

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Atripla 600 mg/200 mg/245 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 600 mg af efavírenzi, 200 mg af emtrícítabíni og 245 mg af tenófóvír tvísóproxíli (sem fúmarat).

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 1 mmól (23,6 mg) af natríum.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Bleik, hylkislega, filmuhúðuð tafla, 20 mm x 10,4 mm að stærð, með „123“ inngreipt á annarri hliðinni en hin hliðin er slétt.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Atripla er föst skammtasamsetning efavírenz, emtrícítabíns og tenófóvír tvísóproxíl fúmarats. Lyfið er ætlað til meðferðar á HIV-1 veirusýkingu hjá fullorðnum 18 ára og eldri með veirufræðilega bælingu HIV-1 RNA á stiginu < 50 eintök/ml á yfirstandandi samsettri meðferð þeirra gegn retróveirum, í meira en 3 mánuði. Sjúklingar mega ekki hafa upplifað veirufræðilegan brest í neinni annarri meðferð gegn retróveirum og mega ekki hafa í sér veirustofna sem hafa stökkbreyst og orðið ónæmir fyrir neinu af þeim þremur lyfjum sem eru í Atripla áður en fyrsta meðferðin gegn retróveirum hefst (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Ávinningur vegna Atripla byggist aðallega á niðurstöðum klínískrar rannsóknar sem stóð yfir í 48 vikur, þar sem sjúklingar með stöðuga veirufræðilega bælingu í samsettri meðferð gegn retróveirum, skiptu yfir í Atripla meðferð (sjá kafla 5.1). Enn eru engar upplýsingar um notkun Atripla fyrirbyggjandi úr klínískum rannsóknum á sjúklingum sem ekki eru meðferðarreyndir eða hafa áður fengið mjög umfangsmiklar meðferðir.

Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi sem styðja samsetningu Atripla og annarra lyfja gegn retróveirum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu í meðferð HIV sýkingar á að hefja meðferðina.

Skammtar

Fullorðnir

Ráðlagður skammtur af Atripla er ein tafla til inntöku einu sinni á dag.

Ef sjúklingur tekur ekki skammt af Atripla en innan við 12 klst. hafa liðið frá þeim tíma þegar skammturinn er venjulega tekinn, skal sjúklingurinn taka Atripla eins fljótt og auðið er og halda áfram

eðlilegri skammtaáætlun. Ef meira en 12 klst. hafa liðið síðan sjúklingur átti að taka skammtinn af Atripla og nánast er komið að næsta skammti skal sjúklingur ekki taka skammtinn sem gleymdist heldur halda áfram venjulegri skammtaáætlun.

Ef sjúklingurinn kastar upp innan 1 klst. eftir töku Atripla, skal taka aðra töflu. Ef sjúklingurinn kastar upp meira en 1 klst. eftir töku Atripla þarf hann ekki að taka annan skammt.

Mælt er með að Atripla sé tekið á fastandi maga þar sem matur getur aukið útsetningu fyrir efavírenzi og leitt til hækkaðrar tíðni aukaverkana (sjá kafla 4.4 og 4.8). Mælt er með því að gefa lyfið fyrir svefn að kvöldi til að draga úr líkum á óæskilegum aukaverkunum á taugakerfið (sjá kafla 4.8).

Gert er ráð fyrir að útsetning fyrir tenófóvíri (AUC) sé um 30% minni eftir að Atripla hefur verið gefið á fastandi maga samanborið við virka innihaldsefnið tenófóvír tvísóproxíl þegar það er tekið eitt sér með mat (sjá kafla 5.2). Upplýsingar um klíniska þýðingu minni útsetningar liggja ekki fyrir. Hjá veirufræðilega bældum sjúklingum er gert ráð fyrir að klínískt mikilvægi þessarar minnkunar sé takmarkað (sjá kafla 5.1).

Ef ástæða er til að hætta meðferð með einhverjum efnisþætti Atripla eða ef skammtabreytingar er þörf, er hægt að fá sérstök lyf með hverju um sig, efavírenzi, emtrícítabíni og tenófóvír tvísóproxíl. Vísað er til Samantektar á eiginleikum lyfs fyrir þessi sérlyf.

