricitabindoser til 20 hiv-inficerede patienter var *steady-state* C_{max} 1,8 ± 0,7 µg/ml (middel ± S.D.) (39%CV), *steady-state* C_{min} var 0,09 ± 0,07 µg/ml (80%) og AUC var 10,0 ± 3,1 µg·t/ml (31%) i løbet af et 24-timers doseringsinterval.

Efter oral administration af en enkelt dosis tenofoviridisoproxil 300 mg til hiv-1-inficerede patienter i faste opnåedes maksimal tenofovirkoncentration inden for en time og C_{\max} og AUC (middel \pm S.D.) (%CV) værdierne var henholdsvis 296 ± 90 ng/ml (30%) og 2.287 ± 685 ng·t/ml (30%). Tenofovirs orale biotilgængelighed fra tenofoviridisoproxil hos patienter i faste var ca. 25%.

Virkning af mad

Atripla er ikke blevet vurderet sammen med mad.

Administration af efavirenzkapsler sammen med et måltid med stort fedtindhold forhøjede gennemsnitligt AUC og C_{\max} af efavirenz med henholdsvis 28% og 79% sammenlignet med administration under faste. Sammenlignet med administration under faste blev tenofovirs gennemsnitlige AUC forhøjet med henholdsvis 43,6% og 40,5% og C_{\max} med 16% og 13,5% ved dosering af tenofoviridisoproxil og emtricitabin i kombination med enten et fedtrigt eller et let måltid uden at påvirke emtricitabin-eksponeringen.

Atripla anbefales til administration på tom mave, da mad kan øge efavirenz-eksponeringen og kan føre til en øget frekvens af bivirkninger (se pkt. 4.4 og 4.8). Det forventes, at tenofovir-eksponeringen (AUC) vil være ca. 30% lavere efter administration af Atripla på tom mave sammenlignet med tenofoviridisoproxil, når denne tages som individuel komponent sammen med mad (se pkt. 5.1).

Fordeling

Efavirenz har en høj bindingsgrad (> 99%) til humane plasmaproteiner, fortrinsvis albumin.

In vitro-binding af emtricitabin til humane plasmaproteiner er < 4% og uafhængig af koncentrationer i området 0,02 til 200 μ g/ml. Efter intravenøs administration var emtricitabins fordelingsvolumen ca. 1,4 l/kg. Efter oral administration fordeles emtricitabin bredt i hele kroppen. Den gennemsnitlige plasma/blod koncentrationsratio var ca. 1,0 og den gennemsnitlige sæd/plasma koncentrationsratio var ca. 4,0.

In vitro-binding af tenofovir til humane plasma- eller serumproteiner ligger henholdsvis < 0,7% og 7,2% over tenofovirs koncentrationsområde på 0,01 til 25 μ g/ml. Efter intravenøs administration var tenofovirs fordelingsvolumen ca. 800 ml/kg. Efter oral administration fordeles tenofovir bredt i hele kroppen.

Biotransformation

Humane studier og *in vitro*-studier med anvendelse af humane levermikrosomer har vist, at efavirenz hovedsageligt metaboliseres til hydroxylerede metabolitter af CYP-systemet med efterfølgende glukuronidering af disse hydroxylerede metabolitter. Disse metabolitter er stort set inaktive over for hiv-1. *In vitro*-studierne tyder på, at CYP3A4 og CYP2B6 er de isozymer, der hovedsageligt er ansvarlige for efavirenz-metaboliseringen, og at det hæmmer CYP-isozymerne 2C9, 2C19 og 3A4. I *in vitro*-studierne hæmmede efavirenz ikke CYP2E1 og hæmmede kun CYP2D6 og CYP1A2 ved koncentrationer, der lå langt over de klinisk opnåede.

Efavirenz plasmaeksponering kan øges hos patienter med homozygot-G516T, der er en genetisk variant af CYP2B6-isozymerne. De kliniske implikationer af en sådan forbindelse er ukendte; muligheden for øget hyppighed af efavirenzassocierede bivirkninger kan dog ikke udelukkes, ligesom sværhedsgraden af disse ikke er kendt.

Det er påvist, at efavirenz inducerer CYP3A4 og CYP2B6, hvilket medfører induktion af dets egen metabolisme og kan være klinisk relevant hos nogle patienter. Hos ikke-inficerede frivillige resulterede multiple doser på 200-400 mg per dag i 10 dage i en lavere grad af akkumulation (22-42% lavere) end forudset samt kortere terminal halveringstid på 40-55 timer (halveringstid for enkeltdosis 52-76 timer). Det er også påvist, at efavirenz inducerer UGT1A1. Eksponeringen for raltegravir (et substrat for UGT1A1) er reduceret ved tilstedeværelse af efavirenz (se pkt. 4.5, tabel 1). Selvom

in vitro-data tyder på, at efavirenz hæmmer CYP2C9 og CYP2C19, har der været modsigende rapporter om både forhøjede og reducerede eksponeringer for substrater for disse enzymer *in vivo*, når de administreres samtidigt med efavirenz. Nettovirkningen ved samtidig administration er ikke klar.

Emtricitabins metabolisme er begrænset. Biotransformation af emtricitabin omfatter oxidering af thiolgruppen til dannelse af 3'-sulfoxid diastereomer (ca. 9% af dosis) samt konjugation med glukuronsyre til dannelse af 2'-O-glukuronid (ca. 4% af dosis). *In vitro*-studier har afgjort, at hverken tenofovirdisoproxil eller tenofovir er substrater for CYP-enzymene. Hverken emtricitabin eller tenofovir hæmmede lægemiddelmetabolismen *in vitro* ved hjælp af nogle af de større humane CYP-isoformer, der er involveret i lægemiddelbiotransformationen. Heller ikke emtricitabin hæmmede uridin 5'-diphosfoglukuryltransferase, det enzym der er ansvarligt for glukuronidering.

Elimination

Efavirenz har en forholdsvis lang terminal halveringstid på mindst 52 timer efter enkelt-doser (se også data fra bioekvivalensstudiet beskrevet ovenfor) og 40-55 timer efter multiple doser. Ca. 14-34% af en isotopmærket efavirenz-dosis blev genfundet i urinen, og mindre end 1% af dosis blev udskilt i urinen som uomdannet efavirenz.

