

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Atripla 600 mg/200 mg/245 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

600 mg efavirenz, 200 mg emtricitabin és 245 mg tenofovir-dizoproxil (fumarát formájában) filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag

1 mmol (23,6 mg) nátrium filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Rózsaszín, 20 mm × 10,4 mm méretű, kapszula formájú filmtabletta, egyik oldalán mélynyomású „123” jelöléssel ellátva, másik oldala sima.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Atripla az efavirenz, emtricitabin és tenofovir-dizoproxil-fumarát fix dóziszú kombinációja, mely az 1-es humán immundeficiencia vírussal (HIV-1) fertőzött, a jelenlegi kombinált antiretrovirális kezelésük során több mint három hónapon keresztül < 50 kópia/ml HIV-1 RNS szintnek megfelelő víruszsuppressziót elért 18 éves és idősebb korú felnőttek kezelésére javallott. Az első antiretrovirális kezelési protokoll megkezdése előtt meg kell győződni arról, hogy a betegnél nem lépett fel virológiai hatástalanság bármilyen előzőleg alkalmazott antiretrovirális kezeléssel szemben és nem hordoz olyan mutációkat tartalmazó vírustörzseket, melyek az Atripla három komponense közül bármelyikkel szemben jelentős rezisztenciát mutatnak (lásd 4.4 és 5.1 pont).

Az Atripla előnyös hatása elsősorban egy klinikai vizsgálat 48 hetes adatai alapján volt kimutatható, melyben a kombinált antiretrovirális kezelés során stabil víruszsuppressziót elért betegeket állították át Atriplára (lásd 5.1 pont). A kezelés szempontjából naiv vagy előzőleg széleskörűen kezelt betegekkal kapcsolatban Atriplával végzett klinikai vizsgálatokból jelenleg nem áll rendelkezésre adat.

Az Atripla és egyéb antiretrovirális szer együttes alkalmazását támogató adat nem áll rendelkezésre.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A terápiát a HIV-fertőzés kezelésében gyakorlattal rendelkező orvosnak kell megkezdenie.

Adagolás

Felnőttek

Az Atripla javasolt adagja napi egy tablettát, szájon át szedve.

Ha egy beteg elfelejt bevenni egy Atripla adagot, de a megszokott időpont óta még nem telt el 12 óra, a lehető leghamarabb vegye be az Atriplát, és folytassa a szokásos adagolást. Ha a beteg elfelejt

bevenni egy Atripla adagot, több mint 12 óra telt el a megszokott időpont óta, és már majdnem elérkezett a következő adag bevitelének ideje, ne vegye be a kihagyott adagot, hanem egyszerűen folytassa a szokásos adagolást.

Ha az Atripla bevitelét követő 1 órán belül a beteg hányt, be kell venni egy másik tablettát. Ha a beteg az Atripla bevétele után több mint 1 órával hányt, nem szükséges másik adagot bevennie.

Az Atriplát üres gyomorra ajánlott bevenni, mivel az étel megnövelheti az efavirenz-expozíciót, ami a mellékhatások gyakoriságát növelheti (lásd 4.4 és 4.8 pont). Tekintettel az idegrendszeri mellékhatásokra, az efavirenz tolerálhatóságának javítása érdekében a gyógyszer lefekvés előtti bevétele ajánlott (lásd 4.8 pont).

Az Atripla üres gyomorra történő bevétele mellett megfigyelt tenofovir-expozíció (AUC) várhatóan 30%-kal alacsonyabb lesz, mintha a tenofovir-dizoproxil különálló készítményként, étellel együtt vennék be (lásd 5.2 pont). A farmakokinetikai expozíció csökkenésének klinikai értelmezéséhez nem állnak rendelkezésre adatok. Vírusszupprimált betegeknél ezen csökkenés klinikai relevanciája várhatóan csekély (lásd 5.1 pont).

Abban az esetben, ha a terápiát az Atripla egyik összetevője miatt abba kell hagyni, vagy ha dózismódosításra van szükség, az efavirenz, emtricitabin és tenofovir-dizoproxil különálló készítmények formájában is elérhető. E gyógyszerekkel kapcsolatos további tájékoztatás az egyes alkalmazási előírásokban található.

Ha az Atriplával történő kezelést megszakítják, figyelembe kell venni az efavirenz hosszú felezési idejét (lásd 5.2 pont) és a tenofovir valamint az emtricitabin hosszú intracelluláris felezési idejét. Mivel az egyes betegek esetében ezen paraméterek eltérőek lehetnek, valamint az esetleges rezisztencia kialakulásának esélye miatt be kell tartani a HIV kezelésére vonatkozó irányelveket és mérlegelni kell a kezelés megszakításának indokait.

Dózismódosítás: ha az Atriplát rifampicinnel adják együtt legalább 50 kg testsúlyú betegnek, további 200 mg/nap (összesen 800 mg) efavirenz alkalmazása megfontolható (lásd 4.5 pont).

Speciális populációk

Idősek

Idős betegeknél az Atriplát óvatosan kell alkalmazni (lásd 4.4 pont).

Vesekárosodás

Az Atripla közepesúlyos vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő (kreatinin-clearance (CrCl) < 50 ml/min) betegek számára nem javasolt. A közepesúlyos vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél az emtricitabin és a tenofovir-dizoproxil adagolási időközét módosítani kell, mely a kombinált tablettával nem teljesíthető (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Májkárosodás

Az Atripla farmakokinetikáját májkárosodásban szenvedő betegekben nem vizsgálták. Az enyhe májbetegségben szenvedő betegek (Child-Pugh-Turcotte (CPT), A stádium) az Atripla általánosan javasolt dóziséval kezelhetők (lásd 4.3, 4.4 és 5.2 pont). A betegeket szoros ellenőrzés alatt kell tartani a mellékhatások – elsősorban az efavirenzhez köthető idegrendszeri tünetek – észlelése érdekében (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Ha az egyidejű HIV- és HBV-fertőzésben szenvedő betegeknél az Atripla-kezelést megszakítják, akkor ezeknél a betegeknél gondosan figyelni kell a hepatitis súlyosbodásának jeleit (lásd 4.4 pont).

Gyermekepopuláció

Az Atripla biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták (lásd 5.2 pont).

Az alkalmazás módja

Az Atripla tablettát vízzel egészben kell lenyelni, naponta egyszer.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Súlyos májkárosodás (CPT, C stádium) (lásd 5.2 pont).

Terfenadinnal, asztemizollal, ciszapriddal, midazolámmal, triazolámmal, pimoziddal, bepridillel vagy ergot alkaloidokkal (pl. ergotamin, dihidro-ergotamin, ergonovin és metilergonovin) való együttes alkalmazás. Az efavirenz P450 citokróm (CYP) 3A4 iránti versengése a metabolizmus gátlását eredményezheti, és súlyos és/vagy életveszélyes mellékhatások (például szívritmuszavarok, hosszantartó szédáció vagy légzésdepresszió) kialakulásának lehetőségéhez vezethet (lásd 4.5 pont).

Elbaszvirral/grazoprevirrel való együttes alkalmazás az elbaszvir és a grazoprevir plazmakoncentrációjának várható jelentős csökkenése miatt. Ez a hatás a CYP3A4 vagy a P-gp efavirenz általi indukciójának tulajdonítható, és az elbaszvir/grazoprevir terápiás hatásának megszűnését eredményezheti (lásd 4.5 pont).

Vorikonazollal való együttes alkalmazás. Az efavirenz jelentősen csökkenti a vorikonazol plazmakoncentrációját, míg a vorikonazol szintén jelentősen megemeli az efavirenz plazmakoncentrációját. Mivel az Atripla fix dózisú kombinált készítmény, az efavirenz dózisa nem módosítható. (lásd 4.5 pont).

Orbánfüvet (*Hypericum perforatum*) tartalmazó gyógynövénykészítményekkel való együttes alkalmazás esetén fennáll annak a kockázata, hogy ezáltal csökken az efavirenz plazmakoncentrációja és klinikai hatása (lásd 4.5 pont).

Alkalmazás a következő betegek esetében:

- hirtelen halál vagy a QTc-intervallum veleszületett megnyúlása a családi anamnézisben, illetve olyan klinikai állapotok, amelyek ismerten megnyújtják a QTc-intervallumot.
- tünetekkel járó szívritmuszavar az anamnézisben, vagy klinikailag jelentős bradycardia illetve csökkent balkamrai ejektiós frakcióval járó pangásos szívelégtelenség.
- súlyos elektrolit egyensúlyzavar, pl. hypokalaemia vagy hypomagneseemia.

Egyidejűleg adott olyan gyógyszerek, amelyek ismerten megnyújtják a QTc-intervallumot (proarrhythmiát). Ezek közé a gyógyszerek közé tartoznak:

- IA. és III. osztályba tartozó antiarrhythmikumok,
- neuroleptikumok, antidepresszánsok,
- bizonyos antibiotikumok, beleértve a következő osztályokba tartozó bármely gyógyszert: makrolidok, fluorokinolonok, imidazol és triazol gombaellenes gyógyszerek,
- bizonyos nem szedatív antihisztaminok (terfenadin, asztemizol),
- ciszaprid,
- flekainid,
- bizonyos maláriaellenes gyógyszerek,
- metadon (lásd 4.4, 4.5 és 5.1 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Az Atripla együttes alkalmazása más gyógyszerekkel

Mivel az Atripla fix dózisú kombináció, nem alkalmazható együttesen olyan gyógyszerekkel, melyek az Atripla-éval azonos hatóanyagokat (emtricitabint vagy tenofovir-dizoproxilt) tartalmaznak. Az Atripla nem alkalmazható együttesen efavirenz tartalmú készítményekkel, kivéve, ha erre dózismódosítás miatt van szükség, pl. rifampicinnel (lásd 4.2 pont). Az emtricitabinnal való hasonlóságuk miatt az Atriplát nem szabad együttesen alkalmazni egyéb citidinanalógokkal, például lamivudinnal (lásd 4.5 pont). Az Atripla nem adható egyidejűleg adefovir-dipivoxillal vagy tenofovir-alafenamidot tartalmazó gyógyszerekkel.

Az Atripla és a didanozin együttes alkalmazása nem ajánlott, mivel a tenofovir-dizoproxillel történő együttes alkalmazás a didanozin-expozíció jelentős fokozódásához vezet, ami növeli a didanozinhoz kapcsolódó mellékhatások veszélyét (lásd 4.5 pont). Ritkán beszámoltak pancreatitisről és tejsavas acidózisról, ami néha halálos volt.

Az Atripla és a szofoszbuvir/velpataszvir vagy szufoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir együttes alkalmazása nem ajánlott, mivel efavirenzzel együttes alkalmazás után a velpataszvir és voxilaprevir plazmakoncentráció csökkenése várható, ami a szofoszbuvir/velpataszvir vagy szufoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir terápiás hatásának csökkenéséhez vezetett (lásd 4.5 pont).

Nincs adat az Atripla biztonságosságáról és hatásosságáról egyéb antiretrovirális készítményekkel történő együttes alkalmazás esetén.

A *ginkgo biloba* kivonattal történő együttes alkalmazás nem javasolt (lásd 4.5 pont).

Átállítás proteázgátlón alapuló antiretrovirális kezelésről

A jelenleg rendelkezésre álló adatok arra utalnak, hogy egy proteázgátlón alapuló antiretrovirális kezelésben részesülő betegeknél az Atriplára történő átállítás a terápiás válasz csökkenéséhez vezethet (lásd 5.1 pont). Ezeknél a betegeknél szorosan monitorozni kell a virális terhelés fokozódását és a mellékhatásokat, mivel az efavirenz biztonságossági profilja különbözik a proteázgátlóktól.

Opportunista fertőzések

Atripla-kezelésben, vagy bármilyen más antiretrovirális terápiában résztvevő betegeknél továbbra is fennállhat az oportunistá fertőzések vagy a HIV-fertőzéssel járó szövődmények kialakulásának veszélye, ezért ezeket a betegeket – a HIV-vel összefüggésbe hozható betegségek kezelésében gyakorlott orvosnak – szigorú klinikai felügyelet alatt kell tartania.

A HIV átvitele

Miközben az antiretrovirális kezeléssel biztosított hatásos víruszsuppresszió bizonyítottan jelentősen csökkenti a szexuális úton történő vírusátvitelt, a vírus átadásának kockázata így sem zárható ki. Az átvitel megelőzésére óvintézkedéseket kell tenni a nemzeti irányelvekkel összhangban.

A táplálék hatása

Az Atripla táplálékkal történő bevétele fokozhatja az efavirenz-expozíciót (lásd 5.2 pont) és a mellékhatások megnövekedett előfordulási gyakoriságához vezethet (lásd 4.8 pont). Ajánlott az Atripla üres gyomorral, lehetőleg lefekvéskor való bevétele.

Májbetegség

Az Atripla farmakokinetikáját, biztonságosságát és hatásosságát jelentős májrendellenességben szenvedő betegekben ezidáig még nem igazolták (lásd 5.2 pont). Az Atripla súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében ellenjavallt (lásd 4.3 pont), és középsúlyos májbetegségben szenvedők számára nem javasolt. Mivel az efavirenz főként a CYP rendszeren keresztül metabolizálódik, enyhe májbetegségben szenvedő betegek esetében az Atripla alkalmazásakor óvatosan kell eljárni. A betegeket gondos megfigyelés alatt kell tartani az efavirenzzel összefüggő mellékhatások – különösen az idegrendszeri tünetek – észlelése érdekében. Májbetegségük bizonyos időközönként történő értékelése érdekében laboratóriumi vizsgálatokat kell végezni (lásd 4.2 pont).

A már fennálló májelégtelenségek – beleértve az idült aktív hepatitist – esetén a kombinált antiretrovirális kezelés (CART) során megnövekedett gyakorisággal fordul elő májfunkció-rendellenesség, így ezen betegek szokásos gyakorlat szerinti megfigyelése javasolt. Azon betegek esetében, akiknek májbetegsége bizonyítottan súlyosbodik, vagy akiknél a szérum transzamináz enzimek aktivitása tartósan a normál tartomány felső határának ötszörösét meghaladó szintet mutatnak, az Atripla-terápia folytatásának előnyeit a jelentős mértékű májtoxicitás lehetséges kockázataival összevetve kell mérlegelni. Az ilyen betegek esetében fontolóra kell venni a kezelés megszakítását vagy leállítását (lásd 4.8 pont).

Azon betegek esetében, akik egyéb, májtoxicitással összefüggésbe hozható gyógyszereket szednek, ajánlatos a májenzimeket is monitorozni.

Májat érintő események

A forgalomba hozott követően májelégtelenség előfordulásáról számoltak be olyan betegeknél, akiknek nem volt korábbi májbetegségük vagy egyéb, azonosítható rizikótényezőjük (lásd 4.8 pont). A májenzimszintek monitorozását előzetesen fennálló májműködési zavar vagy egyéb rizikótényező jelenlététől függetlenül, minden beteg esetében mérlegelni kell.

Egyidejű HIV és hepatitis B (HBV) vagy C vírus (HCV) fertőzésben szenvedő betegek

Krónikus hepatitis B-ben vagy C-ben szenvedő betegek, akik CART-ot kapnak, fokozottan veszélyeztetettek súlyos és potenciálisan halálos kimenetelű hepatikus mellékhatások kialakulása szempontjából.

A hepatitis B vírussal és HIV-vel egyaránt fertőzött betegek HIV-fertőzésének optimális kezelése érdekében az orvos kövesse a HIV kezelésére vonatkozó aktuális útmutatásokat.

Amennyiben egyidejűleg hepatitis B és C elleni antivirális kezelés is alkalmazásra kerül, kérjük, kövesse az illető gyógyszerek alkalmazási előírásait.

Az Atripla gyógyszerbiztonsági jellemzőit és hatásosságát mindeddig nem vizsgálták krónikus HBV-fertőzés kezelésével kapcsolatban. Farmakodinámiai vizsgálatokban az emtricitabin és a tenofovir, külön-külön és kombinálva egyaránt, aktívnak mutatkozott a HBV-vel szemben (lásd 5.1 pont). Korlátozott klinikai tapasztalatok azt mutatják, hogy az emtricitabin és a tenofovir-dizoproxil, a HIV-fertőzés kezelésére alkalmazott antiretrovirális kombinált terápia részeként, HBV-ellenes aktivitást mutat. Egyidejűleg HIV és HBV-fertőzésben szenvedő betegek Atripla-kezelésének felfüggesztése a hepatitis súlyos, akut fellángolásaival járhat. Az Atripla-kezelést abbahagyó, egyidejű HIV és HBV-fertőzésben is szenvedő betegek állapotát az Atripla-kezelés befejezése után legalább négy hónapon át figyelemmel kell követni klinikai és laboratóriumi vizsgálatok segítségével. Megfelelő esetben a hepatitis B terápia újrakezdése indokolt. Előrehaladott májbetegségben vagy cirrózisban szenvedő betegek esetében a kezelés megszakítása nem ajánlott, mivel a hepatitis kezelést követő fellángolása hepaticus dekompenzációhoz vezethet.

QTc-megnyúlás

Efavirenz alkalmazása esetén QTc-megnyúlást észleltek (lásd 4.5 és 5.1 pont). Azoknál a betegeknél, akiknél a Torsade de Pointes fokozott kockázata áll fenn, vagy akiknél olyan gyógyszereket alkalmaznak, amelyeknél ismert a Torsade de Pointes kockázata, vegye fontolóra Atripla helyett alternatív készítmények alkalmazását.

Pszichiátriai tünetek

Efavirenzrel kezelt betegek esetében pszichiátriai jellegű mellékhatásokról számoltak be. Úgy tűnik, hogy a kórtörténetben szereplő pszichiátriai rendellenességek fokozzák a súlyos pszichiátriai mellékhatások kockázatát. Különösen a korábban depresszióban szenvedőknél nőtt meg a súlyos depresszió gyakorisága. A forgalomba hozatalt követően súlyos depressziót, befejezett öngyilkosságot, téveszméket és pszichózisszerű viselkedést és katatóniát is jelentettek. A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy amennyiben olyan tüneteket észlelnek, mint a súlyos depresszió, pszichózis vagy öngyilkossági gondolatok, azonnal orvoshoz kell fordulniuk. Az orvos értékeli, hogy fennáll-e annak a lehetősége, hogy a tünetek az efavirenz alkalmazása miatt léptek fel, és amennyiben igen, eldönti, hogy a terápia folytatásának kockázata meghaladja-e a terápia várható hasznát (lásd 4.8 pont).

Idegrendszeri tünetek

Klinikai vizsgálatok során a napi 600 mg efavirenzrel kezelt betegeknél gyakran jelentették a következő (és egyéb) mellékhatásokat: szédülés, álmatlanság, aluszékonyság, koncentrációképeség zavara és rossz álmok. Az emtricitabinnal és tenofovir-dizoproxillal végzett klinikai vizsgálatok során szédülést figyeltek meg. Az emtricitabinnal végzett klinikai vizsgálatok során fejfájást is jelentettek (lásd 4.8 pont). Az efavirenzrel összefüggő idegrendszeri tünetek rendszerint a terápia 1-2. napján jelentkeznek és 2-4 héten belül általában megszűnnek. A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy ezek a gyakori tünetek jelentkezésük után a terápia folytatásával valószínűleg javulni fognak és nem vonják magukkal a kevésbé gyakori pszichiátriai tünetek felléptét.

Görcsrohamok

Az efavirenz alkalmazása során ritka esetekben görcsöket figyeltek meg, általában olyan betegeknél, akiknek kórelőzményében ismert görcsroham szerepelt. Az elsősorban a májon keresztül metabolizálódó antikonvulzív gyógyszerek (mint pl. fenitoin, karbamazepin és fenobarbitál) egyidejű adása esetén a plazmaszintek időszakos ellenőrzése válhat szükségessé. Egy gyógyszerkölcsonhatási vizsgálat során a karbamazepin és az efavirenz együttes alkalmazásakor a karbamazepin plazmakoncentrációja csökkent (lásd 4.5 pont). Azoknál a betegeknél, akiknek kórelőzményében görcsroham szerepel, minden esetben óvatosan kell eljárni a kezelés során.

Vesekárosodás

Az Atripla közép- vagy súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance < 50 ml/perc) szenvedő betegeknél nem javasolt. A közép- vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetében az emtricitabin és tenofovir-dizoproxil dózismódosítására van szükség, melyet a kombinált tablettával nem lehet elérni (lásd 4.2 és 5.2 pontok). Kerülendő az Atripla nefrotoxikus gyógyszerekkel együtt vagy közvetlenül ezek után való alkalmazása. Ha az Atripla és a nefrotoxikus hatóanyag (pl. aminoglikozidok, amfotericin B, foszkarnet, ganciklovir, pentamidin, vankomicin, cidofovir vagy interleukin-2) egyidejű alkalmazása elkerülhetetlen, a vesefunkciós értékeket hetente ellenőrizni kell (lásd 4.5 pont).

Tenofovir-dizoproxillal kezelt és veseműködési zavar kockázati tényezőivel rendelkező betegeknél akut veseelégtelenség eseteiről számoltak be nagy dózisú vagy többféle nem szteroid gyulladásgátló gyógyszer (NSAID) alkalmazásának megkezdése után. A vesefunkciót megfelelően ellenőrizni kell, amennyiben az Atriplát valamilyen NSAID-vel együtt alkalmazzák.

A tenofovir-dizoproxil klinikai alkalmazása során veseelégtelenségről, vesekárosodásról, emelkedett kreatininszintről, hypophosphataemiáról és proximalis tubulopathiáról (beleértve a Fanconi-szindrómát is) számoltak be (lásd 4.8 pont).

Az Atripla-kezelés megkezdése előtt minden betegnél javasolt a kreatinin-clearance kiszámítása, valamint a veseműködés (kreatinin-clearance és szérumban foszfátszint) monitorozása a veseműködési zavar kockázati tényezőivel nem rendelkező betegek esetében két-négyhetes kezelés után, három havi kezelés után, ezt követően pedig három-hathavonta. Vesekárosodott vagy vesekárosodás által veszélyeztetett betegeknél a veseműködés ennél gyakoribb ellenőrzése szükséges.