Sé meðferð með Atripla stöðvuð á að hafa í huga langan helmingunartíma efavírenz (sjá kafla 5.2) og langan innanfrumu helmingunartíma tenófóvírs og emtrícítabíns. Þar sem þessar viðmiðanir eru breytilegar eftir sjúklingum og þol getur komið fram, á að taka mið af leiðbeiningum um HIV meðferð og taka tillit til ástæðunnar fyrir stöðvun meðferðar.

Skammtaáætlögun: Ef Atripla er gefið samtímis rífampicíni hjá sjúklingum sem vega 50 kg eða meira má íhuga að gefa 200 mg/dag (samtals 800 mg) af efavírenzi til viðbótar (sjá kafla 4.5).

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Fara á varlega í að gefa öldruðum sjúklingum Atripla (sjá kafla 4.4).

Skert nýrnastarfsemi

Atripla er ekki ráðlagt fyrir sjúklinga með miðlungsmikla eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 50 ml/mín.). Hjá sjúklingum með miðlungsmikla eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi þarf að aðlaga bil milli skammta emtrícítabíns og tenófóvír tvísóproxíl sem ekki næst með samsettu töflunni (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Skert lifr starfsemi

Lyfjahlæðing Atripla hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með skerta lifr starfsemi. Sjúklingar með vægan lifrarsjúkdóm (A flokkur skv. Child-Pugh-Turcotte (CPT) kvarða) geta fengið meðferð með venjulegum, ráðlögðum skammti af Atripla (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.2). Fylgjast á vel með aukaverkunum hjá sjúklingum, sérstaklega einkennum frá taugakerfi í tengslum við efavírenz (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Ef hætta þarf meðferð með Atripla hjá sjúklingum sem eru samtímis sýktir af HIV og lifrabólgu B veiru á að fylgjast vel með vísbendingum um versnun lifrabólgu hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.4).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Atripla hjá börnum yngri en 18 ára (sjá kafla 5.2).

Lyfjagjöf

Atripla töflur skal gleypa í heilu lagi með vatni einu sinni á dag.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Alvarlega skert lifrarstarfsemi (CPT, flokkur C) (sjá kafla 5.2).

Samtímis lyfjagjöf með terfenadíni, astemízóli, císapríði, mídazólami, tríazólami, pímozíði, beprídíli eða ergot alkalóíðum (t.d. ergotamíni, díhýdróergótamíni, ergónóvíni og metýlbergónóvíni). Samkeppni um cýtókróm P450 (CYP) 3A4 við efavírenz getur leitt til hömlunar á umbrotum og valdið því að alvarlegar og/eða lífshættulegar aukaverkanir geta komið fram (t.d. hjartsláttarregla, langvarandi slæving eða öndunarbæling) (sjá kafla 4.5).

Samtímis gjöf elbasvírs/grazoprevírs vegna væntanlegrar marktækrar minnkunar á plasmabéttni elbasvírs og grazoprevírs. Þessi áhrif eru vegna virkjunar á CYP3A4 eða P-gp fyrir tilstilli efavírenz og geta leitt til taps á meðferðaráhrifum elbasvírs/grazoprevírs (sjá kafla 4.5).

Samtímis lyfjagjöf með voríkónazóli. Efavírenz dregur marktækt úr þéttni voríkónazóls í plasma, en voríkónazól eykur jafnframt marktækt þéttni efavírenz í plasma. Þar sem Atripla er lyf með fastri skammtasamsetningu er ekki hægt að breyta skammti efavírenz (sjá kafla 4.5).

Samtímis lyfjagjöf með náttúruyfjum sem innihalda jóhannesarjurt/jónsmessurunna/hýperísín (*Hypericum perforatum*) vegna hættu á lækkaðri plasmabéttni og minni klínískum áhrifum efavírenz (sjá kafla 4.5).

Lyfjagjöf til sjúklinga með:

- sögu um skyndileg dauðsföll í fjölskyldunni, eða meðfædd lenging á QTc-bili hafi komið fram á hjartalínuriti eða ef til staðar er annað klínískt ástand sem vitað er að lengir QTc-bilið.
- sögu um hjartsláttartruflanir með einkennum, klínískt mikilvægan hægslátt eða hjartabilun samhliða minnkuðu útfallsbroti vinstri slegils.
- verulegar truflanir á blóðsaltajafnvægi, t.d. blóðkalíumlækkun eða blóðmagnesiumlækkun.