Efter oral administration er emtricitabins eliminationshalveringstid ca. 10 timer. Emtricitabin udskilles primært gennem nyrerne med komplet genfindning af dosis opnået i urinen (ca. 86%) og fæces (ca. 14%). 13% af emtricitabindosen blev genfundet i urinen som tre metabolitter. Emtricitabins systemiske clearance var i gennemsnit 307 ml/min.

Efter oral administration var tenofovirs eliminationshalveringstid ca. 12-18 timer. Tenofovir udskilles primært af nyrerne både ved filtration og et aktivt tubulært transportsystem, hvor ca. 70-80% af dosen udskilles uomdannet i urinen efter intravenøs administration. Tenofovirs tilsyneladende clearance var i gennemsnit ca. 307 ml/min. Renal clearance er beregnet til at være ca. 210 ml/min, hvilket er over den glomerulære filtrations-hastighed. Dette angiver, at aktiv tubulær sekretion udgør en vigtig del af tenofovirs elimination.

Farmakokinetik i særlige populationer

Alder

Der er ikke udført farmakokinetiske studier med efavirenz, emtricitabin eller tenofovir hos ældre patienter (over 65 år).

Køn

Emtricitabins og tenofovirs farmakokinetik er ens hos mænd og kvinder. Begrænsede data tyder på, at graden af påvirkning af efavirenz er højere for kvinder, men deres tolerabilitet af efavirenz synes ikke at være mindre.

Etnisk oprindelse

Begrænsede data tyder på, at patienter fra Asien og Stillehavsøerne har højere grad af påvirkning af efavirenz, men deres tolerabilitet af efavirenz synes ikke at være mindre.

Pædiatrisk population

Der er ikke udført farmakokinetiske studier med Atripla hos spædbørn og børn under 18 år (se pkt. 4.2).

Nedsat nyrefunktion

Farmakokinetikken af efavirenz, emtricitabin og tenofovirdisoproxil efter samtidig administration af de enkelte lægemiddelformer eller som Atripla er ikke blevet undersøgt hos hiv-inficerede patienter med nedsat nyrefunktion.

De farmakokinetiske parametre blev fastslået efter administration af enkelt-doser af de individuelle lægemidler emtricitabin 200 mg eller tenofovirdisoproxil 245 mg til ikke-hiv-inficerede patienter med varierende grader af nedsat nyrefunktion. Graden af nedsat nyrefunktion blev defineret i henhold til

baseline kreatininclearance (normal nyrefunktion ved kreatininclearance > 80 ml/min; let nedsat funktion ved kreatininclearance = 50-79 ml/min; moderat nedsat funktion ved kreatininclearance = 30-49 ml/min og svær nedsat funktion ved kreatininclearance = 10-29 ml/min).

Gennemsnitlig (%CV) emtricitabin-eksponering øgedes fra 12 µg·t/ml (25%) hos patienter med normal nyrefunktion til henholdsvis 20 µg·t/ml (6%), 25 µg·t/ml (23%) og 34 µg·t/ml (6%) hos patienter med let, moderat og svær nedsat nyrefunktion.

Gennemsnitlig (%CV) tenofovir-eksponering øgedes fra 2.185 ng·t/ml (12%) hos patienter med normal nyrefunktion til henholdsvis 3.064 ng·t/ml (30%), 6.009 ng·t/ml (42%) og 15.985 ng·t/ml (45%) hos patienter med let, moderat og svær nedsat nyrefunktion.

Hos patienter med nyresygdom i slutstadiet (ESRD), hvor hæmodialyse var påkrævet, øgedes emtricitabin-eksponeringen mellem dialysebehandlingerne væsentligt i løbet af 72 timer til 53 µg·t/ml (19%), og tenofovir-eksponeringen øgedes i løbet af 48 timer til 42.857 ng·t/ml (29%).

Efavirenz' farmakokinetik er ikke undersøgt hos patienter med nedsat nyrefunktion. Dog udskilles mindre end 1% af en efavirenzosis uændret i urinen, så indvirkningen af nedsat funktion på efavirenz-eksponeringen er sandsynligvis minimal.

Atripla frarådes til patienter med moderat eller svær nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 50 ml/min). Hos patienter med moderat eller svær nedsat nyrefunktion er det nødvendigt at justere doseringsintervallet for emtricitabin og tenofovirdisoproxil, som ikke kan opnås med kombinationstabletten (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsat leverfunktion

Atriplas farmakokinetik er ikke undersøgt hos hiv-inficerede patienter med nedsat leverfunktion. Atripla bør administreres med forsigtighed til patienter med let nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3 og 4.4).

Atripla må ikke gives til patienter med svær nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3) og bør ikke anvendes til patienter med moderat nedsat leverfunktion. I et enkeltdosisstudie fordobledes efavirenz' halveringstid hos den eneste patient med svær nedsat leverfunktion (Child-Pugh-Turcotte klasse C), hvilket tyder på potentiale for en meget højere grad af akkumulering. Et studie af efavirenz med multiple doser viste ingen signifikant påvirkning af efavirenz' farmakokinetik hos patienter med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh-Turcotte klasse A) sammenlignet med kontrolgruppen. Der var utilstrækkelige data til at bestemme, om moderat eller svær nedsat leverfunktion (Child-Pugh-Turcotte klasse B eller C) påvirker farmakokinetikken af efavirenz.

Emtricitabins farmakokinetik er ikke undersøgt hos ikke-HBV-inficerede patienter med varierende grader af leverinsufficiens. Generelt var emtricitabins farmakokinetik hos HBV-inficerede patienter den samme som hos raske forsøgspersoner og hos hiv-inficerede patienter.