Ha bármelyik, Atriplával kezelt beteg szérumban foszfátszintje < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l), vagy ha a kreatinin-clearance < 50 ml/min-nél alacsonyabb értékre csökken, egy héten belül meg kell ismételni a vesefunkció-vizsgálatot, beleértve a vércukorszint, a vérkáliumszint, valamint a vizeletcukorszint vizsgálatát (lásd 4.8 pont, proximalis tubulopathia). Mivel az Atripla kombinációs készítmény és az egyes hatóanyagok adagolási intervalluma nem módosítható olyan betegeknél, akiknél a kreatinin-clearance értéke < 50 ml/min alá, vagy a szérumban foszfátszintje 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l) alá csökken, az Atripla-kezelést meg kell szakítani. Az Atripla-kezelés megszakítása a vesefunkció progresszív hanyatlása esetén is megfontolandó, amennyiben egyéb ok nem állapítható meg. Ahol az Atripla valamely hatóanyaga miatt indokoltá válik a kezelés megszakítása, vagy ahol dózismódosításra van szükség, az efavirenz, emtricitabin és tenofovir-dizoproxil különálló készítmények formájában elérhető.

Csontozatot érő hatások

Egy 144 hetes, kontrollós klinikai vizsgálatban – amit antiretrovirális szerrel korábban nem kezelt betegeken végeztek – a tenofovir-dizoproxilt lamivudinval és efavirenzzel kombinált sztavudinnal hasonlították össze. Mindkét kezelt csoportban a csípő és a gerinc csontsűrűségének kismértékű csökkenését figyelték meg. A gerinc csontsűrűségének csökkenése, illetve a csont biomarkerek kezdeti értékeihez viszonyított változásai a 144. héten szignifikánsan nagyobbak voltak a tenofovir-dizoproxillal kezelt csoportban. A csípő csontsűrűségének csökkenése ebben a csoportban a 96. hétig szignifikánsan nagyobb volt. A 144. hét során azonban a csonttörés veszélye nem bizonyult nagyobbak, és nem tapasztaltak klinikailag számottevő csontrendellenességeket.

Egyéb (prospektív és keresztmetszeti) vizsgálatokban a BMD-ben bekövetkezett legkifejezettebb csökkenést a megerősített hatású proteáz-inhibitorot tartalmazó kezelés részeként tenofovir-dizoproxillal kezelt betegeknél tapasztalták. Azoknál az osteoporosisos betegeknél, akiknél magas a törések kockázata, megfontolandó más kezelések alkalmazása.

A csontrendellenességek (ritkán csonttöréseket okoznak) a renális proximalis tubulopathiával hozhatók összefüggésbe (lásd 4.8 pont). Amennyiben gyanítható a csontrendellenességek megjelenése, megfelelő szakemberhez kell fordulni.

Bőrkiütés

Az Atripla egyes összetevőivel folytatott klinikai vizsgálatokban enyhe–közepes súlyos bőrkiütés jelentkezéséről számoltak be, amely a terápia folytatásakor rendszerint megszűnik. A megfelelő antihisztaminok és/vagy kortikoszteroidok adása javíthatja a kezelés tolerálhatóságát, és gyorsíthatja a kiütés megszűnését. Az efavirenzzel kezelt betegek kevesebb mint 1%-ánál észleltek hólyagképződéssel, váladékozással kísért hámleválással vagy fekélyképződéssel járó súlyos kiütést. Az erythema multiforme vagy a Stevens-Johnson szindróma előfordulási gyakorisága hozzávetőlegesen 0,1%-osnak bizonyult. Az Atripla alkalmazását abba kell hagyni azoknál a betegeknél, akiknél hólyagképződéssel, hámlással, nyálkahártya-eltérésekkel vagy lázzal együtt súlyos kiütés alakul ki. Az efavirenzzel szerzett tapasztalatok korlátozottak az olyan betegeknél, akiknél abbahagyták a más NNRTI-osztályba tartozó antiretrovirális szerek alkalmazását. Nem javasolt az Atripla alkalmazása az olyan betegeknél, akiknél egy, az NNRTI-csoportba tartozó gyógyszer alkalmazása életveszélyes bőrreakciót (pl. Stevens-Johnson-szindrómát) váltott ki.

Testtömeg és anyagcsere-paraméterek

Az antiretrovirális terápia során testtömeg-növekedés, vérlipid- és vércukorszint-emelkedés fordulhat elő. Ezek a változások részben összefügghetnek a betegség kontrollálásával és az életmóddal. A lipideknél egyes esetekben bizonyíték van a kezelés hatására vonatkozóan, míg a testtömeg-emelkedés kapcsán nincs erős bizonyíték, hogy ez összefüggene bármely konkrét kezeléssel. A vérlipid- és a vércukorszintek rendszeres ellenőrzését illetően lásd a rendelkezésre álló HIV-kezelési irányelveket. A lipid-rendellenességeket klinikailag megfelelő módon kell kezelni.

Mitokondriális diszfunkció *in utero* expozíciót követően

A nukleozid/nukleotid analógok különböző mértékben befolyásolhatják a mitokondriális funkciót, ami a sztavudin, a didanozin és a zidovudin esetében a legkifejezettebb. Mitokondriális diszfunkcióról számoltak be azoknál a HIV negatív csecsemőknél, akik *in utero* és/vagy a születés után nukleozid analóg-expozíciónak voltak kitéve. Ezek az esetek túlnyomórészt zidovudint tartalmazó kezelésekkel összefüggésben léptek fel. A legfontosabb, jelentett mellékhatások haematológiai eltérések (anaemia, neutropenia) és anyagcserezavarok (hyperlactataemia, hyperlipasaemia) voltak. Ezek a mellékhatások gyakran csak átmenetiek voltak. Ritkán késői neurológiai zavarokról is beszámoltak (hypertonia, görcs, viselkedési zavarok). Egyelőre nem ismert, hogy átmeneti vagy tartós neurológiai zavarokról van-e szó. Ezeket az eredményeket minden olyan, *in utero* nukleozid/nukleotid analóg expozíciónak kitétt gyermeknél figyelembe kell venni, akinél ismeretlen etiológiájú, súlyos klinikai tünetek, különösen neurológiai tünetek jelentkeznek. Ezek az eredmények nem befolyásolják az antiretrovirális terápiára vonatkozó nemzeti ajánlásokat, amelyeket terhes nők számára, a HIV vertikális átvitelének megelőzése céljából dolgoztak ki.

Immunreaktívációs szindróma

Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegekben a CART megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunistá patogénnel szemben gyulladáshoz vezethet, ami súlyos klinikai állapot kialakulásához vagy a tünetek súlyosbodásához vezethet. Ilyen reakciót általában a CART indítása utáni első hetekben vagy hónapokban figyeltek meg. Főbb példák erre a cytomegalovírus retinitis, a generalizált és/vagy fokális mycobacterium fertőzések, valamint a *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. Bármilyen gyulladáshoz vezető tünetet ki kell vizsgálni, illetve szükség esetén kezelni kell.

Autoimmun betegségek (pl. Basedow-kór és autoimmun hepatitis) előfordulását jelentették az immunreaktíváció során, azonban a jelentkezésig eltelt idő a bejelentések szerint rendkívül változó, és ezek az események a kezelés elkezdése után több hónappal is előfordulhatnak.

Osteonecrosis

Annak ellenére, hogy az etiológiája multifaktoriálisnak tekintendő (beleértve a kortikoszteroidok használatát, az alkoholfogyasztást, a súlyos immunszuppressziót és a magasabb testtömegindexet), osteonecrosisos eseteket leginkább előrehaladott HIV-betegségben szenvedő és/vagy hosszútávú CART-ban részesült betegek esetében jelentettek. A betegeknek tanácsolni kell, hogy forduljanak orvoshoz, amennyiben ízületi fájdalmat, ízületi merevséget, illetve mozgási nehézséget érzelnek.

HIV-1 mutációkat hordozó betegek

Kerülendő az Atripla alkalmazása olyan betegeknél, akiknél K65R, M184V/I vagy K103N mutációt hordozó HIV-1 jelent meg (lásd 4.1 és 5.1 pontok).

Idősek

Az Atriplát 65 év feletti betegeknél nem vizsgálták. Tekintettel arra, hogy idős betegeknél nagyobb valószínűséggel fordul elő csökkent máj-, illetve veseműködés, ezért az idős betegek Atriplával való kezelésekor elővigyázatosság szükséges (lásd 4.2 pont).

Segédanyagok

Ez a gyógyszer 23,6 mg nátriumot tartalmaz adagonként, ami a WHO által felnőttek részére ajánlott maximális napi 2 mg nátriumbevitel 1,2%-ának felel meg.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Mivel az Atripla efavirenzt, emtricitabint és tenofovir-dizoproxilt tartalmaz, ezen összetevők bármelyikénél megfigyelt interakció az Atripla alkalmazása során is előfordulhat. Interakciós vizsgálatokat ezen hatóanyagokkal csak felnőttek körében végeztek.

Mivel az Atripla fix dózisz kombináció ezért nem alkalmazható együttesen olyan gyógyszerekkel, melyek az Atripla-éval azonos hatóanyagokat (emtricitabint vagy tenofovir-dizoproxilt) tartalmaznak. Az Atripla nem alkalmazható együttesen efavirenztartalmú készítményekkel, kivéve, ha erre dózismódosítás miatt van szükség, pl. rifampicinnel (lásd 4.2 pont). Az emtricitabinnal való hasonlóságuk miatt az Atriplát nem szabad együttesen alkalmazni egyéb citidinanalógokkal, például lamivudinral. Az Atripla nem adható egyidejűleg adefovir-dipivoxillal vagy tenofovir-alfenamidot tartalmazó gyógyszerekkel.

Az efavirenz egy *in vivo* CYP3A4-, CYP2B6- és UGT1A1-induktor. Az ezen enzimek szubsztrátumát képező vegyületek csökkent plazmakoncentrációkat mutathatnak, ha efavirenzzel együtt alkalmazzák azokat. Az efavirenz a CYP2C19- és a CYP2C9-induktora lehet, viszont *in vitro* gátlás is megfigyelhető volt, és az ezen enzimek szubsztrátumaival való együttes alkalmazás nettó hatása nem egyértelmű (lásd 5.2 pont).

Az efavirenz-expozíció fokozódhat olyan gyógyszerekkel (pl.: ritonavirral) vagy étellel (pl.: grépfrútlé) együttesen adva, amelyek gátolják a CYP3A4 vagy a CYP2B6 aktivitását. Az ezeket az enzimeket indukáló vegyületek vagy gyógynövénykészítmények (például: *ginkgo biloba* kivonatok és közönséges orbáncfű) az efavirenz csökkent plazmakoncentrációit idézhetik elő. A közönséges orbáncfűvel történő együttes alkalmazás ellenjavallt (lásd 4.3 pont). A *ginkgo biloba* kivonatokkal történő együttes alkalmazás nem javallott (lásd 4.4 pont).

In vitro és klinikai farmakokinetikai kölcsönhatási vizsgálatok kimutatták, hogy az emtricitabint és a tenofovir-dizoproxilt más gyógyszerekkel együtt érintő CYP-közvetített kölcsönhatások lehetősége csekély.

A kannabinoidteszttel való kölcsönhatás

Az efavirenz nem kötődik a kannabinoidreceptorokhoz. Az efavirenzt kapó, nem fertőzött és HIV-fertőzött betegeknél a vizeletből végzett kannabinoidteszt esetében álzópozitív eredményekről számoltak be bizonyos szűrővizsgálatoknál. Ezekben az esetekben javasolt egy sokkal specifikusabb módszerrel, például gázkromatográfiás/tömegspektrometriás módszerrel, megerősítő vizsgálatot végezni.

Az együttes alkalmazás ellenjavallatai

Az Atriplát nem szabad együtt adni terfenadinnal, asztemizollal, ciszapriddal, midazolámmal, triazolámmal, pimoziddal, bepridillel vagy anyarozs alkaloidokkal (pl. ergotamin, dihidro-ergotamin, ergonovin és metilergonovin), mivel metabolizmusuk gátlása súlyos, életveszélyes eseményekhez vezethet (lásd 4.3 pont).

Elbaszvir/grazoprevir: Az Atripla együttes alkalmazása elbaszvirral/grazoprevirrel ellenjavallt, mert az az elbaszvirra/grazoprevirre adott virológiai válasz megszűnéséhez vezethet (lásd 4.3 pont és 1. táblázat).

Vorikonazol: Az efavirenz szokásos adagjainak vorikonazollal történő együttes alkalmazása ellenjavallt. Mivel az Atripla fix dóziséjú kombinált készítmény, az efavirenz dózisa nem módosítható, ennél fogva a vorikonazol és az Atriplát együttesen nem szabad alkalmazni (lásd 4.3 pont és 1. táblázat).

Orbánkfű (Hypericum perforatum): Az Atripla orbánkfűvel vagy orbánkfűvet tartalmazó gyógynövénykészítményekkel történő együttes alkalmazása ellenjavallt. Az efavirenz plazmaszintje csökkenthető az orbánkfű egyidejű használatával, a gyógyszert metabolizáló enzimek és/vagy transzportfehérjék orbánkfű általi indukciója miatt. Ha a beteg orbánkfűvet szed, hagyja abba az alkalmazását, majd ellenőrizze a vírus szintjét, valamint lehetőség szerint az efavirenz szintjét is. Az efavirenz szintje emelkedhet az orbánkfű használatának megszakítása után. Az orbánkfű indukciós hatása a kezelés félbeszakítása után még legalább 2 hétig fennállhat (lásd 4.3 pont).

QT-intervallumot megnyújtó gyógyszerek: Az Atripla együttes alkalmazása a QTc-intervallumot ismerten megnyújtó, és esetleg Torsade de Pointes-hez vezető gyógyszerekkel kontraindikált. Ezen gyógyszerek a következők: IA. és III. osztályba tartozó antiarrhythmikumok, neuroleptikumok, antidepresszánsok, bizonyos antibiotikumok, beleértve a következő osztályokba tartozó bármely gyógyszert: makrolidok, fluorokinolonok, imidazol és triazol gombaellenes gyógyszerek, bizonyos nem szedatív antihisztaminok (terfenadin, asztemizol), ciszaprid, flekainid, bizonyos maláriaellenes gyógyszerek és metadon (lásd 4.3 pont).

Az együttes alkalmazás nem javasolt

Atazanavir/ritonavir: Nem áll rendelkezésre elegendő mennyiségű adat az Atriplával kombinációban alkalmazott atazanavir/ritonavir adagolására vonatkozó ajánlások megállapításához. Emiatt az atazanavir/ritonavir és az Atripla együttes alkalmazása nem javasolt (lásd 1. táblázat).

Didanozin: Az Atripla didanozinnal történő együttes alkalmazása nem javasolt (lásd 4.4 pont és 1. táblázat).

Szofoszbuvir/velpataszvir és szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir: Az Atripla és a szofoszbuvir/velpataszvir vagy szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir együttes alkalmazása nem ajánlott (lásd 4.4 pont és 1. táblázat).

A vesén keresztül kiválasztódó gyógyszerek: Mivel az emtricitabin és tenofovir elsősorban a vesén keresztül választódik ki, az Atripla együttes alkalmazása a vesefunkció csökkenését előidéző gyógyszerekkel, illetve az aktív tubuláris szekréció útján történő kiválasztódásért versengő gyógyszerekkel (pl. cidofovir), az emtricitabin, a tenofovir vagy az együttesen alkalmazott gyógyszerek szérumkoncentrációjának emelkedéséhez vezethet.

Az Atripla nefrotoxikus gyógyszerekkel történő együttes vagy közvetlenül ezek után való alkalmazása kerülendő. Néhány példa – a teljesség igénye nélkül –: aminoglikozidok, amfotericin B, foszkarnet, ganciklovir, pentamidin, vankomicin, cidofovir vagy interleukin-2 (lásd 4.4 pont).

Egyéb interakciók

Az Atripla, illetve egyes összetevői és egyéb gyógyszerek közötti interakciókat a lenti 1. táblázat sorolja fel. (az emelkedést „↑”, a csökkenést „↓”, a változatlan állapotot „↔” jelzi; a napi kétszeri adagot „b.i.d.”, a napi egyszeri adagot „q.d.” és a 8 óránkénti egyszeri adagot „q8h” jelzi). Ahol rendelkezésre áll, a 90%-os konfidencia-intervallum zárójelben került feltüntetésre.

1. táblázat: Interakciók az Atripla egyes összetevői és egyéb gyógyszerek között

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} , és C _{min} változás, 90%-os konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	Az Atriplával történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil-245 mg)
FERTŐZÉSELLENES SZEREK		
Antivirális szerek HIV-fertőzés kezelésére		
Proteázinhibitorok		
Atazanavir/ritonavir/Tenofovir-dizoproxil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% (↓ 42 – ↓ 3) C _{max} : ↓ 28% (↓ 50 – ↑ 5) C _{min} : ↓ 26% (↓ 46 – ↑ 10) A tenofovir atazanavirral/ritonavirral való együttes alkalmazása megnövekedett tenofovir-expozícióhoz vezetett. A magasabb tenofovir-expozíció elősegítheti a tenofovirrel összefüggésbe hozható nemkívánatos események, többek között a vesebetegségek kialakulását.	Az atazanavir/ritonavir és az Atripla együttes alkalmazása nem javasolt.
Atazanavir/ritonavir/Efavirenz (400 mg q.d./100 mg q.d./600 mg q.d., valamennyit táplálékkal együtt kell bevenni)	Atazanavir (pm): AUC: ↔* (↓ 9% – ↑ 10%) C _{max} : ↑ 17%* (↑ 8 – ↑ 27) C _{min} : ↓ 42%* (↓ 31 – ↓ 51)	
Atazanavir/ritonavir/Efavirenz (400 mg q.d./200 mg q.d./600 mg q.d., valamennyit táplálékkal együtt kell bevenni)	Atazanavir (pm): AUC: ↔*/** (↓ 10% – ↑ 26%) C _{max} : ↔*/** (↓ 5% – ↑ 26%) C _{min} : ↑ 12%*/** (↓ 16 – ↑ 49) (CYP3A4 indukció). *Az esti atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg q.d.-vel összehasonlítva, efavirenz nélkül. Az atazanavir C _{min} csökkenése negatívan befolyásolhatja az atazanavir hatásosságát. **korábbi összehasonlításon alapul. Az efavirenz atazanavir/ritonavirral történő együttes adása nem javasolt.	
Atazanavir/ritonavir/Emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	
Darunavir/ritonavir/Efavirenz (300 mg b.i.d.*/100 mg b.i.d./600 mg q.d.) *az ajánlott dózisoknál kevesebb; hasonló eredmények várhatók az ajánlott dózisoknál	Darunavir: AUC: ↓ 13% C _{min} : ↓ 31% C _{max} : ↓ 15% (CYP3A4 indukció) Efavirenz: AUC: ↑ 21% C _{min} : ↑ 17% C _{max} : ↑ 15% (CYP3A4 gátlás)	Atripla 800/100 mg darunavirral/ritonavirral kombinálva naponta egyszer szuboptimális darunavir C _{min} -hez vezethet. Ha az Atripla kombináltan alkalmazható darunavirral/ritonavirral, a darunavir/ritonavir 600/100 mg napi kétszeri adagolást kell alkalmazni. A

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} , és C _{min} változás, 90%-os konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	Az Atriplával történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil-245 mg)
Darunavir/ritonavir/Tenofovir-dizoproxil (300 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d.) *az ajánlott dózisonál kevesebb.	Darunavir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	darunavir/ritonavir óvatosan alkalmazandó az Atriplával kombinálva. Lásd a ritonavir sort alább. A vesefunkció monitorozása szükséges lehet, különösen társult szisztémás vagy vesebetegségben szenvedő vagy nephrotoxikus szereket szedő betegek esetén.
Darunavir/ritonavir/Emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták. Az eltérő eliminációs utak alapján nem várható interakció.	Az Atripla és a Fozamprenavir/ritonavir együttesen adható dózismódosítás nélkül. Lásd a ritonavir sort alább.
Fozamprenavir/ritonavir/Efavirenz (700 mg b.i.d./100 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Nincs klinikailag jelentős farmakokinetikai interakció.	
Fozamprenavir/ritonavir/Emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	
Fozamprenavir/ritonavir/Tenofovir-dizoproxil	Az interakciót nem vizsgálták.	Nem áll rendelkezésre elegendő mennyiségű adat az Atriplával kombinációban alkalmazott indinavir adagolására vonatkozó ajánlások megállapításához. A csökkent indinavir-expozíció klinikai jelentősége nem ismert, az efavirenzt és indinavirt tartalmazó adagolási séma kiválasztásakor azonban mindig figyelembe kell venni a megfigyelt farmakokinetikai kölcsönhatás mértékét.
Indinavir/Efavirenz (800 mg q8h/200 mg q.d.)	Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Indinavir: AUC: ↓ 31% (↓ 8 – ↓ 47) C _{min} : ↓ 40% Az indinavir-expozíció hasonló csökkenése volt megfigyelhető az indinavir 1000 mg q8h és az efavirenz 600 mg q.d. együttes adása esetén. (CYP3A4 indukció) Az efavirenz és alacsony dózisú ritonavir proteázgátlóval történő együttadását lásd a lenti, ritonavirról szóló pontban.	
Indinavir/Emtricitabin (800 mg q8h/200 mg q.d.)	Indinavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Indinavir/Tenofovir-dizoproxil (800 mg q8h/245 mg q.d.)	Indinavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔	

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} , és C _{min} változás, 90%-os konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	Az Atriplával történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil-245 mg)
Lopinavir/ritonavir/Tenofovir-dizoproxil-fumarát (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./300 mg q.d.)	Lopinavir/Ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 32% (↑ 25 – ↑ 38) C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51% (↑ 37 – ↑ 66) A magasabb tenofovir-expozíció elősegítheti a tenofovirrel összefüggésbe hozható nemkívánatos események, többek közt vesebetegségek kialakulását.	Nem áll rendelkezésre elegendő mennyiségű adat az Atriplával kombinációban alkalmazott lopinavir/ritonavir adagolására vonatkozó ajánlások megállapításához. A lopinavir/ritonavir Atriplával történő együttes adása nem javasolt.
Lopinavir/ritonavir lágy kapszulák vagy belsőleges oldat/Efavirenz Lopinavir/ritonavir tabletták/Efavirenz (400/100 mg b.i.d./600 mg q.d.) (500/125 mg b.i.d./600 mg q.d.)	A lopinavir-expozíció jelentős csökkenése, ami szükségessé teszi a lopinavir/ritonavir dózisének módosítását. Efavirennel és két nukleozid reverz transzkriptáz-gátlóval kombinációban adva a napi kétszeri 533/133 mg lopinavir/ritonavir (lágy kapszula) hasonló lopinavir plazmakoncentrációt eredményezett, mint az efavirenz nélkül naponta kétszer adott 400/100 mg lopinavir/indinavir (korábbi adat). Lopinavir koncentráció: ↓ 30-40% Lopinavir koncentráció: hasonló, mint a naponta kétszer, efavirenz nélkül szedendő lopinavir/ritonavir 400/100 mg esetében. A lopinavir/ritonavir dózis módosítása szükséges efavirennel való együttes adás esetén. Az efavirenz és alacsony dózisú ritonavir proteázgátlóval kombinációban történő együttadását lásd a lenti, ritonavirról szóló pontban.	
Lopinavir/ritonavir/Emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} , és C _{min} változás, 90%-os konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	Az Atriplával történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil-245 mg)
Ritonavir/Efavirenz (500 mg b.i.d./600 mg q.d.)	<p>Ritonavir: AUC reggel: ↑ 18% (↑ 6 – ↑ 33) AUC este: ↔ C_{max} reggel: ↑ 24% (↑ 12 – ↑ 38) C_{max} este: ↔ C_{min} reggel: ↑ 42% (↑ 9 – ↑ 86) C_{min} este: ↑ 24% (↑ 3 – ↑ 50)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↑ 21% (↑ 10 – ↑ 34) C_{max}: ↑ 14% (↑ 4 – ↑ 26) C_{min}: ↑ 25% (↑ 7 – ↑ 46) (a CYP közvetítette oxidatív metabolizmus gátlása)</p> <p>Amikor 500 mg-os vagy 600 mg-os dózisban, naponta kétszer adott ritonavirt efavirennel alkalmazták, a kombináció nem volt jól tolerálható (például szédülés, hányinger, paraesthesia, valamint a májenzimszintek emelkedése fordult elő). Nincs elegendő adat az efavirenz kis adagú ritonavirral (100 mg, napi egyszer vagy kétszer) történő alkalmazásának tolerálhatóságára vonatkozóan.</p>	A 600 mg-os dózisban alkalmazott ritonavir és az Atripla együttdadása nem javallt. Az Atripla alacsony dózisével ritonavirral történő alkalmazása esetén, figyelembe kell venni annak a lehetőségét, hogy az efavirennel kapcsolatos nemkívánatos események incidenciája növekedhet a lehetséges farmakodinámiai interakció miatt.
Ritonavir/Emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	
Ritonavir/Tenofovir-dizoproxil	Az interakciót nem vizsgálták.	
Szakvinavir/ritonavir/Efavirenz	Az interakciót nem vizsgálták. Az efavirenz és alacsony dózisével ritonavir proteázgátlóval kombinációban történő együttdadását lásd a fenti, ritonavirról szóló pontban.	Atriplával együtt adott szakvinavir/ritonavir adagolásával kapcsolatban nem áll rendelkezésre elegendő mennyiségű adat. A
Szakvinavir/ritonavir/Tenofovir-dizoproxil	Nem jelentkezett klinikailag jelentős farmakokinetikai interakció a tenofovir-dizoproxil és a ritonavirral erősített szakvinavir együttes adásakor.	szakvinavir/ritonavir és az Atripla együttdadása nem javasolt. Az Atripla szakvinavirral, mint egyedüli proteázinhibitorral történő együttes alkalmazása nem javasolt.
Szakvinavir/ritonavir/Emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	
CCR5 antagonisták		
Maravirok/Efavirenz (100 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Maravirok: AUC _{12h} : ↓ 45% (↓ 38 – ↓ 51) C _{max} : ↓ 51% (↓ 37 – ↓ 62) Az efavirenz koncentrációját nem mérték, hatás nem várható.	Lásd a maravirok tartalmazó gyógyszerkészítmény alkalmazási előírását.