Samtímis lyfjagjöf með lyfjum sem vitað er að lengja QTc-bilið (versnun hjartsláttartruflana). Meðal þessara lyfja eru:

- lyf við hjartsláttartruflunum í flokkum IA og III,
- taugasefandi lyf, þunglyndislyf,
- ákveðnar tegundir sýklalyfja, þ.m.t. sum lyf í eftirfarandi flokkum: makrólíð, flúorókinólón, ímídazól og tríazól sveppalyf.
- tiltekin ofnæmislyf sem ekki eru róandi (terfenadín, astemízól),
- císapríð,
- flekaíníð,
- tiltekin malaríulyf,
- metadón (sjá kafla 4.4, 4.5 og 5.1).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Samtímis lyfjagjöf með öðrum lyfjum

Þar sem Atripla er föst samsetning á ekki að gefa það samtímis öðrum lyfjum sem innihalda sömu virku innihaldsefnin, emtrícítabín eða tenófóvír tvísóproxíl. Atripla skal ekki gefa samtímis lyfjum sem innihalda efavírenz nema þörf sé á skammtaaðlögun, t.d. með rifampicíni (sjá kafla 4.2). Þar sem Atripla svipar til emtrícítabíns á ekki að gefa það samtímis öðrum cýtidínhliðstæðum á borð við lamívúdín (sjá kafla 4.5). Atripla á ekki að gefa samhliða adefóvír tvípívoxíl eða lyfjum sem innihalda tenófóvír alafenamíð.

Samtímis gjöf Atripla og dídanósíns er ekki ráðlögð þar sem útsetning fyrir dídanósíni eykst marktækt eftir samtímis gjöf þess og tenófóvír tvísóproxíl sem getur leitt til aukinnar hættu á dídanósíntengdum aukaverkunum (sjá kafla 4.5). Mjög sjaldan hefur verið greint frá brisbólgu og mjólkursýrublóðsýringu, stundum banvænum.

Samtímis gjöf Atripla og sófosbúvírs/velpatasvírs eða sófosbúvírs/velpatasvírs/voxílaprevírs er ekki ráðlögð vegna þess að gert er ráð fyrir að plasmabéttni velpatasvírs og voxílaprevírs minnki eftir samhliða gjöf með efavírenzi og að það leiði til minni meðferðaráhrifa sófosbúvírs/velpatasvírs eða sófosbúvírs/velpatasvírs/voxílaprevírs (sjá kafla 4.5).

Ekki liggja fyrir neinar upplýsingar um öryggi og verkun Atripla þegar það er gefið með öðrum lyfjum gegn retróveirum.

Samtímis notkun ginkgo biloba er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5).

Skript úr meðferð gegn retróveirum sem byggist á próteasahemlum

Upplýsingar sem nú liggja fyrir benda til þess að hjá sjúklingum á meðferð gegn retróveirum sem byggist á próteasahemlum geti skipti yfir í Atripla leitt til minnkaðrar svörunar við meðferðinni (sjá kafla 5.1). Fylgjast á vel með hvort veirumagn í blóði aukist hjá þessum sjúklingum og þar sem mismunur er á öryggi efavírenz og próteasahemlum skal fylgjast með hvort aukaverkanir komi fram.

Tækifærissýkingar

Sjúklingar sem fá Atripla eða aðra meðferð gegn retróveirum geta haldið áfram að þróa með sér tækifærissýkingar og aðra fylgikvilla HIV sýkingar og eiga því að halda áfram að vera undir nánu, klínísku eftirliti lækna með reynslu af meðferð sjúklinga með sjúkdóma sem tengjast HIV.

HIV smit

Þrátt fyrir að sýnt hafi verið fram á að veiruhamlandi virkni með andretróveirumeðferð minnki verulega smithættu við kynlíf, er ekki hægt að útiloka að einhver áhætta sé til staðar. Gera skal varúðarráðstafanir til að hindra smit samkvæmt leiðbeiningum í hverju landi fyrir sig.

Fæðuáhrif

Gjöf Atripla með mat getur aukið útsetningu fyrir efavírenzi (sjá kafla 5.2) og valdið aukinni tíðni aukaverkana (sjá kafla 4.8). Mælt er með því að Atripla sé tekið á fastandi maga og þá helst fyrir svefn að kvöldi.