En enkelt dosis på 245 mg tenofovirdisoproxil blev administreret til ikke-hiv-inficerede patienter med varierende grader af nedsat leverfunktion, som var defineret i henhold til CPT-klassifikationen. Tenofovirs farmakokinetik ændredes ikke væsentligt hos forsøgspersoner med nedsat leverfunktion, hvilket tyder på, at justering af tenofovirdisopoxildosis ikke var nødvendig hos disse forsøgspersoner.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Efavirenz: Prækliniske studier af sikkerhedsfarmakologi for efavirenz viser ingen speciel risiko for mennesker. I toksicitetsstudier efter gentagne doser blev der set biliær hyperplasi i cynomolgusaber, der fik efavirenz i ≥ 1 år i doser, som gav middel AUC-værdier ca. 2 gange højere end hos mennesker, der fik den anbefalede dosis. Den biliære hyperplasi svandt ved seponering. Der er set biliær fibrose hos rotter. Der er set ikke-vedvarende krampeanfald hos nogle aber, der fik efavirenz i ≥ 1 år ved doser, der gav plasma AUC-værdier 4-13 gange højere end hos mennesker, der fik den anbefalede dosis.

Efavirenz var hverken mutagent eller klastogent i konventionelle genotoksicitetsanalyser. Karcinogenicitetsstudier viste en øget forekomst af hepatiske og pulmonære tumorer hos hunmus, men ikke hos hanmus. Tumordannelsesmekanismen og dens potentielle relevans for mennesker er ikke kendt. Karcinogenicitetsstudier i hanmus samt han- og hunrotter var negative.

Studier af reproduktionstoksicitet viste øget føtal resorption hos rotter. Der sås ingen misdannelser hos fostre fra efavirenzbehandlede rotter og kaniner. Der er imidlertid set misdannelser hos 3 ud af 20 fostre/nyfødte fra efavirenzbehandlede cynomolgusaber, der fik indgivet en dosis, der resulterede i efavirenzkoncentrationer i plasma lig dem, der er set hos mennesker. Anencefali og unilateral anophthalmia med sekundær forstørrelse af tungen sås hos ét foster, microphthalmia hos et andet foster og ganespalte hos et tredje foster.

Emtricitabin: Prækliniske data for emtricitabin viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogenicitet samt reproduktions- og udviklingstoksicitet.

Tenofovirdisoproxil: Prækliniske studier af sikkerhedsfarmakologi for tenofovirdisoproxil viser ingen speciel risiko for mennesker. Resultater fra toksicitetsstudier efter gentagne doser hos rotter, hunde og aber ved eksponeringsniveauer højere end eller lig med kliniske eksponeringsniveauer og med mulig relevans for klinisk anvendelse omfatter nyre- og knogletoksicitet og et fald i serum-phosphatkoncentrationen. Knogletoksicitet blev diagnosticeret som osteomalaci (aber) og nedsat knoglemineraltæthed (BMD) (rotter og hunde). Knogletoksicitet hos unge voksne rotter og hunde forekom ved eksponeringer ≥ 5 gange eksponeringen hos pædiatriske eller voksne patienter; knogletoksicitet forekom hos unge inficerede aber ved meget høje eksponeringer efter subkutan dosering (≥ 40 gange eksponeringen hos patienter). Fund ved studier med rotter og aber viste, at der var en stofrelateret reduktion i den intestinale absorption af fosfat med potentiel, sekundær reduktion af BMD.

Genotoksicitetsstudier viste positive resultater i *in vitro*-muselymfomanalysen, uklare resultater for en af de stammer, der blev anvendt i Ames-testen, og svagt positive resultater i UDS-testen i primære rottehepatocytter. Resultaterne var imidlertid negative i en *in vivo*-mikronukleusanalyse med museknoglemarv.

Orale karcinogenicitetsstudier hos rotter og mus viste kun en lav forekomst af duodenaltumorer ved en ekstremt høj dosis givet til mus. Disse tumorer har sandsynligvis ingen relevans for mennesker.

Studier af reproduktionstoksicitet udført hos rotter og kaniner viste ingen virkninger hverken på parrings-, fertilitets-, graviditets- eller fosterparametre. Tenofovirdisoproxil reducerede imidlertid afkommets levedygtighed og vægt i peri-postnatale toksicitetsstudier ved doser, der var toksiske for moderen.

Kombination af emtricitabin og tenofovirdisoproxil: I studier af en måneds varighed eller derunder af genotoksicitet og af toksicitet efter gentagne doser med en kombination af disse to indholdsstoffer blev der ikke fundet nogen forværring af toksikologiske virkninger, sammenlignet med studier med de separate indholdsstoffer.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletter

Croscarmellosenatrium

Hydroxypropylcellulose

Magnesiumstearat (E572)

Mikrokrystallinsk cellulose (E460)

Natriumlaurilsulfat

Overtræk

Sort jernoxid

Rød jernoxid

Macrogol 3350

Poly(vinylalkohol)

Talcum

Titandioxid (E171)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

4 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt. Hold beholderen tæt tillukket.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Beholder af højdensitetspolyethylen (HDPE) med børnesikret lukke af polypropylen indeholdende 30 filmovertrukne tabletter sammen med silicagel-tørremiddel.

Fås i pakninger, der indeholder 1 beholder med 30 filmovertrukne tabletter og 90 (3 beholdere med 30) filmovertrukne tabletter.

Begge pakningsstørrelser er ikke nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bristol-Myers Squibb and Gilead Sciences Limited

IDA Business & Technology Park

Carrigtohill

County Cork

Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/07/430/001

EU/1/07/430/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 13. december 2007

Dato for seneste fornyelse: 17. september 2012

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om Atrippla findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

MÆRKNING PÅ BEHOLDER OG KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Atripla 600 mg/200 mg/245 mg filmovertrukne tabletter
Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 600 mg efavirenz, 200 mg emtricitabin og 245 mg tenofoviridisoproxil (som fumarat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder natrium, se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmovertrukne tabletter
90 (3 beholdere med 30) filmovertrukne tabletter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt. Hold beholderen tæt tillukket.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/07/430/001 30 filmovertrukne tabletter
EU/1/07/430/002 90 (3 beholdere med 30) filmovertrukne tabletter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Atripla [kun på ydre pakning]

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator. [kun på ydre pakning]

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

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

[kun på ydre pakning]

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Atripla 600 mg/200 mg/245 mg filmovertrukne tabletter

Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret Atripla til Dem personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis De får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at tage Atripla
3. Sådan skal De tage Atripla
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Atripla indeholder tre aktive stoffer, som anvendes til at behandle human immundefekt virus (hiv)-infektion:

- Efavirenz er en ikke-nukleosid-revers transkriptase-hæmmer (NNRTI).
- Emtricitabin er en nukleosid-revers transkriptase-hæmmer (NRTI).
- Tenofovir er en nukleotid-revers transkriptase-hæmmer (NtRTI).