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} , és C _{min} változás, 90%-os konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	Az Atriplával történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil-245 mg)
Maravirok/Tenofovir-dizoproxil- (300 mg b.i.d./245 mg q.d.)	Maravirok: AUC _{12h} : ↔ C _{max} : ↔ A tenofovir koncentrációját nem mérték, hatás nem várható.	
Maravirok/Emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	
Integráz strand transzfer inhibitor		
Raltegravir/Efavirenz (400 mg egyszeri adag/-)	Raltegravir: AUC: ↓ 36% C _{12h} : ↓ 21% C _{max} : ↓ 36% (UGT1A1 indukció)	Az Atripla és a raltegravir együttesen alkalmazható dózismódosítás nélkül.
Raltegravir/Tenofovir-dizoproxil (400 mg b.i.d./-)	Raltegravir: AUC: ↑ 49% C _{12h} : ↑ 3% C _{max} : ↑ 64% (az interakció mechanizmusa ismeretlen) Tenofovir: AUC: ↓ 10% C _{12h} : ↓ 13% C _{max} : ↓ 23%	
Raltegravir/Emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	
NRTI-k és NNRTI-k		
NRTI-k/Efavirenz	Az efavirenz és más NRTI-k közötti specifikus kölcsönhatásokat – a lamivudin, zidovudin és tenofovir-dizoproxil kivételével – nem vizsgálták. Klinikailag jelentős kölcsönhatásokat nem találtak, és ilyenek nem várhatók, mivel az NRTI-k más reakcióúton metabolizálódnak, mint az efavirenz, ezért nem valószínű, hogy ugyanazokért a metabolikus enzimekért és eliminációs reakcióutakért versengenek, mint az efavirenz.	A lamivudin és az Atripla egyik összetevője, az emtricitabin, közötti hasonlóság miatt az Atripla nem alkalmazható egyidejűleg a lamivudinnal (lásd 4.4 pont).
NNRTI-k/Efavirenz	Az interakciót nem vizsgálták.	Mivel hatásosság és biztonságosság szempontjából két NNRTI használata sem bizonyult előnyösnek, az Atripla és egyéb NNRTI együttadása nem javasolt.

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} , és C _{min} változás, 90%-os konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	Az Atriplával történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil-245 mg)
Didanozin/Tenofovir-dizoproxil	Tenofovir-dizoproxil és didanozin együttes alkalmazása 40-60%-os szisztémás didanozin-expozíció fokozódásához vezet, mely növelheti a didanozinnal összefüggésbe hozható mellékhatások veszélyét. Ritkán beszámoltak pancreatitisről és tejsavas acidózisról, ami néha halálos volt. Tenofovir-dizoproxil és napi 400 mg didanozin együttes alkalmazásakor a CD4 sejtszám jelentős csökkenéséről számoltak be, mely lehetséges, hogy egy intracelluláris kölcsönhatás miatt megemelkedő foszforilált (azaz aktív) didanozin-szint miatt jön létre. A csökkentett, 250 mg-os dózisu didanozin és tenofovir-dizoproxil-kezelés együttes alkalmazásakor, számos tesztelt kombináció esetén nagyarányú virológiai hatástalanságról számoltak be.	Az Atripla és a didanozin együttes alkalmazása nem javasolt (lásd 4.4 pont).
Didanozin/Efavirenz	Az interakciót nem vizsgálták.	
Didanozin/Emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	
Antivirális szerek hepatitis C kezelésére		
Elbaszvir/Grazoprevir + Efavirenz	<p>Elbaszvir: AUC: ↓ 54% C_{max}: ↓ 45% (CYP3A4- vagy P-gp-indukció – az elbasvirra gyakorolt hatás)</p> <p>Grazoprevir: AUC: ↓ 83% C_{max}: ↓ 87% (CYP3A4- vagy P-gp-indukció – a grazoprevirre gyakorolt hatás)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p>	Az Atripla együttes alkalmazása elbaszvirral/grazoprevirrel ellenjavallt, mert az az elbaszvirra/grazoprevirre adott virológiai válasz megszűnéséhez vezethet. Ez a hatás az elbaszvir/grazoprevir plazmakoncentráció jelentős csökkenésének tulajdonítható, amit a CYP3A4- vagy a P-gp-indukció okoz. További információkat lásd az elbaszvir/grazoprevir alkalmazási előírásában.

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} , és C _{min} változás, 90%-os konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	Az Atriplával történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil-245 mg)
Boceprevir/Efavirenz (800 mg q8h/600 mg q.d.)	Boceprevir: AUC: ↔ 19%* C _{max} : ↔ 8% C _{min} : ↓ 44% Efavirenz: AUC: ↔ 20% C _{max} : ↔ 11% (CYP3A indukció – boceprevirre gyakorolt hatás) *0-8 óra Nincs hatás (↔) megfelel a becsült középérték aránya ≤20%-os növekedésének vagy becsült középérték aránya ≤25%-os csökkenésének	A boceprevir mélyponti plazmakoncentrációi csökkentek az efavirenzzel, az Atripla összetevőjével történő együttes alkalmazáskor. A boceprevir mélyponti koncentrációjának ezen megfigyelt csökkenésének klinikai eredményét közvetlenül nem vizsgálták.
Ledipasvir/Szofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovir dizoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Ledipasvir: AUC: ↓ 34% (↓ 41 – ↓ 25) C _{max} : ↓ 34% (↓ 41 – ↑ 25) C _{min} : ↓ 34% (↓ 43 – ↑ 24) Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ¹ : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 98% (↑ 77 – ↑ 123) C _{max} : ↑ 79% (↑ 56 – ↑ 104) C _{min} : ↑ 163% (↑ 137 – ↑ 197)	Dózismódosítás nem javasolt. A megnövekedett tenofovir expozíció elősegítheti a tenofovir-dizoproxilal összefüggésbe hozható mellékhatások, többek közt a vesebetegségek kialakulását. A veseműködést szorosan monitorozni kell (lásd 4.4 pont).

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} , és C _{min} változás, 90%-os konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	Az Atriplával történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil-245 mg)
Szofoszbuvir/Velpataszvir (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir-dizoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Szofoszbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38% (↑ 14 – ↑ 67) GS-331007¹: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpataszvir: AUC: ↓ 53% (↓ 61 – ↓ 43) C_{max}: ↓ 47% (↓ 57 – ↓ 36) C_{min}: ↓ 57% (↓ 64 – ↓ 48)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 81% (↑ 68 – ↑ 94) C_{max}: ↑ 77% (↑ 53 – ↑ 104) C_{min}: ↑ 121% (↑ 100 – ↑ 143)</p>	Az Atripla és a szofoszbuvir/velapatazvir vagy szofoszbuvir/velpatazvir/voxilaprevir együttes alkalmazása várhatóan csökkenti a velpatazvir és a voxilaprevir plazmakoncentrációt. Az Atripla szofoszbuvirral/velpatazvirral vagy szofoszbuvirral/velpatazvirrel/voxilaprevirrel való együttes adása nem ajánlott (lásd 4.4 pont).
Szofoszbuvir/Velpataszvir/Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir-dizoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Az interakciókat csak szofoszbuvirral/velpatazvirrel vizsgálták. <i>Várható:</i> Voxilaprevir	
Szofoszbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir-dizoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Szofoszbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 19% (↓ 40 – ↑ 10) GS-331007¹: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 23% (↓ 30 – ↑ 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 – ↑ 45) C_{min}: ↔</p>	Az Atripla és a szofoszbuvir dózismódosítás nélkül együtt adható.

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} , és C _{min} változás, 90%-os konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	Az Atriplával történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil-245 mg)
Szimeprevir/Efavirenz (150 mg q.d./600 mg q.d.)	<p>Szimeprevir: AUC: ↓ 71% (↓ 67 – ↓ 74) C_{max}: ↓ 51% (↓ 46 – ↓ 56) C_{min}: ↓ 91% (↓ 88 – ↓ 92)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ A „nincs hatás” (↔) jelentése: ≤20% becsült átlagarány csökkenés vagy ≤25% becsült átlagarány növekedés. (CYP3A4 indukció)</p>	Szimeprevir és az efavirenz, az Atripla összetevőjének együttes alkalmazása a CYP3A4 efavirenz általi indukciója miatt a szimeprevir plazmakoncentrációinak jelentős csökkenéséhez vezetett, ami a szimeprevir terápiás hatásának megszűnését eredményezheti. A szimeprevir és Atripla együttes alkalmazása nem javasolt.
Szimeprevir/Emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták. Nem várhatók klinikailag jelentős interakciók, mivel a szimeprevir és az emtricitabin különböző útvonalakon eliminálódnak.	
Szimeprevir/Tenofovir-dizoproxil (150 mg q.d./245 mg q.d.)	<p>Szimeprevir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ A „nincs hatás” (↔) jelentése: ≤20% becsült átlagarány csökkenés vagy ≤25% becsült átlagarány növekedés.</p>	
Antibiotikumok		
Klaritromicin/Efavirenz (500 mg b.i.d./400 mg q.d.)	<p>Klaritromicin: AUC: ↓ 39% (↓ 30 – ↓ 46) C_{max}: ↓ 26% (↓ 15 – ↓ 35) Klaritromicin 14-hidroximetabolit: AUC: ↑ 34% (↑ 18 – ↑ 53) C_{max}: ↑ 49% (↑ 32 – ↑ 69) Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 11% (↑ 3 – ↑ 19) (CYP3A4 indukció) Az efavirenz és klaritromicin kombinációjával kezelt nem fertőzött önkéntesek 46%-ánál alakult ki bőrkiütés.</p>	A klaritromicin plazmaszintjeiben bekövetkezett jelen változások klinikai jelentősége nem ismert. A klaritromicin helyett alternatív készítmények alkalmazását (pl.: azitromicin) lehet fontolóra venni. Egyéb makrolid antibiotikumok, például eritromicin Atriplával történő együttadását nem vizsgálták.
Klaritromicin/Emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	
Klaritromicin/Tenofovir-dizoproxil	Az interakciót nem vizsgálták.	

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} , és C _{min} változás, 90%-os konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	Az Atriplával történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil-245 mg)
Mycobaktérium-ellenes készítmények		
Rifabutin/Efavirenz (300 mg q.d./600 mg q.d.)	Rifabutin: AUC: ↓ 38% (↓ 28 – ↓ 47) C _{max} : ↓ 32% (↓ 15 – ↓ 46) C _{min} : ↓ 45% (↓ 31 – ↓ 56) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 12% (↓ 24 – ↑ 1) (CYP3A4 indukció)	Az Atriplával történő együttes adás esetén a rifabutin napi adagját 50%-kal emelni kell, illetve azokban az esetekben, amikor az adagolási séma szerint a rifabutint heti 2-3 alkalommal adják Atriplával kombinációban, a rifabutin adagját meg lehet kétszerezni. Ezen dózismódosítás klinikai hatását nem vizsgálták kielégítő mértékben. Dózismódosításkor figyelembe kell venni az egyéni tolerabilitást és virológiai választ (lásd 5. 2 pont).
Rifabutin/Emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	
Rifabutin/Tenofovir-dizoproxil	Az interakciót nem vizsgálták.	
Rifampicin/Efavirenz (600 mg q.d./600 mg q.d.)	Efavirenz: AUC: ↓ 26% (↓ 15 – ↓ 36) C _{max} : ↓ 20% (↓ 11 – ↓ 28) C _{min} : ↓ 32% (↓ 15 – ↓ 46) (CYP3A4 és CYP2B6 indukció)	Az Atripla és a rifampicin legalább 50 kg testsúlyú betegeknél történő együttes szedése esetén további 200 mg/napi (összesen 800 mg) efavirenz biztosíthatja a rifampicin nélkül szedett napi 600 mg efavirenz adaghoz hasonló expozíciót. Ennek a dózismódosításnak a klinikai hatását nem határozták meg megfelelően. Dózismódosításkor figyelembe kell venni az egyéni toleranciát és a virológiai választ (lásd 5.2 pont). Az Atriplával történő együttes adáskor a rifampicin adagjának korrekcióját nem javasolják.
Rifampicin/Tenofovir-dizoproxil (600 mg q.d./245 mg q.d.)	Rifampicin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Rifampicin/Emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	A gyógszszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} , és C _{min} változás, 90%-os konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	Az Atriplával történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil-245 mg)
Gombaellenes készítmények		
Itrakonazol/Efavirenz (200 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Itrakonazol: AUC: ↓ 39% (↓ 21 – ↓ 53) C _{max} : ↓ 37% (↓ 20 – ↓ 51) C _{min} : ↓ 44% (↓ 27 – ↓ 58) (az itraconazol-expozíció csökkenése: CYP3A4 indukció) Hidroxi-itraconazol: AUC: ↓ 37% (↓ 14 – ↓ 55) C _{max} : ↓ 35% (↓ 12 – ↓ 52) C _{min} : ↓ 43% (↓ 18 – ↓ 60) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Mivel az Atriplával kombinációban alkalmazott itraconazol esetében nem adható meg javasolt adag, megfontolandó az egyéb gombaellenes kezelés alkalmazása.
Itrakonazol/Emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	
Itrakonazol/Tenofovir-dizoproxil	Az interakciót nem vizsgálták.	
Pozakonazol/Efavirenz (-/400 mg q.d.)	Pozakonazol: AUC: ↓ 50% C _{max} : ↓ 45% (UDP-G indukció)	A pozakonazol és az Atripla együttes alkalmazása kerülendő, kivéve, ha a beteg számára várható előny meghaladja a kockázatot.
Pozakonazol/Emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	
Pozakonazol/Tenofovir-dizoproxil	Az interakciót nem vizsgálták.	
Vorikonazol/Efavirenz (200 mg b.i.d./400 mg q.d.)	Vorikonazol: AUC: ↓ 77% C _{max} : ↓ 61% Efavirenz: AUC: ↑ 44% C _{max} : ↑ 38% (az oxidatív metabolizmus kompetitív gátlása) Az efavirenz szokásos adagjainak vorikonazollal történő együttes alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).	Mivel az Atripla fix dóziséjú kombinált készítmény, az efavirenz dózisa nem módosítható, ennélfogva a vorikonazol és az Atripla együttesen nem alkalmazható.
Vorikonazol/Emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	
Vorikonazol/Tenofovir-dizoproxil	Az interakciót nem vizsgálták.	
Malária elleni szerek		

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} , és C _{min} változás, 90%-os konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	Az Atriplával történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil-245 mg)
Artemeter/Lumefantrin/Efavirenz (20/120 mg tableta, egyenként 4 tablettából álló 6 dózis 3 napon keresztül/600 mg q.d.)	Artemeter: AUC: ↓ 51% C _{max} : ↓ 21% Dihidro-artemizinin (aktív metabolit): AUC: ↓ 46% C _{max} : ↓ 38% Lumefantrin: AUC: ↓ 21% C _{max} : ↔ Efavirenz: AUC: ↓ 17% C _{max} : ↔ (CYP3A4 indukció)	Mivel az artemeter, dihidro-artemizinin vagy lumefantrin csökkent koncentrációja a malária elleni hatékonyság csökkenését eredményezheti, óvatosan kell eljárni az Atripla és az artemeter/lumefantrin tabletták együttes alkalmazásakor.
Artemeter/Lumefantrin/Emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	
Artemeter/Lumefantrin/Tenofovir-dizoproxil	Az interakciót nem vizsgálták.	
Atovakon és proguanil hidroklorid/Efavirenz (250/100 mg egyszeri dózis/600 mg q.d.)	Atovakon: AUC: ↓ 75% (↓ 62 – ↓ 84) C _{max} : ↓ 44% (↓ 20 – ↓ 61) Proguanil: AUC: ↓ 43% (↓ 7 – ↓ 65) C _{max} : ↔	Atovakon/proguanil Atriplával történő egyidejű alkalmazása kerülendő.
Atovakon és proguanil-hidroklorid/Emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	
Atovakon és proguanil-hidroklorid/Tenofovir dizoproxil	Az interakciót nem vizsgálták.	
ANTIKONVULZÍV KÉSZÍTMÉNYEK		
Karbamazepin/Efavirenz (400 mg q.d./600 mg q.d.)	Karbamazepin: AUC: ↓ 27% (↓ 20 – ↓ 33) C _{max} : ↓ 20% (↓ 15 – ↓ 24) C _{min} : ↓ 35% (↓ 24 – ↓ 44) Efavirenz: AUC: ↓ 36% (↓ 32 – ↓ 40) C _{max} : ↓ 21% (↓ 15 – ↓ 26) C _{min} : ↓ 47% (↓ 41 – ↓ 53) (a karbamazepin-expozíció csökkenése: CYP3A4 indukció; az efavirenz-expozíció csökkenése: CYP3A4 és CYP2B6 indukció) Az efavirenz vagy a karbamazepin nagyobb dózisainak együttes alkalmazását nem vizsgálták.	Az Atripla karbamazepinnel történő együttes alkalmazására vonatkozó adagolási ajánlást nem lehet megállapítani. Mérlegelni kell egy alternatív antikonvulzív kezelés alkalmazását. A karbamazepin plazmaszintjét időszakosan monitorozni kell.
Karbamazepin/Emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} , és C _{min} változás, 90%-os konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	Az Atriplával történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil-245 mg)
Karbamazepin/Tenofovir-dizoproxil	Az interakciót nem vizsgálták.	
Fenitoin, Fenobarbitál és egyéb olyan antikonvulzív készítmények, melyek a CYP izozimek szubsztrátjai	Az interakciót efavirenzzel, emtricitabinnal vagy tenofovir-dizoproxillal nem vizsgálták. Efavirenzzel együtt adva a fenitoin, fenobarbitál és más olyan antikonvulzív készítmények, melyek a CYP izozimek szubsztrátjai esetében fennáll a plazmakoncentráció csökkenésének vagy növekedésének lehetősége.	Az Atripla olyan antikonvulzív készítménnyel történő együttes alkalmazásakor, mely a CYP izozim szubsztrátja, az antikonvulzív készítmény rendszeres monitorozása szükséges.
Valproinsav/Efavirenz (250 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Nincs klinikailag jelentős hatás az efavirenz farmakokinetikájára. A korlátozott mennyiségű adat alapján nincs klinikailag jelentős hatás a valproinsav farmakokinetikájára.	Az Atripla és a valproinsav együttesen alkalmazható dózismódosítás nélkül. A betegeket a rohamok korlátozása érdekében monitorozni kell.
Valproinsav/Emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	
Valproinsav/Tenofovir-dizoproxil	Az interakciót nem vizsgálták.	
Vigabatrin/Efavirenz Gabapentin/Efavirenz	Az interakciót nem vizsgálták. Klinikailag jelentős kölcsönhatások nem várhatók, mivel a vigabatrin és a gabapentin kizárólagosan a vizelettel, változatlan formában választódnak ki, és nem valószínű, hogy ugyanazokért a metabolikus enzimekért és eliminációs reakcióutakért versengenek, mint az efavirenz.	Az Atripla és a vigabatrin vagy gabapentin dózismódosítás nélkül együtt adható.
Vigabatrin/Emtricitabin Gabapentin/Emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	
Vigabatrin/Tenofovir-dizoproxil Gabapentin/Tenofovir-dizoproxil	Az interakciót nem vizsgálták.	
ANTIKOAGULÁNSOK		
Warfarin/Efavirenz Acenokumarol/Efavirenz	Az interakciót nem vizsgálták. A warfarin vagy acenokumarol plazmakoncentrációját és hatásait az efavirenz potenciálisan növelheti vagy csökkentheti.	Szükséges lehet a warfarin vagy acenokumarol dózis módosítása az Atriplával való együttes alkalmazás esetén.