Hvert af disse stoffer, også kendt som antiretroviral medicin, virker ved at hæmme et enzym (revers transkriptase), som er nødvendigt for at virus kan formere sig.

Atripla er til behandling af Human Immundefekt Virus (hiv)-infektion hos voksne i alderen 18 år og derover, som tidligere er blevet behandlet med anden antiretroviral medicin, og hvis hiv-1-infektion har været under kontrol i mindst tre måneder. Patienterne oplevet behøver ikke at have været udsat for, at en tidligere hiv-behandling ikke har virket.

2. Det skal De vide, før De begynder at tage Atripla

Tag ikke Atripla

- **hvis De er allergisk** over for efavirenz, emtricitabin, tenofovir, tenofoviridisoproxil eller et af de øvrige indholdsstoffer i Atripla (angivet i punkt 6).
- **hvis De har alvorlig leversygdom.**
- **hvis De har en hjertelidelse, såsom et unormalt elektrisk signal kaldet forlænget QT-interval, som giver høj risiko for alvorlige problemer med hjerterytmen (Torsade de Pointes).**
- hvis et familiemedlem (forældre, bedsteforældre, brødre eller søstre) pludseligt er afdøet ved døden på grund af et hjerteproblem eller blev født med hjerteproblemer.

- hvis Deres læge har fortalt Dem, at de har et højt eller lavt indhold af elektrolytter, såsom kalium eller magnesium, i blodet.
- **hvis De i øjeblikket tager** et eller flere af følgende lægemidler (se også “Brug af anden medicin sammen med Atripla”):
 - **Astemizol eller terfenadin** (mod høfeber eller andre allergier)
 - **Bepridil** (mod hjertesygdom)
 - **Cisaprid** (mod halsbrand)
 - **Elbasvir/grazoprevir** (medicin til behandling af hepatitis C)
 - **Ergotalkaloider** (f.eks. ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin og methylergonovin) (mod migræne og klyngehovedpine)
 - **Midazolam eller triazolam** (sovemedicin)
 - **Pimozid, imipramin, amitriptylin eller clomipramin** (mod visse sindstilstande)
 - **Perikon** (*Hypericum perforatum*) (naturlægemiddel mod depression og angst)
 - **Voriconazol** (mod svampeinfektioner)
 - **Flecainid, metoprolol** (mod uregelmæssigt hjerteslag)
 - **Visse antibiotika** (makrolider, fluorokinoloner, imidazol)
 - **Triazol-svampemidler**
 - **Visse midler mod malaria**
 - **Methadon** (medicin til behandling af stofmisbrug)

→Hvis De tager et eller flere af disse lægemidler, skal De straks fortælle det til Deres læge. At tage disse lægemidler sammen med Atripla kan give alvorlige eller livstruende bivirkninger eller stoppe den hensigtsmæssige virkning af disse lægemidler.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før De tager Atripla.

- **Du kan stadig smitte andre med hiv**, selvom du tager dette lægemiddel, selvom risikoen er nedsat ved effektiv antiretroviral terapi. Tal med lægen om, hvilke forholdsregler der er nødvendige for at undgå at smitte andre personer. Denne medicin helbreder ikke hiv-infektion. De kan stadig få infektioner eller andre sygdomme, der er forbundet med hiv-infektion, selvom De tager Atripla.
- De skal fortsat være i behandling hos Deres læge, mens De tager Atripla.
- **Fortæl det til Deres læge:**
 - **Hvis De tager anden medicin**, som indeholder efavirenz, emtricitabin, tenofoviridisoproxil, tenofoviralfenamid, lamivudin eller adefovirdipivoxil. De bør ikke tage Atripla sammen med nogle af disse lægemidler.
 - **Hvis De har eller har haft en nyresygdom**, eller hvis prøver har vist, at der er problemer med Deres nyrer. Atripla bør ikke anvendes, hvis De har moderat til alvorlig nyresygdom.

Atripla kan påvirke Deres nyrer. Før De starter på behandlingen, kan Deres læge bede om blodprøver til at vurdere Deres nyrefunktion. Lægen kan også bede om blodprøver under behandlingen for at kontrollere Deres nyrer.

Atripla tages normalt ikke sammen med anden medicin, som kan skade Deres nyrer (se *Brug af anden medicin sammen med Atripla*). Hvis dette er uundgåeligt, vil Deres læge kontrollere Deres nyrefunktion en gang om ugen.
- **Hvis De har en hjertelidelse, såsom et unormalt elektrisk signal kaldet forlænget QT-interval.**

- **Hvis De tidligere har haft en psykisk sygdom**, herunder depression, eller stof- eller alkoholmisbrug. Fortæl det straks til Deres læge, hvis De føler Dem deprimeret, har selvmordstanker eller mærkelige tanker (se punkt 4, *Bivirkninger*).
- **Hvis De tidligere har haft kramper (krampeanfald)**, eller hvis De får krampestillende behandling med f.eks. carbamazepin, phenobarbital og phenytoin. Hvis De tager et eller flere af disse lægemidler, kan det være nødvendigt for lægen at kontrollere indholdet af krampestillende medicin i blodet for at sikre, at det ikke bliver påvirket, når De tager Atripla. Lægen kan give Dem et andet krampestillende lægemiddel.
- **Hvis De tidligere har haft en leversygdom, herunder kronisk aktiv hepatitis.** Patienter med leversygdom, herunder kronisk hepatitis B eller C, som er i behandling med antiretroviral kombinationsmedicin, har større risiko for alvorlige eller måske livstruende leverproblemer. Deres læge vil måske tage blodprøver for at kontrollere, hvordan Deres lever fungerer, eller kan skifte Dem til anden medicin. **Hvis De har en alvorlig leversygdom, må De ikke tage Atripla** (se ovenfor punkt 2, *Tag ikke Atripla*).

Hvis De har en hepatitis B-infektion, vil Deres læge nøje overveje, hvilken behandling, der er den bedste for Dem. Tenofovirdisoproxil og emtricitabin, to af de aktive stoffer i Atripla, har en vis virkning mod hepatitis B-virus, selvom emtricitabin ikke er godkendt til behandling af hepatitis B-infektion. Symptomerne på Deres hepatitis kan blive værre, efter De er holdt med at tage Atripla. Deres læge kan så tage blodprøver med regelmæssige mellemrum for at kontrollere, hvordan Deres lever fungerer (se punkt 3, *Hvis De holder op med at tage Atripla*).

- Uanset om De tidligere har haft en leversygdom, vil Deres læge overveje at tage regelmæssige blodprøver for at kontrollere, hvordan Deres lever fungerer.
- **Hvis De er over 65 år.** Kun et utilstrækkeligt antal patienter over 65 år er blevet undersøgt. Hvis De er over 65 år og har fået ordineret Atripla, vil Deres læge overvåge Dem nøje.
- **Når De begynder at tage Atripla, skal De holde øje med:**
 - **Tegn på svimmelhed, søvnbesvær, døsighed, koncentrationsbesvær eller unormale drømme.** Disse bivirkninger kan starte i løbet af de første 1-2 dage af behandlingen og forsvinder som regel efter de første 2-4 uger.
 - **Tegn på hududslæt.** Atripla kan give hududslæt. Hvis De ser tegn på alvorligt udslæt med blærer eller feber, skal De stoppe med at tage Atripla og straks fortælle det til lægen. Hvis De har haft udslæt, mens De tog en anden NNRTI, kan der være større risiko for, at De får udslæt med Atripla.
 - **Tegn på betændelse eller infektion.** Hos nogle patienter med fremskreden hiv-infektion (aids), som tidligere har haft følgesygdomme, kan tegn og symptomer på betændelse fra de tidligere infektioner forekomme kort efter, at anti-hiv-behandlingen er startet. Det antages, at disse symptomer skyldes en forbedring i kroppens immunforsvar, som gør kroppen i stand til at bekæmpe infektioner, der kan have været til stede uden tydelige symptomer. Hvis De bemærker symptomer på infektion, skal De omgående fortælle Deres læge det.

Ud over de opportunistiske infektioner kan autoimmune lidelser (skyldes, at immunsystemet angriber sundt kropsvæv) også opstå, efter du er begyndt at tage medicin til behandling af din hiv-infektion. Autoimmune lidelser kan opstå mange måneder efter, du er påbegyndt behandling. Du skal straks informere din læge for at få den nødvendige behandling, hvis du bemærker symptomer på infektion eller andre symptomer, såsom

muskelsvaghed, svaghed begyndende i hænder og fødder, og som bevæger sig op igennem kroppen, hjertebanken, rysten eller hyperaktivitet.

- **Knogleproblemer.** Nogle patienter, der får antiretroviral kombinationsbehandling, kan udvikle en knoglesygdom, der kaldes knoglenekrose (hvor knoglevævet dør på grund af nedsat blodtilførsel til knoglen). Til de mange risikofaktorer for udvikling af denne sygdom hører blandt andre: Hvor længe den antiretrovirale kombinationsbehandling varer, anvendelse af kortikosteroider, alkoholforbrug, alvorligt nedsat immunforsvar, samt højere Body Mass Index (BMI). Stivhed, ømhed og smerter i ledene (især i hofte, knæ og skulder) samt bevægelsesbesvær er tegn på knoglenekrose. Hvis De bemærker et eller flere af disse symptomer, skal De informere Deres læge.

Knogleproblemer (som nogle gange resulterer i knoglebrud) kan også forekomme på grund af skader på celler i nyrerne (tubulære celler) (se punkt 4, *Bivirkninger*).

Børn og unge

- **Giv ikke Atripla til børn og unge under 18 år.** Brug af Atripla til børn og unge er ikke blevet undersøgt.

Brug af anden medicin sammen med Atripla

De må ikke tage Atripla sammen med visse andre lægemidler. Disse lægemidler er nævnt under *Tag ikke Atripla* i begyndelsen af punkt 2. Det omfatter nogle almindelige lægemidler og nogle naturlægemidler (inklusive perikon), som kan forårsage alvorlige bivirkninger.

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis De tager anden medicin eller har gjort det for nylig.

De bør heller ikke tage Atripla sammen med anden medicin, der indeholder efavirenz (medmindre Deres læge anbefaler det), emtricitabin, tenofoviridisoproxil, tenofovirafenamid, lamivudin eller adefovirdipivoxil.

Fortæl det til lægen hvis De tager anden medicin, som kan skade Deres nyrer, f.eks.:

- Aminoglykosider, vancomycin (mod bakterieinfektioner)
- Fosarnet, ganciclovir, cidofovir (mod virusinfektioner)
- Amphotericin B, pentamidin (mod svampeinfektioner)
- Interleukin-2 (til behandling af kræft)
- Non-steroide antiinflammatoriske midler (NSAID'er, til at lindre knogle- eller muskelsmerter)

Atripla kan påvirke virkningen af anden medicin, herunder naturlægemidler med Ginkgo biloba-ekstrakt (tempeltræ-ekstrakt). Dette kan betyde, at mængden af Atripla eller anden medicin i blodet kan blive påvirket, og det kan stoppe den hensigtsmæssige virkning af Deres medicin eller forværre evt. bivirkninger. I nogle tilfælde kan det være nødvendigt for lægen at justere Deres dosis eller kontrollere indholdet i blodet. **Det er vigtigt, at De fortæller det til Deres læge eller apotekspersonalet, hvis De tager et eller flere af følgende:**

- **Medicin der indeholder didanosin (mod hiv-infektion):** Hvis De tager Atripla sammen med andre antivirale lægemidler, som indeholder didanosin, kan det øge indholdet af didanosin i blodet og nedsætte CD4-celletallet. Der er set sjældne tilfælde af betændelse i bugspytkirtlen og laktacidose (overskud af mælkesyre i blodet), der nogle gange har medført dødsfald, når medicin, der indeholder tenofoviridisoproxil blev indtaget samtidigt med didanosin. Deres læge vil nøje overveje, om det er nødvendigt at behandle Dem med medicin, der indeholder tenofovir og didanosin.
- **Anden medicin der bruges mod hiv-infektion:** Følgende proteasehæmmere: Darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir eller atazanavir eller saquinavir, der er forstærket med ritonavir. Deres læge kan overveje at give Dem anden medicin eller ændre dosis af proteasehæmmerne. Fortæl det også til Deres læge, hvis De tager maraviroc.