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} , és C _{min} változás, 90%-os konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	Az Atriplával történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil-245 mg)
ANTIDEPRESSZÁNSOK		
Szelektív szerotonin reuptake inhibitorok (SSRI-k)		
Szertralin/Efavirenz (50 mg q.d./600 mg q.d.)	Szertralin: AUC: ↓ 39% (↓ 27 – ↓ 50) C _{max} : ↓ 29% (↓ 15 – ↓ 40) C _{min} : ↓ 46% (↓ 31 – ↓ 58) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 6 – ↑ 16) C _{min} : ↔ (CYP3A4 indukció)	Atriplával történő együttadásakor a szertralin dózisént a klinikai hatás függvényében kell emelni.
Szertralin/Emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	
Szertralin/Tenofovir-dizoproxil	Az interakciót nem vizsgálták.	
Paroxetin/Efavirenz (20 mg q.d./600 mg q.d.)	Paroxetin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Az Atripla és a paroxetin dózismódosítás nélkül együtt adható.
Paroxetin/Emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	
Paroxetin/Tenofovir-dizoproxil	Az interakciót nem vizsgálták.	
Fluoxetin/Efavirenz	Az interakciót nem vizsgálták. Mivel a fluoxetin a paroxetinéhez hasonló metabolikus profillal – vagyis erős CYP2D6-gátló hatással – rendelkezik, a fluoxetin esetében sem várható interakció.	Az Atripla és a fluoxetin dózismódosítás nélkül együtt adható.
Fluoxetin/Emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	
Fluoxetin/Tenofovir-dizoproxil	Az interakciót nem vizsgálták.	

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} , és C _{min} változás, 90%-os konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	Az Atriplával történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil-245 mg)
Norepinefrine és dopamin reuptake inhibitor		
Bupropion/Efavirenz [150 mg egyszeri dózis (fenntartott kibocsátás)/600 mg q.d.]	Bupropion: AUC: ↓ 55% (↓ 48 – ↓ 62) C _{max} : ↓ 34% (↓ 21 – ↓ 47) Hidroxi-bupropion: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 50% (↑ 20 – ↑ 80) (CYP2B6 indukálás)	A bupropion dózis növekedését a klinikai reakcióval kell irányítani, de a bupropion maximálisan ajánlott dóziséra túllépni tilos. Dózismódosítás nem szükséges az efavirenzhez.
Bupropion/Emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	
Bupropion/Tenofovir-dizoproxil	Az interakciót nem vizsgálták.	
KARDIOVASZKULÁRIS KÉSZÍTMÉNYEK		
Kalciumcsatorna-blokkolók		
Diltiazem/Efavirenz (240 mg q.d./600 mg q.d.)	Diltiazem: AUC: ↓ 69% (↓ 55 – ↓ 79) C _{max} : ↓ 60% (↓ 50 – ↓ 68) C _{min} : ↓ 63% (↓ 44 – ↓ 75) Dezacetil-diltiazem: AUC: ↓ 75% (↓ 59 – ↓ 84) C _{max} : ↓ 64% (↓ 57 – ↓ 69) C _{min} : ↓ 62% (↓ 44 – ↓ 75) N-monodezmetil-diltiazem: AUC: ↓ 37% (↓ 17 – ↓ 52) C _{max} : ↓ 28% (↓ 7 – ↓ 44) C _{min} : ↓ 37% (↓ 17 – ↓ 52) Efavirenz: AUC: ↑ 11% (↑ 5 – ↑ 18) C _{max} : ↑ 16% (↑ 6 – ↑ 26) C _{min} : ↑ 13% (↑ 1 – ↑ 26) (CYP3A4 indukció) Az efavirenz farmakokinetikai jellemzőinek enyhe emelkedése nem tekinthető klinikailag jelentősnek.	Atriplával történő együttadáskor a diltiazem dóziséra módosítását a klinikai válaszhoz kell igazítani (lásd a diltiazem alkalmazási előírását).
Diltiazem/Emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	
Diltiazem/Tenofovir-dizoproxil	Az interakciót nem vizsgálták.	
Verapamil, Felodipin, Nifedipin és Nikardipin	Az interakciót efavirenzzel, emtricitabinnal vagy tenofovir-dizoproxillal nem vizsgálták. Amikor az efavirenzt olyan kalciumcsatorna-blokkolóval alkalmazzák együtt, mely a CYP3A4 enzim szubsztrátja, fennáll annak a lehetősége, hogy a kalciumcsatorna-blokkoló plazmakoncentrációja lecsökken.	Atriplával történő együttadáskor a kalciumcsatorna-blokkoló dóziséra módosítását a klinikai válaszhoz kell igazítani (lásd a kalciumcsatorna-blokkoló alkalmazási előírását).

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} , és C _{min} változás, 90%-os konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	Az Atriplával történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil-245 mg)
LIPIDSZINTCSÖKKENTŐ GYÓGYSZEREK		
HMG Co-A reduktáz inhibitorok		
Atorvasztatin/Efavirenz (10 mg q.d./600 mg q.d.)	<p>Atorvasztatin: AUC: ↓ 43% (↓ 34 – ↓ 50) C_{max}: ↓ 12% (↓ 1 – ↓ 26)</p> <p>2-hidroxi-atorvasztatin: AUC: ↓ 35% (↓ 13 – ↓ 40) C_{max}: ↓ 13% (↓ 0 – ↓ 23)</p> <p>4-hidroxi-atorvasztatin: AUC: ↓ 4% (↓ 0 – ↓ 31) C_{max}: ↓ 47% (↓ 9 – ↓ 51)</p> <p>Összes aktív HMG Co-A reduktáz inhibitor: AUC: ↓ 34% (↓ 21 – ↓ 41) C_{max}: ↓ 20% (↓ 2 – ↓ 26)</p>	A koleszterin szintet rendszeresen ellenőrizni kell. Szükséges lehet az atorvasztatin dózis módosítása az Atriplával való együttes alkalmazása esetén (lásd az atorvasztatin alkalmazási előírását).
Atorvasztatin/Emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	
Atorvasztatin/Tenofovir-dizoproxil	Az interakciót nem vizsgálták.	
Pravasztatin/Efavirenz (40 mg q.d./600 mg q.d.)	<p>Pravasztatin: AUC: ↓ 40% (↓ 26 – ↓ 57) C_{max}: ↓ 18% (↓ 59 – ↑ 12)</p>	A koleszterin szintet rendszeresen ellenőrizni kell. Szükséges lehet a pravasztatin dózis módosítására az Atriplával való együttes alkalmazása esetén (lásd a pravasztatin alkalmazási előírását).
Pravasztatin/Emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	
Pravasztatin/Tenofovir-dizoproxil	Az interakciót nem vizsgálták.	
Szimvasztatin/Efavirenz (40 mg q.d./600 mg q.d.)	<p>Szimvasztatin: AUC: ↓ 69% (↓ 62 – ↓ 73) C_{max}: ↓ 76% (↓ 63 – ↓ 79)</p> <p>Szimvasztatinsav: AUC: ↓ 58% (↓ 39 – ↓ 68) C_{max}: ↓ 51% (↓ 32 – ↓ 58)</p> <p>Összes aktív HMG Co-A reduktáz inhibitor: AUC: ↓ 60% (↓ 52 – ↓ 68) C_{max}: ↓ 62% (↓ 55 – ↓ 78) (CYP3A4 indukció)</p> <p>Az efavirenz atorvasztatinnal, pravasztatinnal vagy szimvasztatinnal történő együttadása nem befolyásolta az efavirenz AUC vagy C_{max} értékeit.</p>	A koleszterin szintet rendszeresen ellenőrizni kell. Szükséges lehet a szimvasztatin dózismódosítására az Atriplával való együttes alkalmazása esetén (lásd a szimvasztatin alkalmazási előírását).
Szimvasztatin/Emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	
Szimvasztatin/Tenofovir-dizoproxil	Az interakciót nem vizsgálták.	

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} , és C _{min} változás, 90%-os konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	Az Atriplával történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil-245 mg)
Roszuvasztatin/Efavirenz	Az interakciót nem vizsgálták. A roszuvasztatin főleg a széklettel kerül kiválasztásra változatlan formában, így az efavirennel interakció nem várható.	Az Atripla és a roszuvasztatin együttesen alkalmazható dózismódosítás nélkül.
Roszuvasztatin/Emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	
Roszuvasztatin/Tenofovir-dizoproxil	Az interakciót nem vizsgálták.	
HORMONÁLIS FOGAMZÁSGÁTLÓK		
Orális: Etinil- ösztadiol+Norgesztimát/Efavir enz (0,035 mg +0,25 mg q.d./600 mg q.d.)	Etinil-ösztadiol: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 8% (↑ 14 – ↓ 25) Norelgesztromin (aktív metabolit): AUC: ↓ 64% (↓ 62 – ↓ 67) C _{max} : ↓ 46% (↓ 39 – ↓ 52) C _{min} : ↓ 82% (↓ 79 – ↓ 85) Levonorgesztrel (aktív metabolit): AUC: ↓ 83% (↓ 79 – ↓ 87) C _{max} : ↓ 80% (↓ 77 – ↓ 83) C _{min} : ↓ 86% (↓ 80 – ↓ 90) (metabolizmus indukciója) Efavirenz: nincs klinikailag jelentős interakció Ezen hatások klinikai jelentősége nem ismert.	A hormonális fogamzásgátlók mellett a fizikai fogamzásgátlás valamely megbízható módját is alkalmazni kell (lásd 4.6 pont).
Etinil-ösztadiol/Tenofovir-dizoproxil (-/245 mg q.d.)	Etinil-ösztadiol: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Norgesztimát/Etinil ösztadiol/ Emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	
Injekció: Depo-medroxiprogesteron- acetát (DMPA)/Efavirenz (150 mg im. egyszeri adag DMPA)	Egy 3 hónapos gyógyszerkölcsonhatási vizsgálat során nem találtak szignifikáns különbséget az MPA farmakokinetikájának paramétereiben az efavirent tartalmazó antiretrovirális kezelésben részesülő és az antiretrovirális kezelésben nem részesülő betegek körében. Hasonló eredményeket találtak más kutatók is, habár a második vizsgálat során a plazma MPA szintek nagyobb különbségeket mutattak. Mindkét vizsgálat során az efavirent és DMPA-t kapó betegek plazma progesteron szintje alacsony maradt, ami konzisztens az ovuláció szuppressziójával.	A rendelkezésre álló korlátozott mennyiségű adat miatt, a hormonális fogamzásgátlók mellett a fizikai fogamzásgátlás valamely megbízható módját is alkalmazni kell (lásd 4.6 pont).
DMPA/Tenofovir-dizoproxil	Az interakciót nem vizsgálták.	

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} , és C _{min} változás, 90%-os konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	Az Atriplával történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil-245 mg)
DMPA/Emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	
Implantátum: Etonogesztrel/Efavirenz	Az interakciót nem vizsgálták. Az etonogesztrel csökkent expozíciója várható (CYP3A4 indukció). A forgalomba hozatalt követően esetenként az etonogesztrellel történő fogamzásgátlás hatástalanságát jelentették efavirenz szedő betegek esetén.	A hormonális fogamzásgátlók mellett a fizikai fogamzásgátlás valamely megbízható módját is alkalmazni kell (lásd 4.6 pont).
Etonogesztrel/Tenofovir-dizoproxil	Az interakciót nem vizsgálták.	
Etonogesztrel/Emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	
IMMUNSUPPRESSZÁNSOK		
A CYP3A4 által metabolizált immunszuppresszánsok (például ciklosporin, takrolimusz, szirolimusz)/Efavirenz	Az interakciót nem vizsgálták. ↓ immunszuppresszáns-expozíció várható (CYP3A4 indukció). Ezeknek az immunszuppresszánsoknak várhatóan nincs hatása az efavirenz expozíciójára.	Szükségessé válhat az immunszuppresszánsok dózismódosítása. Az Atripla-kezelés megkezdése vagy leállítása után legalább két héten át javasolt gondosan monitorozni az immunszuppresszáns koncentrációját (a stabil koncentráció eléréséig).
Takrolimusz/Emtricitabin/Tenofovir-dizoproxil (0,1 mg/kg q.d./200 mg/245 mg q.d.)	Takrolimusz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔ Tenofovir-dizoproxil: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔	
ÓPIÁTOK		
Metadon/Efavirenz (35- 100 mg q.d./600 mg q.d.)	Metadon: AUC: ↓ 52% (↓ 33 – ↓ 66) C _{max} : ↓ 45% (↓ 25 – ↓ 59) (CYP3A4 indukció) Egy HIV-fertőzött, iv. drogokat fogyasztó betegeken végzett vizsgálat során az efavirenz metadonnal történő együttes adása a metadon plazmaszintjének csökkenését és ópiátelvonási tünetek megjelenését idézte elő. Az elvonási tünetek enyhítése érdekében a metadon dózisát átlagosan 22%-kal növelték.	.Az Atripla-val történő együttes alkalmazás kerülendő a QTC-intervallum megnyúlása miatt (lásd 4.3 pont).

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} , és C _{min} változás, 90%-os konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	Az Atriplával történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil-245 mg)
Metadon/Tenofovir-dizoproxil (40-110 mg q.d./245 mg q.d.)	Metadon: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	
Metadon/Emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	
Buprenorfin/naloxon/Efavirenz	Buprenorfin: AUC: ↓ 50% Norbuprenorfin: AUC: ↓ 71% Efavirenz: Nincs klinikailag jelentős farmakokinetikai interakció.	A buprenorfin-expozíció csökkenésének ellenére egy betegnél sem jelentkeztek megvonási tünetek. A buprenorfin dózis módosítása nem feltétlenül szükséges az Atriplával való együttes alkalmazás esetén.
Buprenorfin/naloxon/Emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	
Buprenorfin/naloxon/Tenofovir-dizoproxil	Az interakciót nem vizsgálták.	

¹ A szofosbuvir elsődleges metabolitja a keringésben.

Egyéb gyógyszerekkel végzett vizsgálatok

Nem tapasztaltak klinikailag jelentős farmakokinetikai kölcsönhatásokat efavirenz és azitromicin, cetirizin, fozamprenavir/ritonavir, lorazepam, nelfinavir, zidovudin, alumínium-/magnézium-hidroxidot tartalmazó gyomorsavlekötők, famotidin vagy flukonazol együttes alkalmazásakor. Az efavirenz és egyéb azol gombaellenes szerek (pl.: ketokonazol) esetleges interakcióit nem vizsgálták.

Emtricitabin és sztavudin, zidovudin vagy famciklovir együttes alkalmazásakor nem tapasztaltak klinikailag jelentős kölcsönhatást. A tenofovir-dizoproxil és az emtricitabin, nelfinavir vagy ribavirin együttes alkalmazása esetén klinikailag jelentős farmakokinetikai kölcsönhatást nem tapasztaltak.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők (lásd alább és 5.3 pont.)

Az Atriplát szedő nőknek el kell kerülniük a teherbe esést. A fogamzóképes nőknél terhességi tesztet kell elvégezni az Atripla-kezelés megkezdése előtt.

Fogamzásgátlás férfiak és nők esetében

Az Atripla szedése mellett minden esetben mechanikus fogamzásgátlást is kell alkalmazni az egyéb fogamzásgátló módszerek (pl. a szájon át szedett vagy más hormonális fogamzásgátlók, lásd 4.5 pont) mellett. Az efavirenz hosszú felezési ideje miatt az Atripla szedésének abbahagyását követő 12 hét során ajánlatos megfelelő fogamzásgátlást alkalmazni.

Terhesség

Efavirenz: Hét retrospektív jelentés érkezett a velőcsőzáródási rendellenességeknek megfeleltethető eltérésekről, ide értve a meningomyelokelét, melyeknél az expozíció minden esetben olyan anyáknál következett be, akik az első trimeszterben kaptak efavirenzt tartalmazó kezelést (kivéve minden efavirenz-tartalmú fix kombinációs tablettát). A fix dózisé, efavirenzt, emtricitabint és tenofovir-dizoproxil tartalmazó kombinációs tabletták alkalmazása mellett két további (1 prospektív és 1 retrospektív) esetet jelentettek, köztük olyan eseményeket is, amelyek a velőcsőzáródási rendellenességekkel konzisztensek voltak. Ezen események és az efavirenz alkalmazása között nem mutattak ki ok-okozati összefüggést, az esetleges kapcsolat közöttük ismeretlen. Mivel a velőcsőzáródási rendellenességek a magzati fejlődés első 4 hetében alakulnak ki (a velőcső záródásának ideje alatt), ez a potenciális kockázat érintheti a terhesség első trimeszterében efavirenzt kapó nőket.

2013 júliusáig a retrovírus-elleni kezelés mellett létrejövő terhességek adatbázisába 904 prospektív jelentés érkezett a terhesség első trimeszterében bekövetkező efavirenztartalmú kezelési sémák alkalmazásáról, melyek közül 766 élveszületéssel végződött. A jelentések alapján egy gyermeknek velőcsőzáródási rendellenessége volt, az egyéb születési rendellenességek gyakorisága és típusai pedig hasonlítottak az efavirenzt nem tartalmazó kezelésnek kitett gyermekek és a HIV-negatív kontrollszemélyek körében megfigyeltekhez. Az általános népesség körében a velőcsőzáródási rendellenességek előfordulási aránya 0,5-1 eset 1000 élveszületésre vetítve.

Fejlődési rendellenességeket észleltek az efavirenzzel kezelt majmok magzatainál (lásd 5.3 pont).

Emtricitabin és tenofovir-dizoproxil: Terhes nőknél történő vizsgálat eredményeként rendelkezésre álló nagy mennyiségű adat (több mint 1000 terhességi vizsgálati eredmény) nem igazolt az emtricitabin és a tenofovir-dizoproxil alkalmazásával összefüggő malformatív vagy főtális/neonatalis toxicitást. Az emtricitabinnal és tenofovir-dizoproxillal végzett állatkísérletek nem igazoltak reprodukív toxicitást (lásd 5.3 pont).

Az Atripla alkalmazása nem javallt terhesség alatt, kivéve, ha a nő klinikai állapota szükségessé teszi az efavirenz + emtricitabin + tenofovir-dizoproxillal történő kezelést.

Szoptatás

Kimutatták, hogy az efavirenz, az emtricitabin és a tenofovir kiválasztódik a humán anyatejbe. Az efavirenz, az emtricitabin és a tenofovir újszülött gyermekekre/csecsemőre gyakorolt hatásának megítéléséhez elégtelen mennyiségű információ áll rendelkezésre. Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. Ezért az Atripla alkalmazása nem javallt a szoptatás alatt.

Általában véve javallt, hogy a HIV-fertőzött nők ne szoptassák csecsemőiket, annak érdekében, hogy elkerüljék a HIV-vírus továbbadását csecsemőiknek.

Termékenység

Az Atripla humán alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Állatkísérletek nem igazolták az efavirenz, emtricitabin vagy tenofovir-dizoproxil termékenységre gyakorolt káros hatását.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták, azonban mind az efavirenz, mind az emtricitabin és a tenofovir-dizoproxil kezelés során szédülés lépett fel. Az efavirenz ezenkívül ronthatja az összpontosítási képességet és/vagy aluszékonyságot eredményezhet. A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy ha e tüneteket észlelik, kerülniük kell a potenciálisan veszélyes tevékenységeket (például a gépjárművezetést vagy a gépek kezelését).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az efavirenz, emtricitabin és tenofovir-dizoproxil kombinációját 460 betegen vizsgálták egyrészt a fix kombinációjú Atripla tableta formájában (AI266073 sz. vizsgálat), másrészt mint alkotórészterméket (GS-01-934 sz. vizsgálat). A mellékhatások általában megegyeztek azokkal, amelyeket a korábbi vizsgálatokban az egyes hatóanyagok esetében észleltek. A leggyakrabban jelentett mellékhatások lehetséges módon vagy valószínűleg összefüggésbe hozhatók az Atriplával az AI266073 sz. vizsgálat során, ahol a max. 48 héten át kezelt betegek között előfordultak pszichiátriai kórképek (16%), idegrendszeri betegségek (13%) és emésztőrendszeri tünetek (7%).

Súlyos bőrreakciókról, pl. Stevens-Johnson szindrómáról és erythema multiforméről; neuropszichiátriai mellékhatásokról (köztük súlyos depresszió, öngyilkosság eredetű halál, pszichóziszerű magatartás, görcsrohamok); súlyos, a májat érintő eseményekről, pancreatitistről és tejsavas acidózisról (ami néha halálos volt) számoltak be.

Ritkán beszámoltak vesekárosodásról, veseelégtelenségről vagy nem gyakran előforduló proximális renalis tubulopathia eseményekről is (köztük Fanconi-szindrómáról), melyek néha csont rendellenességekhez vezettek (ritkán törésekhez hozzájáruló módon). Ajánlatos figyelemmel kísérni a vesefunkciót azoknál a betegeknél, akik Atriplát kapnak (lásd 4.4 pont).

HIV-vel HBV-vel is feltöltött betegeknél az Atripla-kezelés abbahagyása a hepatitis akut súlyosbodásával járhat együtt (lásd 4.4 pont).

Az Atripla étellel együtt történő bevétele növelheti az efavirenz-expozíciót és a mellékhatások gyakoriságának növekedését okozhatják (lásd 4.4 és 5.2 pont).

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A mellékhatások az Atriplával kapcsolatos és az Atripla alkotórészeinek antiretrovirális kombinációs kezelésekként összefüggő klinikai vizsgálatok eredményeiből és a forgalomba hozatalt követő tapasztalatok alapján ismertek, s ezeket foglalja össze a lenti 2. Táblázat szervrendszerek, abszolút gyakoriság és a mellékhatásokat kiváltó Atripla-összetevők szerint. Az egyes gyakorisági csoportokon belül a nemkívánatos hatások a súlyosság csökkenésének sorrendjében szerepelnek. A gyakoriság meghatározásai: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$).

Az Atripla alkalmazásával összefüggő mellékhatások: Az AI266073 sz. vizsgálat során (48 hét; n = 203) észlelt, a kezelés során megjelent mellékhatások, amelyek lehetséges vagy valószínű összefüggésben álltak az Atriplával, és amelyeket nem hoztak összefüggésbe az Atripla egyes hatóanyagaival, a következők voltak:

- Gyakori: - anorexia
- Nem gyakori: - szájszárazság
- inkoherens beszéd
- fokozott étvágy
- csökkent libidó
- myalgia

2. Táblázat: Az Atriplával társított mellékhatások azon Atripla-összetevők szerint, melyeknek a mellékhatások tulajdoníthatók

	Atripla		
	Efavirenz	Emtricitabin	Tenofovir-dizoproxil
<i>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</i>			
Gyakori		neutropenia	
Nem gyakori		anaemia ¹	

	Atripla		
	Efavirenz	Emtricitabin	Tenofovir-dizoproxil
<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek:</i>			
Gyakori		allergiás reakciók	
Nem gyakori	túlérzékenység		
<i>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek:</i>			
Nagyon gyakori			hypophosphataemia ²
Gyakori	hypertriglyceridaemia ³	hyperglykaemia, hypertriglyceridaemia	
Nem gyakori	hypercholesterinaemia ³		hypokalaemia ²
Ritka			tejsavas acidózis
<i>Pszichiátriai kórképek:</i>			
Gyakori	depresszió (1,6%-a súlyos) ³ , szorongás ³ , szokatlan álmok ³ , álmatlanság ³	szokatlan álmok, álmatlanság	
Nem gyakori	öngyilkossági kísérlet ³ , öngyilkossági gondolatok ³ , pszichózis ³ , mánia ³ , paranoia ³ , hallucináció ³ , eufória ³ , érzelmi labilitás ³ , zavarodottság ³ , agresszió ³ , katatónia ³		
Ritka	befejezett öngyilkosság ^{3,4} , téveszmék ^{3,4} , neurózis ^{3,4}		
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek:</i>			
Nagyon gyakori		fejfájás	szédülés
Gyakori	cerebellaris koordinációs és egyensúlyi zavarok ³ , aluszékonyság (2,0%) ³ , fejfájás (5,7%) ³ , figyelemzavar (3,6%) ³ , szédülés (8,5%) ³	szédülés	fejfájás
Nem gyakori	konvulzió ³ , amnézia ³ , rendellenes gondolkodás ³ , ataxia ³ , egyensúlyzavar ³ , agitáció ³ , reszketés		
<i>Szembetegségek és szemészeti tünetek:</i>			
Nem gyakori	homályos látás		
<i>A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei:</i>			
Nem gyakori	tinnitus, vertigo		

	Atripla		
	Efavirenz	Emtricitabin	Tenofovir-dizoproxil
<i>Érbetegségek és tünetek:</i>			
Nem gyakori	kipirulás		
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek:</i>			
Nagyon gyakori		hasmenés, hányinger	hasmenés, hányás, hányinger
Gyakori	hasmenés, hányás, hasi fájdalom, hányinger	emelkedett amilázszint, beleértve a pancreas-amilázt is, emelkedett szérum lipázszint, hányás, hasi fájdalom, dyspepsia	hasi fájdalom, hasi distensio, flatulencia
Nem gyakori	pancreatitis		pancreatitis
<i>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek:</i>			
Gyakori	emelkedett aszpartát-aminotranszferáz (AST), emelkedett alanin-aminotranszferáz (ALT), emelkedett gamma-glutamil-transzferáz (GGT)	emelkedett szérumAST szint és/vagy emelkedett szérum ALT szint, hyperbilirubinaemia	emelkedett transzaminázszintek
Nem gyakori	akut hepatitis		
Ritka	májelégtelenség ^{3,4}		steatosis hepatis, hepatitis
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei:</i>			
Nagyon gyakori	kiütés (középsúlyos-súlyos, 11,6%; minden fokozat, 18%) ³		kiütés
Gyakori	pruritus	vesicubullusos kiütés, pustularis kiütés, maculopapulosus kiütés, kiütés, viszketés, csalánkiütés, bőrelszíneződés (fokozott pigmentáció) ¹	
Nem gyakori	Stevens-Johnson-szindróma, erythema multiforme ³ , súlyos kiütés (< 1%)	angiooedema ⁴	
Ritka	fotoallergiás dermatitis		angiooedema

	Atripla		
	Efavirenz	Emtricitabin	Tenofovir-dizoproxil
<i>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei:</i>			
Nagyon gyakori		emelkedett kreatinínaszint	
Nem gyakori			rhabdomyolysis ² , izomgyengeség ²
Ritka			osteomalacia (csontfájdalommal és ritkán csonttöréssel jelentkezhet) ^{2,4} , myopathia ²
<i>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek:</i>			
Nem gyakori			emelkedett kreatininszint, proteinuria, proximális renális tubulopathia (beleértve a Fanconi-szindrómát is)
Ritka			veseelégtelenség (akut és krónikus), akut tubularis necrosis, nephritis (beleértve az akut interstitialis nephritist is) ⁴ , nefrogén diabetes insipidus
<i>A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek:</i>			
Nem gyakori	gynaecomastia		
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók:</i>			
Nagyon gyakori			fáradtság
Gyakori	kimerültség	fájdalom, fáradtság	

¹Az anaemia gyakori, a bőrszíneződés (fokozott pigmentáció) pedig nagyon gyakori volt, amikor az emtricitabint gyermekgyógyászati betegeknek alkalmazták.

²Ez a mellékhatás a proximális renális tubulopathia következményeként fordulhat elő. Amennyiben ez az állapot nem áll fenn, akkor ez a mellékhatás nincs ok-okozati összefüggésben a tenofovir-dizoproxillal.

³A további részleteket lásd a 4.8 pontban, a Kiválasztott mellékhatások leírása c. részben

⁴Ezt a mellékhatást az efavirenz, az emtricitabin és a tenofovir-dizoproxil esetében is a forgalomba hozatalt követő ellenőrzés során figyelték meg. A gyakorisági kategóriát a klinikai vizsgálatokban efavirenzrel kezelt (n = 3969), vagy a randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatokban emtricitabint kapó (n = 1563), illetve a randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatokban és a kiterjesztett hozzáférésű programban részt vett tenofovir-dizoproxilt kapó (n = 7319) betegek létszáma alapján elvégzett statisztikai számíttással határozták meg.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Kiütés: Az efavirenz klinikai vizsgálataiban a kiütések rendszerint enyhe-középsúlyos maculopapulosus bőrkiütések voltak, melyek az efavirenzkezelés megkezdését követő két héten belül jelentkeztek. A legtöbb betegnél a kiütés az efavirenzkezelés folytatása esetén egy hónapon belül megszűnt. Az Atripla adása folytatható azoknál a betegeknek, akiknél a terápiát kiütés miatt szakították félbe. Az Atripla alkalmazásának újakezdésekor megfelelő antihisztaminok és/vagy kortikoszteroidok adása javasolt.

Pszichiátriai tünetek: Fokozott a 2. táblázat efavirenzre vonatkozó oszlopában feltüntetett, súlyos pszichiátriai mellékhatások kockázata azoknál a betegeknek, akiknek kórelőzményében pszichiátriai kórképek szerepelnek.

Idegrendszeri tünetek: Idegrendszeri tünetek gyakoriak az Atripla egyik összetevőjével, az efavirenzrel kapcsolatosan. Az efavirenz klinikai kontrollált vizsgálataiban a betegek 19%-a észlelt középsúlyos-súlyos (2% súlyos) idegrendszeri tüneteket, és a betegek 2%-a hagyta abba a kezelést ilyen tünetek miatt. Ezek rendszerint az efavirenzterápia első 1-2 napjában kezdődtek, és az első 2-4 hét után rendszerint megszűntek. Gyakrabban léphetnek fel, ha az Atriplát étellel együtt veszik be, ami valószínűleg az efavirenz megnövekedett plazmaszintjeinek tulajdonítható (lásd 5.2 pont). Úgy tűnik, hogy a gyógyszer lefekvés előtti bevétele javítja a tünetek tolerálhatóságát (lásd 4.2 pont).

Efavirenz által okozott májelégtelenség: A forgalomba hozatalt követően bejelentett májelégtelenséget (olyan eseteket is beleértve, amikor a betegeknek nem volt korábbi májbetegségük vagy egyéb azonosítható rizikótényezőjük) olykor fulmináns lefolyás jellemezte, és néhány esetben májátültetésig vagy a beteg haláláig progrediált.

Vesekárosodás: Mivel az Atripla vesekárosodást okozhat, a veseműködés monitorozása javasolt (lásd 4.4 és 4.8 pont, A biztonságossági profil összefoglalása). A proximális renális tubulopathia a tenofovir-dizoproxil elhagyása után általában rendeződött vagy javult. Néhány betegnél azonban a tenofovir-dizoproxil-kezelés megszakítása ellenére nem rendeződött teljes mértékben a kreatinin-clearance csökkenése. Vesekárosodás szempontjából veszélyeztetett betegeknél (például a kezelés megkezdésekor veseműködési zavar kockázati tényezővel rendelkező, előrehaladott HIV-betegségben szenvedő vagy egyidejűleg nephrotoxicus gyógyszerekkel kezelt betegeknél) fokozottabb a kockázata annak, hogy a tenofovir-dizoproxil-kezelés megszakítása ellenére nem rendeződik teljes mértékben a vesefunkció (lásd 4.4 pont).

Gyógyszerkölsönhatás didanozinnal: A didanozin és az Atripla együttes alkalmazása nem ajánlott, mert a szisztémás didanozin-expozíció 40-60%-os fokozódásához vezet, amely növelheti a didanozinnal összefüggésbe hozható mellékhatások veszélyét (lásd 4.5 pont). Ritkán beszámoltak pancreatitisről és tejsavas acidózisról, ami néha halálos volt.

Anyagcsere-paraméterek: Antiretrovirális terápia során a testtömeg és a vérlipid- és vércukorszint megemelkedhet (lásd 4.4 pont).

Immunreaktivációs szindróma: Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegekben a CART megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális oportunist fertőzésekkel szemben gyulladáso reakció léphet fel. Autoimmun betegségek (pl. Basedow-kór és autoimmun hepatitis) előfordulását is jelentették, azonban a bejelentések szerint a jelentkezésig eltelt idő rendkívül változó, és ezek az események a kezelés elkezdése után több hónappal is előfordulhatnak (lásd 4.4 pont).

Osteonecrosis: Osteonecrosis esetekről számoltak be, különösen az általánosan ismert rizikófaktorú betegek, az előrehaladott HIV-betegségben szenvedők és a hosszútávú CART-ban részesült betegek esetében. Ennek gyakorisága nem ismert (lásd 4.4 pont).

Gyermekek

Tizennyolc évesnél fiatalabb gyermekek esetén nem állnak rendelkezésre megfelelő biztonságossági adatok. Az Atripla alkalmazása ebben a betegpopulációban nem javasolt (lásd 4.2 pont).

Egyéb speciális populációk

Idősek: Az Atriplát 65 év feletti betegeknél nem vizsgálták. Tekintettel arra, hogy idős betegeknél nagyobb valószínűséggel fordul elő csökkent máj-, illetve veseműködés, ezért az idős betegek Atriplával való kezelésekor elővigyázatosság szükséges (lásd 4.2 pont).

Vesekárosodásban szenvedő betegek: Mivel a tenofovir-dizoproxil nephrotoxicitást okozhat, a veseműködés szoros monitorozása javasolt minden, enyhe vesekárosodásban szenvedő, Atriplával kezelt betegnél (lásd 4.2, 4.4 és 5.2 pont).

HIV/HBV vagy HCV vírussal is fertőzött betegek: A GS-01-934 sz. vizsgálatban csak korlátozott számban voltak HBV (n = 13), illetve HCV (n = 26) vírussal is fertőzött betegek. Az efavirenz, emtricitabin és tenofovir-dizoproxil mellékhatásprofilja HIV és HBV vírussal, illetve HIV és HCV vírussal egyaránt fertőzött betegek esetében hasonló volt ahhoz, amit a kizárólag HIV-fertőzött betegeknél figyeltek meg. Ugyanakkor, amint az ebben a betegcsoportban várható volt, az AST és ALT növekedés sokkal gyakoribb volt, mint általában a HIV-fertőzött betegek esetében.

A hepatitis súlyosbodása a kezelés megszakítását követően: HBV vírussal is fertőzött HIV-betegek esetében a kezelés megszakítását követően klinikailag és laboratóriumi vizsgálatokkal igazolható hepatitis alakulhat ki (lásd 4.4 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Egyes betegek, akik véletlenül naponta kétszer 600 mg dózisban vették be az efavirenzt, az idegrendszeri tünetek fokozott jelentkezéséről számoltak be. Egy beteg önkéntelen izomösszehúzóódásokat tapasztalt.

Túlادagolás esetén a beteget monitorozni a toxicitás tüneteinek megjelenésére (lásd 4.8 pont), és szükség esetén standard szupportív kezelést kell alkalmazni.

Az aktív szén esetleges alkalmazása elősegíti a fel nem szívódott efavirenz szervezetből való eltávolítását. Az efavirenz túlادagolásának specifikus ellenszere nincs. Mivel az efavirenz erősen kötődik a fehérjékhez, nem valószínű, hogy dialízissel jelentősebb mennyiséget el lehetne távolítani a vérből.

Az emtricitabin dózis maximum 30%-a és a tenofovir dózis körülbelül 10%-a távolítható el hemodialízis útján. Ezidáig nem ismert, hogy az emtricitabin vagy a tenofovir eltávolítható-e peritoneális dialízis útján.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Vírusellenes szerek szisztémás alkalmazásra, vírusellenes szerek HIV-fertőzés kezelésére, kombinációk, ATC kód: J05AR06

Hatásmechanizmus és farmakodinámiás hatások

Az efavirenz a HIV-1 nem-nukleozid reverz transzkriptáz gátlója (NNRTI). Az efavirenz a HIV-1 reverz transzkriptáz (RT) nem-kompetitív inhibitora, és nem gátolja jelentős mértékben a HIV-2 RT-t, illetve a celluláris DNS-polimerázokat (α , β , γ vagy δ). Az emtricitabin citidin nukleozidanalóg. A tenofovir-dizoproxil *in vivo* tenofovorrá alakul, amely az adenzin-monofoszfát nukleozid monofoszfát (nukleotid) analógja.

Az emtricitabint és tenofovirt a sejt enzimjei foszforilálják, amelynek során emtricitabin-trifoszfát és tenofovir-difoszfát keletkezik. *In vitro* vizsgálatok kimutatták, hogy az emtricitabin és a tenofovir a sejtben kombinálódva teljes mértékben foszforilálódhat. Az emtricitabin-trifoszfát és tenofovir-difoszfát kompetitíven gátolja a HIV-1 reverz transzkriptázt, ami a DNS-lánc terminációjához vezet.

Az emtricitabin-trifoszfát és tenofovir-difoszfát az emlős DNS-polimerázok gyenge inhibitora, és mitokondriumokra kifejtett toxikus hatásuk sem *in vitro*, sem *in vivo* nem volt kimutatható.

Kardiális elektrofiziológia

Az efavirenznek a QT-intervallum megnyúlására gyakorolt hatását pozitív és placebo-kontrollos, rögzített egyszekvenciájú 3-periódusos, háromkaros keresztvezéssel QT vizsgálatban értékelték 58 egészséges, CYP2B6 polimorfizmussal rendelkező vizsgálati alanyánál. Az efavirenz átlagos C_{max} értéke a CYP2B6 *6/*6 genotípusú betegekénél a 14 napon át alkalmazott 600 mg-os dózist követően 2,25-szöröse volt a CYP2B6 *1/*1 genotípusú betegek átlagos C_{max} értékének. Az efavirenz-koncentráció és a QTc-megnyúlás között pozitív összefüggést figyeltek meg. A koncentráció-QTc összefüggés alapján az átlagos QTc megnyúlás és a konfidencia intervallum 90%-os felső értéke 8,7 millimásodperc és 1,3 millimásodperc volt a CYP2B6*6/*6 genotípusú betegekénél a 14 napon át alkalmazott napi 600 mg -os dózis esetén (lásd 4.5. pont).

In vitro vírusellenes aktivitás

Az efavirenz a legtöbb olyan izolátum ellen, amely nem a B kládba tartozik (A, AE, AG, C, D, F, G, J és N altípus) vírusellenes aktivitást mutatott, de az O-csoportba tartozó vírusok ellen csak csökkent vírusellenes aktivitással bírt. Az emtricitabin a HIV-1 A, B, C, D, E, F és G kládjai ellen mutatott vírusellenes aktivitást. A tenofovir a HIV-1 A, B, C, D, E, F, G és O kládjai ellen mutatott vírusellenes aktivitást. Mind az emtricitabin, mint a tenofovir vírus törzs-specifikus aktivitást mutatott a HIV-2-vel szemben és vírusellenes aktivitást fejtett ki a HBV-vel szemben.

In vitro antivirális aktivitást vizsgáló kombinált vizsgálatokban additív, illetve szinergista antivirális hatást figyeltek meg az efavirenz és az emtricitabin, az efavirenz és a tenofovir, illetve az emtricitabin és a tenofovir együttes adásakor.

Rezisztencia

Az efavirenz rezisztencia sejttenyészetben meghatározható és egyszeres vagy többszörös HIV-1 RT aminosav-szubsztitúciót eredményez, beleértve az L100I, V108I, V179D és Y181C szubsztitúciókat. A K103N volt a leggyakrabban észlelt RT-szubsztitúció azokból a betegekben származó vírus izolátumok esetén, akiknél az efavirenz klinikai vizsgálataiban a vírusterhelés jelentős mértékű újbóli fokozódását tapasztalták. Az RT 98-as, 100-as, 101-es, 108-as, 138-as, 188-as, 190-es vagy 225-ös pozícióiban bekövetkezett szubsztitúciókat szintén megfigyeltek, de csekélyebb gyakorisággal, és gyakran csak a K103N-nel kombinálva. Az efavirenz, a nevirapin és a delavirdin sejttenyészetben meghatározott keresztrezisztencia-profilja azt mutatta, hogy a K103N-szubsztitúció fogékonyság-csökkenést eredményez mindhárom NNRTI-vel szemben.

Az efavirenz és az NRTI-k közötti keresztrezisztencia lehetősége az eltérő kötőhelyek és a különböző hatásmechanizmus miatt csekély. Az efavirenz és a proteázgátlók közötti keresztrezisztencia lehetősége – a célnyímek különbözősége miatt – csekély.

Rezisztencia jelent meg *in vitro* és egyes HIV-1 fertőzött betegekben az M184V vagy M184I mutáció kialakulása miatt emtricitabinra és a K65R mutáció kialakulása miatt tenofovorra. Az emtricitabin rezisztens M184V/I mutációt hordozó vírusok keresztrezisztensnek bizonyultak a lamivudinnal szemben, viszont érzékenyek maradtak a didanozinra, a sztavudinra, a tenofovorra és a zidovudinra. A K65R mutáció az abakavirral vagy didanozinnal kezelt törzseknél is megjelenik, és az ezekkel a hatóanyagokkal, valamint lamivudinnal, emtricitabinnal és tenofovorról szembeni érzékenység csökkenéséhez vezet. Kerülendő a tenofovir-dizoproxil alkalmazása olyan, korábban már antiretrovirális gyógyszerekkel kezelt betegekben, akiknél K65R mutációt hordozó HIV-1 jelent meg. Mind a K65R, mind az M184V/I mutáció maradéktalanul érzékeny maradt az efavirenzre. Ezenkívül a HIV-1 reverz transzkriptázban a tenofovir hatására K70E-szubsztitúció szelekciója következett be, ami az abakavirral, emtricitabinnal, lamivudinnal és tenofovorról szemben csökkent érzékenységet eredményez.

Az olyan betegek, akiknél három vagy több, az M41L vagy az L210W reverz transzkriptáz mutációt tartalmazó, timidinanalóggal összefüggésbe hozható HIV-1-mutáció (*thymidine analogue associated mutation, TAM*) jelent meg, csökkent érzékenységet mutattak a tenofovir-dizoproxillal szemben.

In vivo rezisztencia (korábban antiretrovirálisan nem kezelt betegek): Egy 144 hetes nyílt elrendezésű, randomizált klinikai vizsgálatban (GS-01-934), melynek során antiretrovirális kezelésben korábban nem részesült betegeknél efavirenz, emtricitabin és tenofovir-dizoproxil különálló készítményeit (vagy a 96. héttől a 144. hétig efavirenz mellett emtricitabin és tenofovir-dizoproxil fix kombinációját (Truvada)) alkalmazták, az összes olyan beteg plazma HIV-1 izolátumain elvégezték a genotipizálást a vizsgálat 144. hetében vagy a vizsgálatból történő korai kieséskor, akiknek a HIV RNS értéke bizonyítottan > 400 kópia/ml volt (lásd a *Klinikai tapasztalat* részt). A 144. héten kapott eredmények:

- M184V/I mutáció az efavirenz + emtricitabin + tenofovir-dizoproxil csoportba tartozó betegek analizált izolátumainak 2/19 részében (10,5%), illetve az efavirenz + lamivudin/zidovudin csoportba tartozó betegek analizált izolátumainak 10/29 részében (34,5%) fejlődött ki (p-érték < 0,05, Fisher-próba, mely az emtricitabin + tenofovir-dizoproxil csoportot hasonlítja össze a lamivudin/zidovudin csoporttal az összes beteg vonatkozásában).
- Az analizált vírus nem tartalmazott K65R vagy a K70E mutációt.
- Az efavirenzzel szemben mutatott genotípusos rezisztencia, főként a K103N mutáció a vírusban az efavirenz + emtricitabin + tenofovir-dizoproxil csoportba tartozó betegek 13/19 részénél (68%), illetve az efavirenz + lamivudin/zidovudin csoportba tartozó betegek 21/29 (72%) részénél fejlődött ki. A rezisztens mutációk kifejlődésének összegzése a 3. táblázatban látható.

3. táblázat: A GS-01-934-es számú, 144 hetes vizsgálat során kialakult rezisztencia

	Efavirenz+ emtricitabin+ tenofovir-dizoproxil (N=244)		Efavirenz+ lamivudin/zidovudin (N=243)	
Rezisztenciaanalízis a 144. héten	19		31	
A kezelés során vizsgált genotípusok	19	(100%)	29	(100%)
Efavirenzrezisztencia ¹	13	(68%)	21	(72%)
K103N	8	(42%)	18*	(62%)
K101E	3	(16%)	3	(10%)
G190A/S	2	(10,5%)	4	(14%)
Y188C/H	1	(5%)	2	(7%)
V108I	1	(5%)	1	(3%)
P225H	0		2	(7%)
M184V/I	2	(10,5%)	10*	(34,5%)
K65R	0		0	
K70E	0		0	
TAM-ok ²	0		2	(7%)

* p-érték < 0,05, Fisher-próba, mely az efavirenz + emtricitabin + tenofovir-dizoproxil csoportot hasonlítja össze az efavirenz + lamivudin/zidovudin csoporttal az összes beteg vonatkozásában

¹ Az egyéb efavirenzzel szemben rezisztens mutációk közé tartoznak az A98G (n=1), K103E (n=1), V179D (n=1) és az M230L (n=1) jelűek.