- **Medicin til behandling af hepatitis C-virusinfektion:** Boceprevir, elbasvir/grazoprevir, simeprevir, sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir.
- **Medicin til nedsættelse af fedtindholdet i blodet (kaldet statiner):** Atorvastatin, pravastatin, simvastatin. Atripla kan nedsætte mængden af statiner i blodet. Deres læge vil kontrollere kolesterolindholdet og overveje at ændre Deres statindosis, hvis det er nødvendigt.
- **Medicin til behandling af kramper/krampeanfald (krampestillende medicin):** Carbamazepin, phenytoin, phenobarbital. Atripla kan nedsætte mængden af den krampestillende medicin i blodet. Carbamazepin kan nedsætte mængden af efavirenz, der er et af de aktive stoffer i Atripla, i blodet. Deres læge kan måske finde det nødvendigt at overveje at give Dem et andet krampestillende lægemiddel.
- **Medicin til behandling af bakterieinfektioner,** herunder tuberkulose og AIDS-relaterede mykobakterier: Clarithromycin, rifabutin, rifampicin. Deres læge kan finde det nødvendigt at ændre Deres dosis eller give Dem et andet antibiotikum. Desuden kan lægen overveje at give Dem en højere dosis efavirenz til behandling af Deres hiv-infektion.
- **Medicin til behandling af svampeinfektioner (svampemiddel):** Itraconazol eller posaconazol. Atripla kan nedsætte mængden af itraconazol eller af posaconazol i blodet. Deres læge kan finde det nødvendigt at overveje at give Dem et andet svampemiddel.
- **Medicin til behandling af malaria:** Atovaquon/proguanil eller artemether/lumefantrin. Atripla kan nedsætte mængden af atovaquon/proguanil eller artemether/lumefantrin i blodet.
- **Hormonal prævention, såsom p-piller, injiceret prævention (for eksempel Depo-Provera) eller præventivt implantat (for eksempel Implanon):** De skal også anvende pålidelig barriereprævention (se *Graviditet og amning*). Atripla kan forårsage, at hormonale præventionsmidler ikke virker så godt. Der er forekommet graviditeter hos kvinder, der tog efavirenz, en Atripla-komponent, mens de anvendte et præventivt implantat, selvom det ikke er blevet fastslået, at behandlingen med efavirenz forårsagede, at præventionen svigtede.
- **Sertralin,** medicin til behandling af depression, fordi Deres læge kan finde det nødvendigt at ændre Deres sertralindosis.
- **Bupropion,** medicin til behandling af depression eller til at hjælpe Dem med at holde op med at ryge, fordi Deres læge kan finde det nødvendigt at ændre Deres bupropiondosis.
- **Diltiazem eller lignende medicin (kaldet calciumblokkere):** Når De begynder at tage Atripla, kan Deres læge finde det nødvendigt at ændre Deres dosis af calciumblokkeren.
- **Medicin, der anvendes til at forhindre afstødning af transplanterede organer (også kaldet immunsuppressiva),** såsom ciclosporin, sirolimus eller tacrolimus. Når De begynder eller ophører med at tage Atripla, vil Deres læge nøje kontrollere niveauet af det immunsupprimerende lægemiddel i Deres blod og vil måske justere dosis.
- **Warfarin eller acenocoumarol** (medicin, der anvendes til at hindre dannelse af blodpropper): Deres læge kan finde det nødvendigt at ændre Deres dosis af warfarin eller acenocoumarol.
- **Ginkgo biloba-ekstrakt** (tempeltræ-ekstrakt, et naturlægemiddel).

Graviditet og amning

Hvis De er gravid eller ammer, har mistanke om, at De er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal De spørge Deres læge eller apotekspersonalet til råds, før De tager dette lægemiddel.

Kvinder bør ikke blive gravide under behandling med Atripla og i 12 uger derefter. Deres læge kan bede Dem om at tage en graviditetstest for at sikre, at De ikke er gravid, før De starter behandling med Atripla.

Hvis De kan blive gravid, er det nødvendigt, at De bruger en pålidelig form for barriereprævention (f.eks. kondom) sammen med andre former for prævention, herunder P-piller eller andre hormonale præventionsmidler (f.eks. implantat, injektion), **mens De tager Atripla.** Efavirenz, som er et af de aktive stoffer i Atripla, kan blive i blodet i et stykke tid efter, at behandlingen er stoppet. Derfor bør De fortsætte med at tage præventive forholdsregler, som nævnt ovenfor, i 12 uger efter De er holdt op med at tage Atripla.

Kontakt straks Deres læge, hvis De er gravid eller planlægger at blive gravid. Hvis De er gravid, må De kun tage Atripla, hvis De og Deres læge beslutter, at det er klart nødvendigt.

Der er set alvorlige misdannelser hos fostre fra dyr og hos nyfødte børn, hvis mødre blev behandlet med efavirenz under graviditeten.

Spørg Deres læge eller apoteket til råds, før De tager nogen form for medicin.

Hvis De har taget Atripla under Deres graviditet, kan lægen anmode om regelmæssige blodprøver og andre diagnostiske undersøgelser for at overvåge barnets udvikling. For de børn, hvis mødre har taget NRTI'er i løbet af graviditeten, opvejede fordelene ved beskyttelse mod hiv risikoen ved bivirkningerne.