² A timidinanalógokkal kapcsolatos mutációk közé tartoznak a D67N (n=1) és a K70R (n=1) jelűek.

A GS-01-934 nyílt elrendezésű, kiterjesztett fázisú vizsgálatban, ahol a betegek éhgyomorra kaptak Atriplát, 3 további rezisztenciaeset fordult elő. Mind a 3 beteg fix dózisban kapta a kombinált lamivudint és zidovudint (Combivir) és efavirenzet 144 hétig, majd Atriplára állították át őket. Két megerősített virológiai rebounddal bíró betegnél NNRTI rezisztenciához kapcsolódó, efavirenz

szubsztitúciók alakultak ki, többek között K103N, V106V/I/M és Y188Y/C reverz transzkriptáz szubsztitúciók a 240. héten (96. hete kapott Atriplát) és 204. héten (60. hete kapott Atriplát). A harmadik betegnél előzetes NNRTI rezisztenciához kapcsolódó efavirenz szubsztitúciók és M184V reverz transzkriptáz rezisztenciához kapcsolódó emtricitabin szubsztitúciók alakultak ki az Atripla kiterjesztési fázisba való belépéskor, és szuboptimális virológiai válaszreakciót tapasztaltak, és K65K/R, S68N és K70K/E NRTI rezisztenciához kapcsolódó szubsztitúciók alakultak ki a 180. héten (36. hete kapott Atriplát).

A gyógyszerekkel kapcsolatos *in vivo* rezisztenciát illető további információért kérjük, olvassa el az egyes hatóanyagok alkalmazási előírásait.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Egy 144 hetes, nyílt elrendezésű, randomizált klinikai vizsgálatban (GS-01-934) korábban antiretrovirálisan nem kezelt HIV-1 fertőzöttek vagy napi egyszeri efavirenz, emtricitabin és tenofovir-dizoproxil kezelést, vagy napi kétszeri lamivudin és zidovudin fix kombinációt (Combivir) és napi egyszeri efavirenzt kaptak (kérjük, olvassa el a Truvada alkalmazási előírását). Azon betegek, akik a GS-01-934-es számú, 144 hetes klinikai vizsgálat bármelyik kezelési karját befejezték, lehetőséget kaptak rá, hogy belépjenek a vizsgálat éhgyomorra szedett Atriplával végzett, nyílt elrendezésű, kiterjesztett szakaszába. Az összesen 286, Atriplára átállított betegről rendelkezésre álló adatok: 160 beteg kapott előzetesen efavirenzt, emtricitabint és tenofovir-dizoproxilt, és 126 kapott előzőleg Combivirt és efavirenzt. A két kezdeti kezelési csoportból érkező betegek esetében magas maradt a virológiai szuppresszió aránya azoknál, akik ezután Atriplát kaptak a vizsgálat nyílt elrendezésű, kiterjesztett fázisában. 96 hetes Atripla-kezelés után a HIV-1 RNS plazma koncentráció maradt < 50 kópia/ml a betegek 82%-ánál és < 400 kópia/ml a betegek 85%-ánál („intention to treat” analízis (kezelni szándékozott populáció szerinti elemzés), hiányzó = sikertelen).

Az AI266073 jelzésű, 48 hetes, nyílt elrendezésű, randomizált, HIV-fertőzött betegeken végzett, klinikai vizsgálat az Atripla hatásosságát hasonlította össze egy proteázgátlóval vagy nem nukleozid reverz transzkriptázgátlóval kombinált legalább két nukleozid vagy nukleotid reverz transzkriptázgátlóból (NRTI) álló antiretrovirális terápiával, nem olyan adagolási renddel azonban, amely az Atripla összes összetevőjét tartalmazta (efavirenz, emtricitabin, tenofovir-dizoproxil) Az Atriplát éhgyomorra adták (lásd 4.2 pont). A vizsgálatba történő belépést megelőző legalább három hónapban a betegeknél nem lépett fel az előzetesen alkalmazott antiretrovirális kezelés során virológiai hatástalanság, a betegek nem rendelkeztek olyan ismert HIV-1 mutációval, amely az Atripla három hatóanyaga közül bármelyikre rezisztens, illetve már fennálló vírusszuppresszióval bírtak. A betegek vagy Atriplára váltottak (N=203) vagy folytatták az eredeti antiretrovirális kezelésüket (N=97). A 48-hetes adatok azt mutatták, hogy a randomizáció során az Atripla-csoportba beosztott betegek körében az eredeti kezelési terv mellett elérhető vírusszuppresszió magas szintje fennmaradt (lásd a 4. táblázatot).

4. táblázat: 48 hetes hatásossági adatok az AI266073 jelzésű vizsgálatból, melynek során az Atriplát kombinált antiretrovirális kezelés során víruszuppressziót elért betegeknek alkalmazták

Végpont	Kezelési csoport		Az Atripla és az eredeti kezelési terv közti különbség(95%-os KI)
	Atripla (N=203) n/N (%)	Az eredeti kezelési tervet követő betegek (N=97) n/N (%)	
A HIV-1 RNS < 50 kópia/ml értékkel rendelkező betegek			
PVR (KM)	94,5%	85,5%	8,9% (-7,7% – 25,6%)
H=Kizárt beteg	179/181 (98,9%)	85/87 (97,7%)	1,2% (-2,3% – 6,7%)
H= Sikertelen	179/203 (88,2%)	85/97 (87,67%)	0,5% (-7,0% – 9,3%)
Módosított LOCF	190/203 (93,6%)	94/97 (96,9%)	-3,3 (-8,3% – 2,7%)
A HIV-1 RNS < 200 kópia/ml értékkel rendelkező betegek			
PVR (KM)	98,4%	98,9%	-0,5% (-3,2% – 2,2%)
H=Kizárt beteg	181/181 (100%)	87/87 (100%)	0% (-2,4% – 4,2%)
H=Sikertelen	181/203 (89,21%)	87/97 (89,7%)	-0,5% (-7,6% – 7,9%)

PVR (KM): A Kaplan Meier (KM) módszerrel értékelt tiszta virológiai válasz (pure virologic response: PVR)

H: Hiányzik

Módosított LOCF: post-hoc analízis, amelyben a virológiai hatástalanság, illetve mellékhatások miatt a kezelést abbahagyó betegeket sikertelennek tekintették, más okból kiesőknél az LOCF (last observation carried forward – kezelés alatti utolsó megfigyelés alapján végzett értékelés) módszert alkalmazták.

Amikor a két réteget külön-külön értékelték, az Atriplára váltott betegeknek a válaszarányok számszerűleg alacsonyabbak voltak az előzetesen proteázgátló kezelésben részesült csoportban [92,4% a PVR-t (érzékenységi analízis) elért Atriplát szedő betegeknek, illetve 94,0% az SBR terápiát folytató betegeknek; a különbség (95%-os KI) -1,6%-os (-10,0% – 6,7%) Az előzetesen NNRTI-kezelésben részesült csoportban a válaszarányok 98,9%, illetve 97,4% voltak az Atriplát szedő betegeknek és az SBR terápiát kapó betegeknek külön-külön; a különbség (95%-os KI) 1,4%-os (-4,0% – 6,9%)].

Hasonló tendenciát figyeltek meg egy alcsoport-analízisben azoknál, a korábban már kezelésben részesült betegeknek, akiknek a kiindulási HIV-1-RNS-értéke < 75 kópia/ml volt egy retrospektív kohorsz vizsgálat során. (20 hónapon keresztül gyűjtött adatok, lásd: 5. táblázat).

5. táblázat: A tiszta virológiai válasz fennmaradása (Kaplan Meier % [Standard hiba] [95%-os KI]) a 48. héten a < 75 kópia/ml kiindulási HIV-1-RNS-értékkel rendelkező, korábban már kezelésben részesült betegek esetén, akiknél a megelőző antiretrovirális kezelés típusának megfelelően Atripla-kezelésre váltottak (Kaiser Permanente betegadatbázis)

Előzetesen valamelyik Atripla-hatóanyaggal történt kezelés (N=299)	Előzetesen NNRTI-alapú kezelés (N=104)	Előzetesen PI-alapú kezelés (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%]

Az Atriplával korábban antiretrovirálisan nem kezelt vagy előzőleg széleskörűen kezelt betegeken végzett vizsgálatokból jelenleg nem áll rendelkezésre klinikai adat. Nem áll rendelkezésre Atriplával kapcsolatos klinikai tapasztalat olyan betegek köréből, akik az előzetesen végzett antiretrovirális kezelésre nem reagáltak, illetve akiknél az Atripla egyéb antiretrovirális készítményekkel együttesen került alkalmazásra.

HIV-vel és HBV-vel egyaránt fertőzött betegek

HIV-vel és HBV-vel egyaránt fertőzött betegekkel kapcsolatos korlátozott klinikai tapasztalat azt mutatja, hogy a HIV-fertőzés kezelésére alkalmazott antiretrovirális kombinált terápia keretében adott emtricitabin vagy tenofovir-dizoproxil a HBV DNS mennyiségének csökkenését is eredményezte (emtricitabin: 3 log₁₀ csökkenés, tenofovir-dizoproxil-fumarát: 4-5 log₁₀ csökkenés) (lásd 4.4 pont).

Gyermekek

Az Atripla biztonságosságát és hatásosságát 18 évnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az efavirenz, emtricitabin és tenofovir-dizoproxil különálló gyógyszerformáit használták fel arra, hogy HIV-fertőzésben szenvedő betegeknek egyesével beadva őket megfigyelhessék az efavirenz, az emtricitabin és a tenofovir-dizoproxil farmakokinetikáját. Az Atripla filmtabletta bioekvivalenciáját egy 600 mg-os efavirenz filmtabletta, egy 200 mg-os emtricitabin kemény kapszula és egy (300 mg tenofovir-dizoproxil-fumaráttal egyenértékű) 245 mg-os tenofovir-dizoproxil filmtabletta együttes adásával állapították meg a GS-US-177-0105 jelzésű vizsgálatban, melynek során az egyszeri dózist egészséges önkénteseknek, éhgyomorral adták be (lásd 6. táblázat).

6. táblázat: A GS-US-177-0105 jelzésű vizsgálatból származó összesített farmakokinetikai adatok

Paraméterek	Efavirenz (n=45)			Emtricitabin (n=45)			Tenofovir-dizoproxil (n=45)		
	Teszt	Referencia	GMR (%) (90%KI)	Teszt	Referencia	GMR (%) (90%KI)	Teszt	Referencia	GMR (%) (90%KI)
C_{max} (ng/ml)	2264,3 (26,8)	2308,6 (30,3)	98,79 (92,28, 105,76)	2130,6 (25,3)	2384,4 (20,4)	88,84 (84,02, 93,94)	325,1 (34,2)	352,9 (29,6)	91,46 (84,64, 98,83)
AUC_{0-utolsó} (ng·h/ml)	125.623,6 (25,7)	132.795,7 (27,0)	95,84 (90,73 101,23)	10.682,6 (18,1)	10.874,4 (14,9)	97,98 (94,90, 101,16)	1948,8 (32,9)	1969,0 (32,8)	99,29 (91,02, 108,32)
AUC_{inf} (ng·h/ml)	146.074,9 (33,1)	155.518,6 (34,6)	95,87 (89,63, 102,55)	10.854,9 (17,9)	11.054,3 (14,9)	97,96 (94,86, 101,16)	2314,0 (29,2)	2319,4 (30,3)	100,45 (93,22, 108,23)
T_{1/2} (h)	180,6 (45,3)	182,5 (38,3)		14,5 (53,8)	14,6 (47,8)		18,9 (20,8)	17,8 (22,6)	

Teszt: egyszeri, fix dóziszú, éhgyomorral bevett kombinált tabletták

Referencia: egyszeri adag 600 mg efavirenz tabletták, 200 mg emtricitabin kapszula és 300 mg tenofovir-dizoproxil tabletták, éhgyomorral bevéve

A Teszt és Referencia oszlopokban megadott értékek középértékek (% variációs koefficiens)

GMR: a teszt/referencia arány legkisebb négyzetek módszerével kapott geometriai átlaga,

KI=konfidencia-intervallum

Felszívódás

Az efavirenz plazmaszintjei a fertőzött betegeknél a dózis beadása után 5 órával érték el a csúcskoncentrációt és a dinamikus egyensúlyi plazmakoncentráció 6 – 7 nap alatt alakult ki. A naponta egyszer 600 mg efavirenzzel kezelt 35 betegeknél a dinamikus egyensúlyi állapotban az átlagos C_{max} $12,9 \pm 3,7 \mu\text{M}$ (29%) [átlag \pm S.D. (% C.V.)], a C_{min} $5,6 \pm 3,2 \mu\text{M}$ (57%), az AUC pedig $184 \pm 73 \mu\text{M}\cdot\text{h}$ (40%) volt.

Az emtricitabin gyorsan felszívódik és plazmaszintjei a dózis beadása után 1 – 2 órával érték el a csúcskoncentrációt. 20 HIV-fertőzött betegben a szájon át, többszörös dózisban szedett emtricitabin alkalmazásakor dinamikus egyensúlyi állapotban az átlagos C_{max} $1,8 \pm 0,7 \mu\text{g/ml}$ (átlag \pm S.D.) (39% C.V.), a C_{min} $0,09 \pm 0,07 \mu\text{g/ml}$ (80%), az AUC pedig $10,0 \pm 3,1 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (31%) volt egy 24 órás adagolási intervallum alatt.

Napi egyszer, 300 mg-os dózisban, szájon át szedett tenofovir-dizoproxil HIV-1 fertőzött betegeknek éhgyomorra történő beadását követően a tenofovir csúcskoncentrációját a beadás után egy órán belül érte el, a C_{max} és az AUC (átlag \pm S.D.) (% C.V.) értékei pedig $296 \pm 90 \text{ ng/ml}$ (30%), illetve $2287 \pm 685 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$ (30%) voltak külön-külön. Éhgyomorra történő orális alkalmazást követően a tenofovir biohasznosulása tenofovir-dizoproxilból hozzávetőleg 25%-os volt.

A táplálék hatása

Az Atriplát nem értékelték táplálékkal együtt történő bevitelkor.

Az efavirenz kapszula zsírban gazdag táplálékkal együtt történő bevételekor az efavirenz átlagos AUC-értéke 28%-kal, a C_{max} értéke pedig 79%-kal nőtt a szokásos összetételű táplálékkal együtt történő bevételhez képest. Ha a tenofovir-dizoproxilt és az emtricitabint zsírban gazdag vagy könnyű étellel együtt vették be, az éhgyomorra történő beadáshoz képest a tenofovir átlagos AUC-értéke 43,6 és 40,5%-kal, a C_{max} értéke pedig 16 és 13,5%-kal nőtt, míg az emtricitabin-expozíció változatlan maradt.

Ajánlott az Atripla üres gyomorra való bevétele, mivel az étel megnövelheti az efavirenz-expozíciót, ami a mellékhatások előfordulásának megnövekedett gyakoriságához vezethet (lásd 4.4 és 4.8 pont). A tenofovir-expozíció (AUC) várhatóan 30%-kal alacsonyabb lesz az Atripla üres gyomorra történő bevételekor a tenofovir-dizoproxil önmagában, étellel együttesen történő beviteléhez képest (lásd 5.1 pont).

Eloszlás

Az efavirenz erősen (több mint 99%-ban) kötődik az emberi vérplazma fehérjéihez, elsősorban az albuminhoz.

In vitro körülmények között az emtricitabin kötődése az emberi plazmafehérjékhez 4% alatt van és a 0,02-200 $\mu\text{g/ml}$ -es intervallumban nem függ az expozíciótól. Intravénás alkalmazást követően az emtricitabin megoszlási térfogata körülbelül 1,4 l/kg volt. Az emtricitabin orális alkalmazását követően nagymértékben eloszlik a szervezetben. Az átlagos plazma-vérkoncentráció aránya megközelítőleg 1,0, míg az átlagos sperma-plazmakoncentráció aránya hozzávetőleg 4,0 volt.

In vitro körülmények között a tenofovir kötődése a plazma- vagy szérumfehérjékhez a tenofovir-expozíció 0,01-25 $\mu\text{g/ml}$ -es tartományában kevesebb mint 0,7%, illetve 7,2%. Intravénás alkalmazást követően a tenofovir megoszlási térfogata körülbelül 800 ml/kg volt. A tenofovir orális alkalmazását követően nagymértékben eloszlik a szervezetben.

Biotranszformáció

Embereken folytatott vizsgálatok, valamint az emberi májmikroszómákkal végzett *in vitro* vizsgálatok kimutatták, hogy az efavirenzt elsősorban a CYP rendszer metabolizálja hidroxilált metabolitokká, majd később e hidroxil-metabolitok glükuronidokká alakulnak. E metabolitok jórészt hatástalanok a HIV-1 vírussal szemben. Az *in vitro* vizsgálatok eredményei szerint a CYP3A4 és a CYP2B6 az efavirenz metabolizmusáért felelős legfontosabb izozimek, és hogy az efavirenz gátolja a 2C9, 2C19 és 3A4 CYP izozimeket. *In vitro* vizsgálatokban az efavirenz nem gátolta a CYP2E1-et, míg a CYP2D6-ot és a CYP1A2-t csak a klinikai körülmények között elérhető szinteknél jóval magasabb koncentrációkban gátolta.

Az efavirenz plazmaexpozíció nagyobb mértékű lehet azokban a betegekben, akik a CYP2B6 izozim homozigóta G516T genetikai variánsát hordozzák. Ezen összefüggés klinikai hatásai ismeretlenek, mindazonáltal az efavirenzzel kapcsolatos nemkívánatos események gyakoriságának és súlyosságának lehetséges növekedése nem zárható ki.

Az efavirenzről kimutatták, hogy indukálja a CYP3A4-et és a CYP2B6-ot, és ezáltal megindítja saját metabolizmusát, ami klinikailag releváns lehet egyes betegek esetében. Fertőzésmentes önkéntesekben a 10 napon át naponta több dózisban adott 200 – 400 mg efavirenz az előrejelzettnél (22 – 42%-kal) kisebb mértékű felhalmozódást és rövidebb terminális felezési időt (40 – 55 óra) mutatott (az egy dózist követő felezési idő 52 – 76 óra). Az efavirenzről azt is kimutatták, hogy indukálja az UGT1A1-et. A raltegravir (UGT1A1 szubsztrátum) expozíciói efavirenz jelenlétében csökkentek (lásd 4.5 pont, 1. táblázat). Bár az *in vitro* adatok arra utalnak, hogy az efavirenz gátolja a CYP2C9-t és a CYP2C19-t, voltak ellentmondásos jelentések, melyek szerint mind a kettő növelte is és csökkentette is ezen enzimek szubsztrátumainak expozícióit, amikor *in vivo* efavirenzzel együtt alkalmazták. Az együttes alkalmazás nettó hatása nem ismert.

Az emtricitabin metabolizmusa kis mértékű. Az emtricitabin biotranszformációja során a tiolcsoport oxidálódik és 3'-szulfoxid diasztereomerekké alakul (a dózis körülbelül 9%-a), illetve glükuronsavval konjugálva 2'-O-glükuronid keletkezik (a dózis körülbelül 4%-a). *In vitro* vizsgálatok kimutatták, hogy sem a tenofovir-dizoproxil, sem a tenofovir nem szubsztrátja a CYP enzimeknek. Sem az emtricitabin sem pedig a tenofovir nem gátolja a gyógyszerek biotranszformációjában szerepet játszó legfontosabb humán CYP izoformák bármelyike által mediált *in vitro* gyógyszeranyagcserét. Az emtricitabin a glükuronidációért felelős enzimet, az uridin-5'-difoszfoglükuronil-transzferázt sem gátolja.

Elimináció

Az efavirenz viszonylag hosszú terminális felezési idővel rendelkezik: ez az idő egy dózis után legalább 52 óra (lásd a fent ismertetett bioekvivalencia-vizsgálatokból származó adatokat), több dózis után 40 – 55 óra. A radioaktív izotóppal jelölt efavirenzadag mintegy 14 – 34%-a volt a vizeletből, és a dózis kevesebb mint 1%-a ürült a vizelettel változatlan efavirenz formájában.

Orális alkalmazás esetén az emtricitabin eliminációs felezési ideje körülbelül 10 óra. Az emtricitabin elsősorban a vese útján távozik a szervezetből. A vizeletben (körülbelül 86%), valamint a székletben (körülbelül 14%) a teljes dózis kimutatható. A vizeletben az emtricitabin dózis 13%-át három metabolit formájában nyerték vissza. Az emtricitabin szisztémás clearance-e átlagban 307 ml/min volt.

Orális alkalmazás esetén a tenofovir eliminációs felezési ideje körülbelül 12-18 óra. A tenofovir elsősorban a vese útján távozik a szervezetből, filtráció és aktív tubuláris transzporter rendszer révén; intravénás alkalmazást követően a dózis körülbelül 70-80%-a változatlan formában a vizelettel távozik. A tenofovir látszólagos clearance átlagosan 307 ml/min volt. A renális clearance-et körülbelül 210 ml/min-re becsülték, ami több mint a glomeruláris filtrációs ráta. Ez arra utal, hogy az aktív tubuláris szekréció jelentős szerepet játszik a tenofovir kiürítésében.

Farmakokinetika speciális populációkban

Kor

Idős betegeknél (65 éves kor felett) nem végeztek farmakokinetikai vizsgálatokat efavirenzzel, emtricitabinnal és tenofovirral.

Nem

Az emtricitabin és a tenofovir farmakokinetikája női és férfi betegekben hasonló. Noha korlátozott számú adat arra utal, hogy nők esetében nagyobb mértékű lehet az efavirenz-expozíció, nem tűnik úgy, hogy e betegek kevésbé tolerálnák az efavirenzt.

Etnikai csoport

Noha korlátozott számú adat arra utal, hogy az ázsiai és a csendes-óceáni szigetvilágban élő betegek esetében nagyobb mértékű lehet az efavirenz-expozíció, nem tűnik úgy, hogy e betegek kevésbé tolerálnák az efavirenzt.

Gyermekek

Csecsemőkön és 18 évesnél fiatalabb gyermekeken nem végeztek farmakokinetikai vizsgálatokat Atriplával (lásd 4.2 pont).

Vesekárosodás

Az efavirenz, emtricitabin és a tenofovir-dizoproxil együttes adagolásakor, vagy az Atripla alkalmazásakor nem vizsgálták a készítmények farmakokinetikáját vesekárosodásban szenvedő HIV-fertőzött betegekben.

A farmakokinetikai tulajdonságokat különböző mértékű vesekárosodásban szenvedő, nem HIV-fertőzött betegek esetében 200 mg-os emtricitabin vagy 245 mg-os tenofovir-dizoproxil egyszeri dózisait követően határozták meg. A vesekárosodás mértékét a kreatinin clearance (CrCl) alapszintje szerint csoportosították (normális vesefunkció: CrCl > 80 ml/min; enyhe fokú vesekárosodás: CrCl = 50-79 ml/min; közepsúlyos vesekárosodás: CrCl = 30-49 ml/min; súlyos vesekárosodás: CrCl = 10-29 ml/min).

Az átlagos emtricitabin-expozíció (%CV) a normális vesefunkcióval rendelkező személyeknél mért 12 (25%) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ -ről az enyhe fokú vesekárosodásban szenvedőknél 20 (6%) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ -re, közepsúlyos vesekárosodásban szenvedőknél 25 (23%) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ -re, súlyos vesekárosodásban szenvedőknél 34 (6%) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ -re emelkedett.

Az átlagos tenofovirterhelés (%CV) a normális vesefunkcióval rendelkező betegeknél mért 2185 (12%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ -ről az enyhe fokú vesekárosodásban szenvedőknél 3064 (30%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ -re, közepsúlyos vesekárosodásban szenvedőknél 6009 (42%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ -re, súlyos vesekárosodásban szenvedőknél 15 985 (45%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ -re emelkedett.

A végstádiumú veseelégtelenségben szenvedő (VSVE) és hemodialízisre szoruló betegek esetében a gyógyszerexpozíció jelentős növekedését jelezték a dialízisek között, 72 óra alatt az emtricitabin-expozíció 53 (19%) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ -re, valamint 48 óra alatt a tenofovir-expozíció 42 857 (29%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ -re emelkedett.

Az efavirenz farmakokinetikáját vesekárosodásban szenvedő betegekben nem vizsgálták. Mivel azonban az efavirenz dózisának kevesebb mint 1%-a ürül változatlan formában a vizelettel, így a vesekárosodás hatása az efavirenz expozíciójára valószínűleg minimális mértékű.

Az Atripla közepsúlyos vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknek (kreatinin clearance < 50 ml/min) nem javasolt. A közepsúlyos vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél szükséges az emtricitabin és tenofovir-dizoproxil dózis-intervallumának módosítása, mely a kombinált tablettával nem érhető el (lásd 4.2 és 4.4 pontok).

Májkárosodás

Az Atripla farmakokinetikáját májkárosodott, HIV-fertőzésben szenvedő betegekben nem vizsgálták. Az Atripla enyhe fokú májkárosodás esetén óvatosan alkalmazandó (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Az Atripla nem adható súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknek (lásd 4.3 pont), és nem javasolt középsúlyos májkárosodásban szenvedő betegek számára. Egyszeri adag efavirenzzel végzett vizsgálatban az egyetlen, súlyos májkárosodásban (Child-Pugh-Turcotte, C stádium) szenvedő betegnél az efavirenz felezési ideje megkétszereződött, ami arra utal, hogy ilyen esetben jobban megnövekedhet az akkumuláció mértéke. Enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child-Pugh-Turcotte, A stádium) az efavirenz többszöri adagjával végzett vizsgálat a kontrollcsoporthoz képest nem mutatott az efavirenz farmakokinetikájára gyakorolt jelentős hatást. Nem áll rendelkezésre elegendő adat annak meghatározásához, hogy a középsúlyos vagy súlyos májkárosodás (Child-Pugh-Turcotte, B vagy C stádium) befolyásolja-e az efavirenz farmakokinetikáját.

Az emtricitabin farmakokinetikáját eddig nem vizsgálták nem HBV-fertőzött, de különböző mértékű májelégtelenségben szenvedő betegeknél. Az emtricitabin farmakokinetikája a HBV-fertőzött betegeknél általában hasonló volt az egészséges személyekéhez, illetve a HIV-fertőzött betegekéhez.

Nem HIV-fertőzött, a Child-Pugh-Turcotte (CPT) besorolás szerint különböző mértékű májkárosodásban szenvedő betegeknél egyszeri 245 mg dózisú tenofovir-dizoproxil alkalmaztak. A tenofovir farmakokinetikai tulajdonságai nem változtak meg lényegesen a májkárosodásban szenvedő személyek esetében, ami arra utal, hogy ezeknél a személyeknél nincs szükség a tenofovir-dizoproxil dózisének módosítására.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Efavirenz: A nem klinikai farmakológiai biztonságossági vizsgálatok azt igazolták, hogy az efavirenz nem jelent különleges veszélyt az emberre. Ismételt dózistoxicitási vizsgálatok során epevezeték-hiperpláziát figyeltek meg olyan cynomolgus majmokban, amelyek több mint egy évig kaptak efavirenzt, olyan dózisban, mely 2-szer nagyobb átlag AUC értékeket eredményezett, mint az ajánlott dózisú emberi adagolás során kapott értékek. Az adagolás leállítását után az epevezeték-hiperplázia visszafejlődött. Patkányoknál biliáris fibrózist figyeltek meg. Nem folytonos görcsrohamok voltak megfigyelhetők egyes olyan majmokban, amelyek több mint egy évig kaptak efavirenzt, olyan dózisban, amely 4-13-szor nagyobb plazma AUC értékeket eredményezett, mint az ajánlott dózisú emberi adagolás során kapott értékek.

Konvencionális genotoxicitási vizsgálatokban az efavirenz nem bizonyult mutagénnek vagy clastogénnek. Karcinogenitási vizsgálatok a máj- és tüdődaganatok incidenciájának emelkedését mutatták nőstény egerekben, de a hím egerekben nem. A daganatképződés mechanizmusa és annak lehetséges humán vonatkozásai nem ismertek. A hím egereken, valamint a hím és nőstény patkányokon végzett karcinogenitási vizsgálatok negatívak voltak.

Reproduktív toxicitása vizsgálatok a magzatszívódás megnövekedését mutatták patkányokban. Az efavirenzzel kezelt patkányok és nyulak magzataiban nem lehetett fejlődési rendellenességeket megfigyelni. Az emberekben megfigyelhető hasonló efavirenz-plazmakoncentrációkat eredményező dózissal kezelt *Cynomolgus* majmokban azonban 20 magzat/újszülött közül 3-ban fejlődési rendellenességeket figyeltek meg. Egy magzathálgyhiány, egyoldali szemhiány és a nyelv másodlagos megnagyobbodása, egy másik magzathálgyhiány (microphthalmia), egy harmadik magzathálgyhiány pedig szájpadasadék volt megfigyelhető.

Emtricitabin: A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási és reprodukcióra és fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy az emtricitabin nem jelent különleges veszélyt az emberre.

Tenofovir-dizoproxil: A nem klinikai farmakológiai biztonságossági vizsgálatok azt igazolták, hogy a tenofovir-dizoproxil nem jelent különleges veszélyt az emberre. Patkányokkal, kutyákkal és majmokkal végzett ismételt dózistoxicitási vizsgálatok eredményei – amelyeket klinikai expozíciós szintekkel megegyező vagy annál magasabb expozíciós szintekkel végeztek, és amelyek lehetséges,

hogy klinikai jelentőséggel bírnak – azt mutatják, hogy a vesére és a csontokra kifejtett toxikus hatást, valamint csökkent szérumszulfátkoncentrációt észleltek. A csontokra kifejtett toxikus hatás osteomalacia (majmokban) és a csontsűrűség (BMD) csökkenése (patkányokban és kutyákban) formájában jelentkezett. A fiatal felnőtt patkányok és kutyák esetében a csontokra kifejtett toxikus hatás a gyermekgyógyászati vagy felnőtt betegek expozíciójának ≥ 5 -szörösénél jelentkezett; a csontokra kifejtett toxikus hatás a fiatal, fertőzött majmok esetében nagyon magas expozíció mellett jelentkezett, subcutan adagolást követően (a betegekben észlelt expozíció ≥ 40 -szerese). A patkányokon és majmokon végzett vizsgálatokban kimutatták, hogy a készítmény a foszfát bélből történő felszívódásának csökkenéséhez vezetett, ami a csontok BMD-jének másodlagos csökkenését válthatja ki.

A genotoxicitási vizsgálatok pozitív eredményeket mutattak az *in vitro* egér lymphoma vizsgálatban, bizonytalan eredményre vezettek az Ames-tesztben használt egyik törzs esetében, és enyhén pozitív eredményeket mutattak patkány primer hepatocitákon végzett UDS (*unscheduled DNA synthesis, nem ütemezett DNS-szintézis*)-teszt során. Negatívnak bizonyultak azonban egy *in vivo* egér csontvelő micronucleus vizsgálatban.

Patkányokon és egereken végzett orális karcinogénitási vizsgálatok mindössze a duodenális tumorok alacsony előfordulási gyakoriságát mutatták ki, az egerek esetében nagyon magas dózisoknál. Nem valószínű, hogy ezeknek a tumoroknak humán jelentősége lenne.

Patkányokon és nyulakon végzett reprodukciós vizsgálatok nem mutattak semmilyen hatást a párzási, fertilitási, terhességi vagy magzati paraméterekre. Perinatális és posztnatális toxicitási vizsgálatokban, azonban az anyára nézve toxikus dózisok mellett, a tenofovir-dizoproxil csökkentette a kölykök életképességi mutatóját és születési súlyát.

Az emtricitabin és a tenofovir-dizoproxil kombinációja: Az egy hónapig vagy annál kevesebb ideig tartó genotoxicitási és ismételt dózistoxicitási vizsgálatok szerint a két vegyület kombinációja nem jár a toxikológiai hatások súlyosbodásával a két vegyület külön-külön történő alkalmazásához viszonyítva.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

Kroszkarmellóz-nátrium

Hipromellóz

Magnézium-sztearát (E572)

Mikrokristályos cellulóz (E460)

Nátrium-lauril-szulfát

Filmbevonat

Fekete vas-oxid

Vörös vas-oxid

Makrogol 3350

Polivinil-alkohol

Talkum

Titán-dioxid (E171)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

4 év

6.4 Különleges tárolási előírások

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. A tartályt tartsa jól lezárva.

6.5 Csomagolás típusa és kiszерelése

HDPE (nagy sűrűségű polietilén) műanyagból készült, gyermekbiztonsági zárókupakkal ellátott, 30 db filmtablettát tartalmazó tartály, amely nedvességmegkötő szilikagél betétet tartalmaz.

Az alábbi kiserelések kaphatók: 30 db filmtablettát tartalmazó tartály és 90 darab (3, egyenként 30 darabot tartalmazó) filmtablettát tartalmazó tartály, kartondobozban. Nem feltétlenül mindegyik kiserelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/07/430/001

EU/1/07/430/002

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2007. december 13.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2012. szeptember 17.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A TARTÁLY ÉS A KÜLSŐ DOBOZ CÍMKESZÖVEGE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Atripla 600 mg/200 mg/245 mg filmtabletta
efavirenz / emtricitabin / tenofovir-dizoproxil

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

600 mg efavirenz, 200 mg emtricitabin és 245 mg tenofovir-dizoproxil (fumarát formájában) filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

A készítmény nátriumot tartalmaz, további információért olvassa el a betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 db filmtabletta
90 db filmtabletta (3, egyenként 30 darabot tartalmazó tartályban)

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. A tartályt tartsa jól lezárva.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/07/430/001 30 db filmtabletta
EU/1/07/430/002 90 (3, egyenként 30) db filmtablettát tartalmazó tartály

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

LOT:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Atripla [csak a külső csomagoláson]

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva. [csak a külső csomagoláson]

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC: {szám}
SN: {szám}
NN: {szám}

[csak a külső csomagoláson]

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Atripla 600 mg/200 mg/245 mg filmtabletta
efavirenz / emtricitabin / tenofovir-dizoproxil

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet, még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Atripla és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Atripla szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Atriplát?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Atriplát tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Atripla és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Atripla három hatóanyagot tartalmaz, melyek a humán immundeficiencia vírus (HIV) fertőzés kezelésére szolgálnak:

- Az efavirenz egy nem nukleozid reverz transzkriptáz gátló (NNRTI)
- Az emtricitabin nukleozid reverz transzkriptáz gátló (NRTI)
- A tenofovir nukleotid reverz transzkriptáz gátló (NtRTI)

Mindhárom hatóanyag általánosan antiretrovirális gyógyszerként ismert, melyek akadályozzák egy enzim (a reverz transzkriptáz) normális működését, mely elengedhetetlen a vírus reprodukciójában.

Az Atripla a humán immundeficiencia vírus (HIV) fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszer olyan, 18. életévüket már betöltött felnőttek részére, akiket előzőleg már egyéb, retrovírus elleni gyógyszerekkel kezeltek és HIV-1 fertőzésük legalább három hónapon át kielégítően volt kezelve. A betegek előzetes HIV-kezelése nem lehet sikertelen.

2. Tudnivalók az Atripla szedése előtt

Ne szedje az Atriplát:

- **ha allergiás** az efavirenzre, emtricitabinra, tenofovirra, tenofovir-dizoproxilra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére,
- **ha súlyos májbetegségben szenved.**
- **ha olyan szívbetegsége van, mint pl. egy kóros elektromos jel, amelyet „QT-idő megnyúlásnak” neveznek, és amely miatt magas a kockázata annak, hogy Önnél súlyos szívritmuszavar (Torsade de Pointes) következik be.**

- ha bármely családtagja (szülője, nagyszülője, testvére) hirtelen halt meg szívprobléma miatt vagy veleszületett szívbetegségben szenvedett.
- ha kezelőorvosa arról tájékoztatta, hogy magas vagy alacsony az elektrolitszintje, például kálium- vagy magnéziumszintje a vérben.
- **ha jelenleg** az alább felsorolt gyógyszerek bármelyikét **szedi** (lásd még „Egyéb gyógyszerek és az Atripla” című részt):
 - **asztemizol vagy terfenadín** (szénanátha vagy egyéb allergiák kezelésére szolgálnak)
 - **bepriidil** (szívbetegség kezelésére szolgál)
 - **ciszaprid** (gyomorégés kezelésére szolgál)
 - **elbaszvir/grazoprevir** (hepatitisz C kezelésére szolgál)
 - **anyarozs alkaloidák** (pl. ergotamin, dihidro-ergotamin, ergonovin, és metil-ergonovin) (migrén és cluster típusú fejfájás kezelésére szolgálnak)
 - **midazolám vagy triazolám** (alvászavarok esetén használatos)
 - **pimozid, imipramin, amitriptilin vagy klomipramin** (bizonyos mentális betegségek kezelésére szolgál)
 - **orbáncfű** (*Hypericum perforatum*)(depresszió és szorongás kezelésére használt gyógynövénykészítmény)
 - **vorikonazol** (gombás fertőzések kezelésére szolgál)
 - **flekainid, metoprolol** (szabálytalan szívverés kezelésére alkalmazzák)
 - **bizonyos antibiotikumok** (makrolidok, fluorokinolonok, imidazol)
 - **triazol gombaellenes szerek**
 - **bizonyos maláriaellenes gyógyszerek**
 - **metadon** (opiátfüggőség kezelésére)

→Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha a fenti gyógyszerek bármelyikét szedi. Ezen gyógyszerek Atriplával történő együttes szedése súlyos vagy életveszélyes mellékhatások kialakulásához vezethet, illetve megakadályozhatja, hogy a gyógyszerek megfelelően kifejthessék hatásukat.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Atripla szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

- E gyógyszer szedése ellenére **Ön továbbra is terjesztheti a HIV-fertőzést**, habár hatásos retrovírus-ellenes kezelés ennek kockázatát csökkenti. Beszélje meg kezelőorvosával, hogy milyen óvintézkedések szükségesek mások megfertőzésének elkerülése érdekében. Ez a gyógyszer nem gyógyítja ki Önt a HIV-fertőzésből, és az Atripla szedése mellett Önnél továbbra is kialakulhatnak a HIV-fertőzéssel összefüggő fertőzések vagy más betegségek.
- Az Atripla szedése alatt orvosi felügyelet alatt kell állnia.
- **Tájékoztassa kezelőorvosát:**
 - **ha olyan gyógyszereket szed**, melyek efavirenzt, emtricitabint, tenofovir-dizoproxilt, tenofovir-alafenamidot, lamivudint vagy adefovir-dipivoxilt tartalmaznak. Az Atriplát nem szabad együttesen szedni ilyen gyógyszerekkel.
 - **ha vesebetegségben szenved, vagy korábban szenvedett**, illetve ha a vizsgálatok veserendellenességre utalnak. Az Atripla közepsúlyos vagy súlyos vesebetegség esetén nem ajánlott.

Az Atripla hatással lehet a veseműködésére. Mielőtt a kezelést elkezdené, kezelőorvosa vérvizsgálatokat kérhet veseműködésének ellenőrzése céljából. Kezelőorvosa a kezelés során is vérvizsgálatokat végezteshet veseműködésének ellenőrzése céljából.

Az Atriplát általában nem szedik olyan gyógyszerekkel együtt, amelyek a vesét károsíthatják (lásd az *Egyéb gyógyszerek és az Atripla* című részt). Ha ez elkerülhetetlen, kezelőorvosa hetente egyszer meg fogja vizsgálni az Ön veseműködését.

- **ha olyan szívbetegsége van, mint pl. egy kóros elektromos jel, amelyet „QT- idő megnyúlásnak” neveznek.**
- **ha kórtörténetében mentális eredetű megbetegedés szerepel**, beleértve a depressziót, illetve kábítószerekkel vagy alkohollal történő visszaélést. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha lehangoltnak érzi magát, öngyilkosságra vonatkozó gondolatai vagy furcsa gondolatai támadnak (lásd 4. pont, *Lehetséges mellékhatások*).
- **ha kórtörténetében görcsroham szerepel**, vagy ha epilepsziás görcsroham elleni, pl.: karbamazepin-, fenobarbitál- és fenitoinkezelésben részesül. Amennyiben a fenti gyógyszerek bármelyikét szedi, kezelőorvosának szüksége lehet rá, hogy a görcsroham elleni gyógyszer szintjét ellenőrizze a vérében és megbizonyosodjon róla, hogy az Atripla szedése ezt nem befolyásolja. Kezelőorvosa másik görcsroham elleni gyógyszert is felírhat Önnek.
- **Tájékoztassa kezelőorvosát, ha korábban májbetegségben – beleértve a krónikus aktív hepatitiszt – szenvedett.** Kombinált retrovírus elleni szerekkel kezelt májbeteggek esetén – beleértve a krónikus hepatitisz B-vel vagy C-vel fertőzött betegeket – nagyobb a kockázata a súlyos és potenciálisan életveszélyes májproblémáknak. Kezelőorvosa vérvizsgálatokat kérhet a májműködésének alapos ellenőrzésére, vagy másik gyógyszert írhat fel. **Ne szedje az Atriplát, ha súlyos májbetegségben szenved** (lásd fent, 2. pont, *Ne szedje az Atriplát*).

Ha Ön hepatitisz B-vel fertőzött, kezelőorvosa alaposan mérlegeli, hogy melyik az Ön számára legmegfelelőbb kezelés. Az Atripla hatóanyagai közül kettő, a tenofovir-dizoproxil és az emtricitabin bizonyos aktivitást mutatnak a hepatitisz B vírussal szemben, jóllehet, az emtricitabin nem elfogadott szer a hepatitisz B vírusfertőzés kezelésére. Az Atriplával történő kezelést abbahagyva a hepatitisztünetei rosszabbodhatnak. Kezelőorvosa ekkor rendszeres időközönként vérvizsgálatokat kérhet az Ön májműködésének ellenőrzésére (lásd 3. pont, *Ha idő előtt abbahagyja az Atripla szedését*).

- Függetlenül attól, hogy Önnek volt-e már májbetegsége, kezelőorvosa rendszeres vérvizsgálatot írhat elő májműködésének ellenőrzése érdekében.
- **ha már elmúlt 65 éves.** Az Atriplát nem elegendő számú 65 évesnél idősebb betegen vizsgálták. Ha Ön már elmúlt 65 éves és felírták Önnek az Atriplát, akkor állapotát kezelőorvosa fokozott figyelemmel fogja kísérni.
- **Miután elkezdte szedni az Atriplát, figyeljen:**
 - **a szédülés, alvászavarok, álmoság, koncentrációs zavarok vagy rendellenes álmok jeleire.** E mellékhatások a kezelés 1-2. napján kezdődhetnek és általában az első 2-4. hét után elmúlnak.
 - **bármilyen bőrkiütés jeleire.** Az Atripla bőrkiütéseket okozhat. Ha súlyos, hólyagképződéssel vagy lázzal együtt járó bőrkiütés jeleit tapasztalja, azonnal hagyja abba az Atripla szedését és tájékoztassa kezelőorvosát. Ha Önnél más NNRTI szedése közben kiütés lépett fel, az Atripla-kezelés során nagyobb eséllyel tapasztal majd bőrkiütést.

- **bármilyen gyulladás vagy fertőzés jeleire.** Egyes, előrehaladott HIV-fertőzésben (AIDS) szenvedő betegekben, akiknek kórtörténetében oportunisták fertőzés szerepel, röviddel a HIV-ellenes kezelés megkezdése után a korábbi fertőzésre jellemző gyulladásos jelek és tünetek léphetnek fel. Ezek a tünetek feltehetőleg azért alakulnak ki, mert az immunrendszer válaszkészsége javul, amely így képes felvenni a harcot a szervezetben esetlegesen lappangó tünetmentes fertőzésekkel szemben. Amennyiben bármilyen, fertőzésre utaló tünetet észlel, azonnal értesítse kezelőorvosát.

Az oportunisták fertőzéseken kívül autoimmun betegségek (olyan állapotok, amikor az immunrendszer a szervezet egészséges szöveteit támadja meg) szintén előfordulhatnak a HIV fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszerek szedésének elkezdését követően. Az autoimmun betegségek hónapokkal a kezelés elkezdését követően is jelentkezhetnek. Ha fertőzésre utaló bármilyen tünetet, vagy egyéb tünetet, pl. izomgyengeséget, a kezekben és a lábokban kezdődő, majd a törzs felé terjedő gyengeséget, szívdobogásérzést, remegést vagy hiperaktivitást észlel, azonnal forduljon kezelőorvosához, hogy a szükséges kezelést elkezdhesse.