De må ikke amme under behandling med Atripla. Både hiv og indholdsstofferne i Atripla kan gå over i mælken og forårsage alvorlig skade på Deres barn.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Atripla kan give svimmelhed, nedsat koncentrationsevne og døsigthed. Kør ikke bil eller motorcykel og lad være med at cykle og lad være med at arbejde med værktøj eller maskiner, hvis De føler Dem påvirket.

Atripla indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder 23,6 mg natrium (hovedkomponent af madlavnings-/bordsalt) pr. tablet. Dette svarer til 1,2 % af den anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium for en voksen.

3. Sådan skal De tage Atripla

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er De i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den anbefalede dosis er:

1 tablet om dagen taget gennem munden. Atripla bør tages på tom mave (sædvanligvis defineret som 1 time før eller 2 timer efter et måltid), helst ved sengetid. Dette kan gøre nogle bivirkninger (f.eks. svimmelhed, døsigthed) mindre generende. Atripla skal sluges hel sammen med vand.

Atripla skal tages hver dag.

Hvis Deres læge beslutter at stoppe behandlingen med et af de aktive stoffer i Atripla, kan De få efavirenz, emtricitabin og/eller tenofoviridisoproxil hver for sig eller sammen med anden medicin til behandling af Deres hiv-infektion.

Hvis De har taget for meget Atripla

Hvis De ved et uheld har taget for mange Atripla-tabletter, kan De have en forhøjet risiko for at opleve mulige bivirkninger med denne medicin (se punkt 4, *Bivirkninger*). Kontakt lægen eller den nærmeste skadestue for at få råd. Tag tabletbeholderen med, så De let kan vise, hvad De har taget.

Hvis De har glemt at tage Atripla

Det er vigtigt, at De ikke springer en dosis Atripla over.

Hvis De – inden for 12 timer efter, dosis normalt tages – kommer i tanker om, at De har glemt at tage en dosis, skal De tage den så hurtigt som muligt og derefter tage den næste dosis på det normale tidspunkt.

Hvis det næsten allerede er tidspunktet (mindre end 12 timer før) Deres næste dosis, skal De ikke tage den glemte dosis. Vent og tag den næste dosis på det normale tidspunkt. De må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte tablet.

Hvis De kaster op (inden for en time efter De har taget Atripla), bør De tage en ny tablet. Vent ikke til tidspunktet for Deres næste dosis. De behøver ikke tage en ny tablet, hvis De kastede op mere end en time efter, De tog Atripla.

Hvis De holder op med at tage Atripla

Hold ikke op med at tage Atripla uden at tale med Deres læge. Hvis De holder op med at tage Atripla, kan det have alvorlig indvirkning på, hvordan De reagerer på fremtidig behandling. Hvis De holder op med at tage Atripla, skal De kontakte Deres læge, før De begynder at tage Atripla-tabletter igen. Lægen kan overveje at give Dem de aktive stoffer i Atripla hver for sig, hvis De har problemer eller det er nødvendigt at justere Deres dosis.

Når Deres Atripla er ved at slippe op, skal De hente mere hos Deres læge eller på apoteket. Dette er meget vigtigt, da mængden af virus kan begynde at stige, hvis medicinindtagelsen standses – selv i kort tid. Virus kan derved blive vanskeligere at behandle.

Hvis De både har hiv-infektion og hepatitis B, er det særlig vigtigt ikke at stoppe behandlingen med Atripla uden at tale med Deres læge først. Nogle patienter har fået taget blodprøver eller har symptomer, som viser, at deres hepatitis er forværret, efter de er holdt op med at tage emtricitabin eller tenofoviridisoproxil (to af de tre aktive stoffer i Atripla). Hvis behandlingen med Atripla ophører, vil Deres læge muligvis foreslå, at De genoptager behandlingen af hepatitis B. Det kan være nødvendigt at få taget blodprøver i 4 måneder efter ophør med behandlingen for at kontrollere, hvordan Deres lever fungerer. Hos nogle patienter med fremskreden leversygdom eller cirrose bør behandlingen ikke ophøre, fordi det kan medføre en forværring af Deres hepatitis, hvilket kan være livstruende.

→ Bemærk De nogle nye eller usædvanlige symptomer efter behandlingens ophør, skal De omgående oplyse Deres læge herom, især hvis det drejer sig om symptomer, som De forbinder med hepatitis B-infektion.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, De er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Under hiv-behandling kan der forekomme vægtstigning samt forhøjede niveauer af lipider og glukose i blodet. Dette er til dels forbundet med forbedret helbredstilstand og med livsstil, og for lipidernes vedkommende sommetider med selve hiv-medicinen. Lægen vil holde øje med disse ændringer.

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Mulige alvorlige bivirkninger: Tal straks med lægen

- **Laktatacidose** (overskud af mælkesyre i blodet) er en **sjælden** (kan påvirke op til 1 ud af hver 1.000 patienter), men alvorlig bivirkning, som kan være livstruende. Følgende bivirkninger kan være tegn på laktatacidose:
 - Dyb, hurtig vejrtrækning
 - Træthed
 - Kvalme, opkastning og mavesmerter

→ Hvis De tror, De kan have laktatacidose, skal De straks kontakte lægen.

Andre mulige alvorlige bivirkninger

De følgende bivirkninger er **ikke almindelige** (de kan påvirke op til 1 ud af hver 100 patienter):

- Allergisk reaktion (overfølsomhed) som kan medføre alvorlige hudreaktioner (Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme, se punkt 2)
- Hævelse af ansigt, læber, tunge eller svælg
- Vrede, selvmordstanker, mærkelige tanker, paranoia, ude af stand til at tænke klart, humørpåvirkning, se og høre ting som i virkeligheden ikke er der (hallucinationer), selvmordsforsøg, personlighedsændring (psykoser), katatoni (en tilstand, hvor patienten ikke kan bevæge sig eller tale i et stykke tid).
- Mavesmerter fremkaldt af betændelse i bugspytkirtlen
- Glemsomhed, forvirring, krampeanfald, usammenhængende tale, rysten (tremor)
- Gulfarvning af hud eller øjne, kløe eller mavesmerter fremkaldt af betændelse i leveren
- Beskadigelse af de tubulære celler i nyrerne

Psykiske bivirkninger ud over de ovenfor nævnte omfatter vrangforestillinger og neuroser. Nogle patienter har begået selvmord. Disse problemer synes at forekomme oftere hos personer, der tidligere har haft en psykisk sygdom. Kontakt altid straks Deres læge, hvis De får disse symptomer.

Bivirkninger, som påvirker leveren: Hvis De også har en hepatitis B-virusinfektion, kan De komme ud for en forværring af Deres hepatitis efter behandlingsophør (se punkt 3).

De følgende bivirkninger er **sjældne** (de kan påvirke op til 1 ud af hver 1.000 patienter):

- Leversvigt, som i nogle tilfælde medfører død eller levertransplantation. De fleste tilfælde forekom hos patienter, der allerede havde en leversygdom, men der har været nogle få indberetninger fra patienter uden allerede eksisterende leversygdom.
- Nyrebetændelse, udskillelse af store mængder urin og en fornemmelse af at være tørstig
- Smerter i ryggen forårsaget af nyreproblemer inklusive nyresvigt. Deres læge vil måske tage blodprøver for at se, om nyrerne fungerer ordentligt.
- Kalktab fra knoglerne (med knoglesmerter, som nogle gange resulterer i knoglebrud), som kan forekomme på grund af beskadigelse af de tubulære celler i nyrerne
- Fedtlever

→ Hvis De tror, at De kan have en af disse alvorlige bivirkninger, skal De tale med lægen.

Hyppigste bivirkninger

De følgende bivirkninger er **meget almindelige** (de kan påvirke flere end 1 ud af 10 patienter):

- Svimmelhed, hovedpine, diarré, kvalme, opkastning
- Udslæt (inklusive røde pletter eller skjolder, nogle gange med blærer og hævelse af huden), som kan være en allergisk reaktion
- Svaghedsfølelse

Prøver kan også vise:

- Nedsat indhold af fosfat i blodet
- Øget indhold af kreatinkinase i blodet som kan medføre muskelsmerter og -svaghed

Andre mulige bivirkninger

De følgende bivirkninger er **almindelige** (de kan påvirke op til 1 ud af 10 patienter):

- Allergiske reaktioner
- Koordinations- og balanceproblemer

- Føle sig bekymret eller nedtrykt
- Søvnbesvær, unormale drømme, koncentrationsbesvær, døsigthed
- Smerter, mavesmerter
- Fordøjelsesproblemer som medfører ubehag efter måltider, oppustethed, øget luftafgang fra tarmen
- Appetitløshed
- Træthed
- Kløe
- Ændringer i hudfarve inklusive pletvis mørkfarvning af huden, ofte begyndende på hænder og fødder

Prøver kan også vise:

- Lavt antal hvide blodlegemer (et nedsat antal hvide blodlegemer kan gøre Dem mere modtagelig over for infektioner)
- Problemer med lever og bugspytkirtel
- Forhøjet indhold af fedtsyrer (triglycerider), bilirubin eller sukker i blodet

De følgende bivirkninger er **ikke almindelige** (de kan påvirke op til 1 ud af hver 100 patienter):

- Nedbrydning af muskelvæv, muskelsmerter eller -svaghed
- Blodmangel (lavt antal røde blodlegemer)
- Snurrende eller gyngende fornemmelse (svimmelhed), piben, ringen eller anden vedblivende støj i ørerne
- Sløret syn
- Kuldegysninger
- Brystforstørrelse hos mænd
- Nedsat sexlyst
- Ansigtsrødme
- Mundtørhed
- Øget appetit

Prøver kan også vise:

- Nedsat kalium i blodet
- Forhøjet kreatinin i blodet
- Proteiner i urinen
- Forhøjet kolesterol i blodet

Nedbrydning af muskelvæv, kalktab fra knoglerne (med knoglesmerter, som nogle gange resulterer i knoglebrud), muskelsmerter, muskelsvaghed og nedsat kalium- eller fosfatniveau i blodet kan forekomme på grund af skader på celler i nyrerne (de tubulære celler).

De følgende bivirkninger er **sjældne** (de kan påvirke op til 1 ud af hver 1.000 patienter):

- Kløende udslæt på huden fremkaldt af en reaktion på sollys

Indberetning af bivirkninger

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via **det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V**. Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på beholderen og kartonen efter (Exp). Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt. Hold beholderen tæt tillukket.

Spørg på apoteket, hvordan De skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Atripla indeholder:

- Aktive stoffer: efavirenz, emtricitabin og tenofoviridisoproxil. Hver filmovertrukken Atripla-tablet indeholder 600 mg efavirenz, 200 mg emtricitabin og 245 mg tenofoviridisoproxil (som fumarat).
- Øvrige indholdsstoffer i tableten: croscarmellosenatrium, hydroxypropylcellulose, magnesiumstearat, mikrokrySTALLinsk cellulose, natriumlaurilsulphat. Se punkt 2 „Atripla indeholder natrium“.
- Øvrige indholdsstoffer i tabletovertrækket: sort jernoxid, rød jernoxid, macrogol 3350, poly(vinylalkohol), talkum, titandioxid.

Udseende og pakningsstørrelser

Atripla filmovertrukne tabletter er lyserøde, kapselformede tabletter, på den ene side præget med tallet „123“ og glatte på den anden side. Atripla leveres i beholdere à 30 tabletter (med en silicagelpose, der skal blive i beholderen for at beskytte tabletterne). Silicageltørstoffet er i en lille separat pose og må ikke sluges.

Fås i pakninger, der indeholder 1 beholder med 30 filmovertrukne tabletter og 90 (3 beholdere med 30) filmovertrukne tabletter. Begge pakningsstørrelser er ikke nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

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

Fremstiller:

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

Hvis De ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal De henvende Dem til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret.

De kan finde yderligere oplysninger om Atripla på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.