- **a csontrendszerrel összefüggő problémákra.** Néhány, kombinált retrovírus elleni terápiában részesülő betegnél egy csontrendszeri betegség, az úgynevezett oszteonekrózis (a csontszövet elhalása a csont vérellátásának megszűnése miatt) alakulhat ki. A betegség kialakulásának számos rizikótényezője közé tartozhat többek között a kombinált retrovírus elleni kezelés időtartama, a kortikoszteroidok használata, az alkoholfogyasztás, a súlyos immunszuppresszió és a magasabb testtömegindex. Az oszteonekrózis tünetei: ízületi merevség, ízületi fájdalom (különösen a csípőé, a térdé és a vállé) és mozgási nehézség. Ha ezen tünetek bármelyikét tapasztalja, kérjük jelezze orvosának.

Csontrendellenességek (amelyek ritkán csonttörést eredményeznek) előfordulhatnak még a vesecsatornák sejtjeinek károsodása miatt (lásd 4. pont: *Lehetséges mellékhatások*).

Gyermekek és serdülők

- **Az Atripla nem adható gyermekeknek és 18 éves kor alatti serdülőknek.** Az Atripla alkalmazását gyermek-, illetve serdülőkorban még nem vizsgálták.

Egyéb gyógyszerek és az Atripla

Az Atriplát tilos együtt szedni bizonyos gyógyszerekkel, ezek felsorolását lásd a 2. pont elején a *Ne szedje az Atriplát* című részben. E gyógyszerek közé néhány általánosan alkalmazott gyógyszer és gyógynövénykészítmény (pl.: orbáncfű) tartozik, melyek súlyos kölcsönhatásokat okozhatnak.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Az Atripla ezen kívül nem szedhető együtt olyan gyógyszerekkel, melyek bármelyike efavirenzt (kivéve, ha az orvosa azt ajánlotta), emtricitabint, tenofovir-dizoproxilt, tenofovir-alafenamidot, lamivudint vagy adefovir-dipivoxilt tartalmaz.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha olyan egyéb gyógyszereket szed, melyek káros hatással lehetnek a veséjére. Ezek például az alábbiak:

- aminoglikozidok, vankomicin (bakteriális fertőzés ellen)
- foszkarnet, ganciklovir, cidofovir (vírusos fertőzés ellen)
- amfotericin B, pentamidin (gombás fertőzés ellen)
- interleukin-2 (rák kezelésére)
- nem szteroid gyulladásgátló gyógyszerek (NSAID-ok, csont- vagy izomfájdalom enyhítésére)

Az Atripla kölcsönhatásba léphet más gyógyszerekkel, ideértve a gyógynövénykészítményeket, mint pl.: a *ginkgo biloba* kivonatokat. Ennek eredményeképpen megváltozhat az Atripla vagy a többi

gyógyszer szintje a vérben. Ez megakadályozhatja, hogy a gyógyszerek kifejtsék hatásukat, illetve súlyosbíthatják a mellékhatásokat. Némely esetben kezelőorvosa módosíthatja a gyógyszerek adagolását, illetve ellenőrizheti azok vérszintjét. **Fontos, hogy közölje kezelőorvosával vagy gyógyszerészeivel, amennyiben Ön a következő gyógyszerek bármelyikét szedi:**

- **Didanozint tartalmazó gyógyszerek (HIV-fertőzésre):** Az Atripla és más, didanozint tartalmazó antivirális gyógyszerek együttes szedése a vér didanozinszintjének emelkedéséhez vezethet, és csökkentheti a CD4 sejtek számát. Tenofovir-dizoproxil és didanozint tartalmazó gyógyszerek egyidejű szedése esetén ritkán hasnyálmirigy-gyulladásról és tejsavas acidózisról (túl sok tejsav a vérben) – mely néha halálos kimenetelű volt – számoltak be. Kezelőorvosa alaposan meg fogja fontolni, hogy Ön kezelhető-e tenofovir és didanozin kombinációjával.
- **Egyéb, HIV-fertőzés kezelésére szedett gyógyszerek:** Az alábbi proteázgátlók: darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir vagy ritonavirral kombinált atazanavir vagy szakvinavir. Kezelőorvosa alaposan meg fogja fontolni, hogy más gyógyszert írjon fel Önnek, illetve módosítsa a proteázgátló adagolását. Azt is jelezze kezelőorvosának, ha maravirokot szed.
- **A hepatitisz C vírusfertőzés kezelésére alkalmazott gyógyszerek:** boceprevir, elbaszvir/grazoprevir, szimeprevir, szofoszbuvir/velpataszvir, szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir.
- **A vérsírszint csökkentésére használt gyógyszerek (ún. sztatinok):** Atorvasztatin, pravasztatin, szimvasztatin. Az Atripla csökkentheti a sztatinok szintjét a vérben. Orvosa ellenőrizni fogja az Ön koleszterinszintjét és szükség esetén fontolóra veszi a sztatin adagolásának módosítását.
- **Görcsroham/görcs kezelésére szedett gyógyszerek (antikongulvánsok):** Karbamazepin, fenitoin, fenobarbitál. Az Atripla csökkentheti a görcsroham elleni gyógyszerek szintjét a vérben. A karbamazepin csökkentheti az efavirenz – az Atripla egyik összetevője – szintjét a vérben. Kezelőorvosa fontolóra veheti, hogy másfajta, görcsroham elleni gyógyszert írjon fel Önnek.
- **Bakteriális fertőzések** – beleértve a tuberkulózist és az AIDS-szel összefüggő mycobacterium avium complexet – **kezelésére alkalmazott gyógyszerek:** Klaritromicin, rifabutin, rifampicin. Kezelőorvosa fontolóra veheti az adagolás módosítását, illetve másfajta antibiotikum felírását. Ezen kívül kezelőorvosa fontolóra veheti, hogy további efavirenz-adagot írjon fel Önnek a HIV-fertőzés kezelésére.
- **Gombás fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszerek:** Itrakonazol vagy pozakonazol. Az Atripla csökkentheti az itrakonazol vagy pozakonazol szintjét a vérben. Kezelőorvosa fontolóra veheti, hogy másfajta gombaellenes szert írjon fel Önnek.
- **Malária kezelésére alkalmazott gyógyszerek:** Atovakon/proguanil vagy artemeter/lumefantrin. Az Atripla csökkentheti a vérben az atovakon/proguanil vagy artemeter/lumefantrin mennyiségét.
- **Hormonális fogamzásgátló, mint a fogamzásgátló tabletták, fogamzásgátló injekció (például Depo-Provera), vagy fogamzásgátló implantátum (például Implanon):** Ezen kívül alkalmaznia kell a mechanikus fogamzásgátlás valamely megbízható módját is (lásd Terhesség és szoptatás). Az Atripla csökkentheti a hormonális fogamzásgátlók hatékonyságát. Előfordult, hogy fogamzásgátló implantátumot használó nők teherbe estek az efavirenz, vagyis az Atripla egyik komponensének szedése közben, azt azonban nem bizonyították, hogy az efavirenz-kezelés okozta a fogamzásgátló hatástalanságát.
- **Szertralin:** A depresszió kezelésére alkalmazott gyógyszer. Előfordulhat, hogy kezelőorvosának módosítania kell a szertralin adagolását.
- **Bupropion,** a depresszió kezelésére alkalmazott vagy a dohányzásról való leszokásban segítő gyógyszer, mivel kezelőorvosának esetleg módosítania kell az Ön bupropion dózisát.
- **Diltiazem vagy hasonló (úgynevezett kalciumcsatorna-blokkoló) gyógyszerek:** Az Atripla szedésének megkezdésekor előfordulhat, hogy kezelőorvosának módosítania kell a kalciumcsatorna-blokkoló adagolását.
- **Transzplantált szerv kilökődésének megelőzésére alkalmazott gyógyszerek (úgynevezett immunszuppresszánsok),** mint a ciklosporin, szirolimusz vagy a takrolimusz. Az Atripla szedésének megkezdésekor vagy befejezésekor kezelőorvosa fokozott figyelemmel fogja kísérni az immunszuppresszáns plazmaszintjét, és szükségesnek ítélni a dózis módosítását.

- **Warfarin vagy acenokumarol** (véralvadásgátló, a vérrögök képződését megakadályozó gyógyszer): Előfordulhat, hogy kezelőorvosának módosítania kell az Ön warfarin vagy acenokumarol dóziszát.
- **Ginkgo biloba kivonat** (gyógynövénykészítmény)

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Nők esetében az Atripla-kezelés ideje alatt és az ezt követő 12 hét során el kell kerülni a teherbe esést. Orvosa terhességi teszt elvégzésére kérheti fel Önt, hogy megbizonyosodjon róla: az Atripla szedésének megkezdésekor Ön nem volt terhes.

Ha Ön fogamzóképes nő, az Atripla szedésének ideje alatt megbízható mechanikus fogamzásgátló módszert (például óvszert) kell alkalmaznia más fogamzásgátlók alkalmazása mellett, ideértve a szájon át szedhető (tabletta) vagy egyéb hormonális fogamzásgátlást (például implantátumok, injekciók) is. Az efavirenz – az Atripla egyik hatóanyaga – a kezelés abbahagyása után is kimutatható egy ideig a vérben. Ezért az Atripla szedésének abbahagyását követő 12 héten át továbbra is a fentieknek megfelelő fogamzásgátlást kell alkalmaznia.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön terhes vagy teherbe kíván esni. Ha terhes, csak akkor szabad szednie az Atriplát, ha Ön és kezelőorvosa úgy döntenek, hogy arra egyértelműen szükség van.

A terhesség alatt efavirenzzel kezelt állatok magzataiban és nők újszülöttjeinél súlyos fejlődési rendellenességeket figyeltek meg.

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdené szedni, beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Ha terhessége ideje alatt Atripla szedett, kezelőorvosa rendszeres vérvizsgálatokat és más diagnosztikai vizsgálatokat végeztethet, hogy figyelemmel követhesse gyermeke fejlődését. Azoknál a gyermekeknél, akiknek az édesanyja a terhesség ideje alatt NRTI-t szedett, a HIV elleni védelemmel járó előnyök felülmúlták a mellékhatások veszélyét.

Ne szoptasson az Atriplával történő kezelés ideje alatt. Mind a HIV, mind az Atripla hatóanyagai átjuthatnak az anyatejbe és súlyosan károsíthatják gyermeke egészségét.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Atripla szédülést, a koncentrációkéesség romlását és álmoságot okozhat. Ha ilyen tüneteket tapasztal, tilos gépjárművet vezetni és gépekkel munkát végezni.

Az Atripla nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer 23,6 mg nátriumot (a konyhasó fő összetevője) tartalmaz minden tablettában. Ez a felnőttek számára javasolt maximális napi nátriumbevitel 1,2%-ának felel meg.

3. Hogyan kell szedni az Atriplát?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

A készítmény ajánlott adagja:

Napi egy tableta, szájon át szedve. Az Atriplát éhgyomorral (az „éhgyomor” szokásos meghatározása: étkezés előtt 1 órával vagy étkezés után 2 órával) ajánlott bevenni, lehetőleg lefekvés előtt. Így egyes mellékhatások (például szédülés, álmoság) kevésbé zavaróak lehetnek. Az Atriplát egészben, vízzel kell lenyelni.

Az Atriplát minden nap kell szedni.

Ha kezelőorvosa úgy dönt, hogy az Atripla egyik hatóanyagának szedését abba kell hagynia, Ön efavirenzt, emtricitabint és/vagy tenofovir-dizoproxil kaphat külön-külön illetve a HIV-fertőzés kezelésére szedett egyéb gyógyszerekkel együtt.

Ha az előírtnál több Atriplát vett be

Ha véletlenül túl sok Atripla tablettát vett be, akkor nagyobb lehet annak a kockázata, hogy a gyógyszer mellékhatásai fellépjenek Önnél (lásd 4. pont, *Lehetséges mellékhatások*). Tanácsért forduljon kezelőorvosához vagy a legközelebbi sürgősségi osztályhoz. Vigye magával a gyógyszer üvegét, így könnyen elmagyarázhatja, hogy mit vett be.

Ha elfelejtette bevenni az Atriplát

Fontos, hogy ne hagyjon ki egyetlen Atripla adagot sem.

Amennyiben mégis kihagyott egy adag Atriplát, de a megszokott időpont óta még nem telt el 12 óra, vegye be minél hamarabb; a következő adagot pedig a szokásos időpontban vegye be.

Amennyiben már közeledik a következő adag bevitelének ideje (kevesebb mint 12 óra van hátra addig), ne vegye be a kihagyott adagot. Várjon, és a szokásos időben vegye be a következő adagot. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott tableta pótlására.

Amennyiben (az Atripla bevitelét követő 1 órán belül) hányt, vegyen be egy másik tablettát. Ne várja meg, míg eljön a következő adag bevitelének ideje. Ha az Atripla bevétele után több mint 1 órával hányt, nem szükséges másik tablettát bevennie.

Ha idő előtt abbahagyja az Atripla szedését

Ne hagyja abba az Atripla szedését anélkül, hogy ezt megbeszélte volna orvosával. Az Atripla-kezelés megszakítása jelentősen befolyásolhatja az Ön jövőbeli kezelésre adott válaszát. Az Atripla szedésének abbahagyása után forduljon kezelőorvosához, mielőtt újból elkezdené szedni az Atripla tablettákat. Ha problémái vannak, vagy ha a dózis módosítására van szüksége, kezelőorvosa fontolóra veheti, hogy az Atripla hatóanyagait külön-külön írja fel Önnek.

Amikor Atripla-készletei kezdenek kifogni, szerezzen be további adagokat orvosától vagy gyógyszerésztől. Ez nagyon fontos, mert a vírus mennyisége már akkor is emelkedni kezdhet, ha a gyógyszer szedését akár csak rövid időre abbahagyja. Ez esetben nehezebbé válhat a vírusfertőzés kezelése.

Amennyiben HIV-fertőzött és hepatitisz B fertőzése is van, különösen fontos, hogy ne szakítsa meg az Atripla-kezelést anélkül, hogy először ne beszélne kezelőorvosával. Egyes betegek esetében a vérvizsgálatok vagy a tünetek arra utalnak, hogy májgyulladásuk súlyosbodott az emtricitabinnal vagy tenofovir-dizoproxilal (az Atripla három hatóanyaga közül kettővel) történő kezelés megszakítását követően. Amennyiben az Atripla-kezelés felfüggesztésre került, orvosa javasolhatja a hepatitisz B terápia folytatását. Májműködésének ellenőrzése céljából a kezelés befejezése után 4 hónapig szükség lehet vérvizsgálatokra. Az előrehaladott májbetegségben vagy májsugorodásban szenvedő beteg egy részénél a terápia felfüggesztése nem javasolt, mivel ez a hepatitisz romlásához vezethet, ami akár életveszélyes is lehet.

→Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát az olyan új vagy szokatlan tünetekről, melyeket a kezelés megszakítása után észlel, főként ha ezek a tünetek a hepatitisz B fertőzés tüneteire emlékeztetnek.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

A HIV-ellenes kezelés során növekedhet a testtömeg, illetve emelkedhet a vérzsírok és a vércukor szintje. Ez részben az egészségi állapot és az életmód rendeződésével, illetve a vérzsírok esetében olykor magukkal a HIV-ellenes gyógyszerekkel függ össze. Kezelőorvosa vizsgálni fogja ezeket a változásokat.

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Lehetséges súlyos mellékhatások: azonnal értesítse kezelőorvosát

- **Tejsavas acidózis** (túl sok tejsav a vérben), ami egy **ritka** (1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet), de súlyos mellékhatás, mely életveszélyessé is válhat. Az alábbi mellékhatások lehetnek a tejsavas acidózis jelei:
 - mély és gyors légzés,
 - álmoság,
 - émelygés (hányinger), hányás és hasi fájdalom.

→Ha úgy gondolja, hogy tejsavas acidózisa lehet, azonnal lépjen kapcsolatba kezelőorvosával.

Egyéb lehetséges súlyos mellékhatások

A következő mellékhatások **nem gyakoriak** (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthetnek):

- allergiás reakció (túlérzékenység), mely súlyos bőrreakciókat okozhat (Stevens-Johnson szindróma, eritéma multiforme, lásd 2. pont)
- az arc, ajak, nyelv és/vagy torok duzzanata
- indulatos viselkedés, öngyilkossági gondolatok, furcsa gondolatok, üldözési mánia, a józan gondolkodás képességének elvesztése, hangulatváltozások, nem létező dolgok látása vagy hallása (hallucinációk), öngyilkossági kísérlet, személyiségváltozás (pszichózis), katatónia (olyan állapot, amelyben a beteg egy ideig mozdulatlan és szótlan).
- a hasnyálmirigy gyulladása okozta hasi fájdalom
- feledékenység, zavartság, görcsök (görcsroham), összefüggéstelen beszéd, reszketés (remegés)
- a máj gyulladása okozta besárgult bőr vagy szemek, viszketés vagy hasi fájdalom
- vesecsatornácskák károsodása

Pszichiátriai mellékhatások a fent felsoroltakon túl: érzékszálódás (tévhit), neurózis. Néhány beteg öngyilkosságot követett el. Ezek a problémák gyakrabban fordulnak elő olyan betegeknél, akiknek a kórtörténetében pszichiátriai betegség szerepel. Minden esetben azonnal értesítse kezelőorvosát, ha ezeket a tüneteket észleli magán.

A májat érintő mellékhatások: Amennyiben Ön hepatitisz B vírussal is fertőzött, a terápia abbahagyását követően a hepatitisz rosszabbodását tapasztalhatja (lásd 3. pont).

A következő mellékhatások **ritkák** (1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthetnek):

- májelégtelenség, ami néhány esetben halálhoz vezethet vagy májátültetést tehet szükségessé. Legtöbb esetben olyan betegeknél fordult elő, akik már eleve májbetegségeket voltak, de bejelentések érkeztek néhány olyan esetről is, amikor az érintetteknek addig nem volt májbetegségük.
- vesegyulladás, nagy mennyiségű vizelet ürítése és szomjúság
- veseprobléma (így veseelégtelenség) által okozott hátfájás. Kezelőorvosa vérvizsgálatot kérhet, hogy ellenőrizze, a veséi megfelelően működnek-e
- csontlágylás (amit csontfájdalom kísér, és néha csonttöréshez vezet), ami a vesecsatornácskák károsodásának következménye lehet
- zsírmáj

→Ha úgy gondolja, hogy ezen súlyos mellékhatások bármelyike jelentkezett Önnél, beszéljen kezelőorvosával.

A leggyakoribb mellékhatások

A következő mellékhatások **nagyon gyakoriak** (10 betegből több mint 1 beteget érinthetnek)

- szédülés, fejfájás, hasmenés, hányinger, hányás
- kiütések (mint például vörös foltok, amelyek időnként felhólyagosodhatnak és a bőr megduzzad), amelyek allergiás reakcióknak felelhetnek meg
- gyengeségérzés

Vizsgálatokkal kimutatható lehet még:

- a vér foszfátszintjének csökkenése
- a vér kreatin-kináz szintjének emelkedése, ami izomfájdalomhoz és gyengeséghez vezethet.

Egyéb lehetséges mellékhatások:

A következő mellékhatások **gyakoriak** (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthetnek):

- allergiás reakciók
- koordinációs és egyensúlyzavarok
- nyugtalanság vagy levertség érzése
- alvászavarok, szokatlan álmok, koncentrációs nehézség, álmoság
- fájdalom, hasi fájdalom
- emésztési problémák miatt étkezés után jelentkező rossz közérzet, puffadás, szélgörcs
- étvágycsökkenés
- fáradtság
- viszketés
- bőrszínváltozások, köztük sötétebb bőrfoltok kialakulása, melyek gyakran a kézen és a talpon kezdődnek

Vizsgálatokkal kimutatható lehet még:

- alacsony fehérvérsejtszám (a csökkent fehérvérsejtszám hajlamosabbá teheti Önt a fertőzésekre)
- máj- és hasnyálmirigy-problémák
- emelkedett zsírsavak (triglicerid), epefesték- vagy cukorszint a vérben

A következő mellékhatások **nem gyakoriak** (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthetnek):

- az izom leépülése, izomfájdalom vagy -gyengeség
- vérszegénység (alacsony vörösvértestszám)
- forgó jellegű szédülés (vertigó), fülzúgás, fülszűrés vagy más, nem múló zaj hallása
- homályos látás
- hidegrázás
- a mell megnagyobbodása férfiaknál
- csökkent nemi vágy
- kipirulás
- szájszárazság
- étvágyfokozódás

Vizsgálatokkal kimutatható lehet még:

- a vér káliumszintjének csökkenése
- a vér kreatininszintjének növekedése
- fehérjék jelenléte a vizeletben
- a vér koleszterinszintjének növekedése

Az izom leépülése, csontlágylás (amit csontfájdalom kísér, és néha csonttöréshez vezet), izomfájdalom, izomgyengeség és a vér kálium- vagy foszfátszintjének csökkenése fordulhat elő, a vesecsatornák sejtjeinek károsodása következtében.

A következő mellékhatások **ritkák** (1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthetnek)

- a napfényre adott reakció által okozott, viszkető bőrkiütés

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Atriplát tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A tartályon és a dobozon feltüntetett lejárati idő „EXP:” után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. A tartályt tartsa jól lezárva.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Atripla

- A készítmény hatóanyagai az efavirenz, az emtricitabin és a tenofovir-dizoproxil. Minden egyes Atripla filmtabletta 600 mg efavirenzt, 200 mg emtricitabint és 245 mg tenofovir-dizoproxilt tartalmaz (fumarát formájában).
- A tableta egyéb összetevői: kroszkarmellóz-nátrium, hipromellóz, magnézium-sztearát, mikrokristályos cellulóz, nátrium-lauril-szulfát. Lásd 2.2 pont: „Az Atripla nátriumot tartalmaz”.
- A filmbevonat egyéb összetevői: fekete vas-oxid, vörös vas-oxid, makrogol 3350, polivinil-alkohol, talkum, titán-dioxid.

Milyen az Atripla külleme és mit tartalmaz a csomagolás

Az Atripla filmtabletta rózsaszín, kapszula formájú tableta, egyik oldalán „123” jelöléssel ellátva, másik oldala sima. Az Atripla 30 db tablettát (és a tabletták védelme miatt a tartályban tartandó szilikagél tasakot) tartalmazó tartályban kapható. A szilikagél különálló tasakban található, melyet nem szabad lenyelni.

Az alábbi kiszerelések kaphatók: 30 db filmtablettát tartalmazó tartály és 90 darab (3, egyenként 30 darabot tartalmazó) filmtablettát tartalmazó tartály kartondobozban. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:
Bristol-Myers Squibb and Gilead Sciences Limited
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Írország

Gyártó:
Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Írország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

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

Latvija

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

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

United Kingdom

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.