Liffrarsjúkdómar

Ekki hefur verið gengið úr skugga um lyfjahvörf, öryggi og verkun Atripla hjá sjúklingum með marktæka, undirliggjandi liffrarsjúkdóma (sjá kafla 5.2). Atripla er ekki ætlað sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3) og ekki ráðlagt fyrir sjúklinga með miðlungsmikla skerta lifrarstarfsemi. Þar sem efavírenz umbrotnar að mestu leyti fyrir tilstilli CYP-ferilsins skal gæta varúðar þegar efavírenz er gefið sjúklingum með væga skerta lifrarstarfsemi. Hafa skal nákvæmt eftirlit með sjúklingum með tilliti til aukaverkana af efavírenzi, sérstaklega hvað varðar einkenni frá taugakerfi. Rannsóknir á lifrarstarfsemi skal gera með reglulegu millibili (sjá kafla 4.2).

Hjá sjúklingum sem fyrir hafa skerta lifrarstarfsemi, þ.m.t. langvinna, virka lifrabólgu, er aukin tíðni afbrigðilegrar lifrarstarfsemi við samsetta meðferð gegn retróveirum (CART, *combination antiretroviral therapy*). Fylgjast skal með þeim í samræmi við hefðbundna starfshætti. Ef vísbendingar eru um versnun liffrarsjúkdómsins eða þráláta hækkun á transamínösum í sermi sem er meira en 5 sinnum hærra en efri mörk þess sem eðlilegt getur talist, skal vega ávinning áframhaldandi meðferðar með Atripla gagnvart hugsanlegri hættu á marktækum eitúráhrifum á lifur. Hjá slíkum sjúklingum verður að íhuga að rjúfa eða stöðva meðferð (sjá kafla 4.8).

Eftirlit með lifrarendímum er einnig ráðlagt hjá sjúklingum á öðrum lyfjum sem geta valdið eituráhrifum á lifur.

Aukaverkanir á lifur

Tilkynnt var um lifrabilun eftir markaðssetningu lyfsins sem kom einnig fram hjá sjúklingum sem ekki voru fyrir með lifrarsjúkdóm eða aðra greinanlega áhættuþætti (sjá kafla 4.8). Íhuga skal eftirlit með lifrarendímum hjá öllum sjúklingum óháð því hvort þeir séu með skerta lifrarstarfsemi eða aðra áhættuþætti.

Sjúklingar sem eru samtímis sýktir af HIV og lifrabólgu B eða C veiru

Sjúklingar með langvinna lifrabólgu B eða C sem fá CART eru í aukinni hættu á að fá alvarlegar og hugsanlega lífshættulegar aukaverkanir á lifur.

Læknum er bent á nógildandi leiðbeiningar um HIV meðferð varðandi ákjósanlegustu meðferð HIV sýkingar hjá sjúklingum sem eru samtímis sýktir af lifrabólgu B veiru.

Sé samtímis um að ræða lyfjameðferð við lifrabólgu B eða C er jafnframt vísað til viðkomandi Samantektar á eiginleikum lyfs fyrir þau lyf.

Öryggi og virkni Atripla hafa ekki verið rannsökuð við meðferð á langvinnri sýkingu af völdum lifrabólgu B veiru. Emtrícítabín og tenófóvír hafa bæði hvort um sig og saman reynst verka gegn lifrabólgu B veiru í rannsóknum á lyfhrifum (sjá kafla 5.1). Takmörkuð klínísk reynsla bendir til þess að emtrícítabín og tenófóvír tvísóproxíl verki gegn lifrabólgu B veiru þegar þau eru notuð í samsettri meðferð gegn retróveirum til að hafa hemil á HIV sýkingu. Þegar Atripla meðferð er hætt hjá sjúklingum sem samtímis eru sýktir af HIV og lifrabólgu B veiru getur slíkt tengst alvarlegri og bráðri versnun lifrabólgu. Hafa skal náið eftirlit með sjúklingum sem samtímis eru sýktir af HIV og lifrabólgu B veiru sem hætta notkun Atripla, bæði með klínísku eftirliti og rannsóknum, í að minnsta kosti fjóra mánuði eftir að meðferð með Atripla hefur verið stöðvuð. Ef við á má fyrirskipa að meðferð gegn lifrabólgu B sé hafin á ný. Hjá sjúklingum með langt genginn lifrarsjúkdóm eða skorpulifur er ekki mælt með að meðferð sé stöðvuð þar sem versnun lifrabólgu eftir að meðferð lýkur gæti leitt til vantemprunar á lifur.

Lenging á QTc-bili

Lenging á QTc-bili hefur komið fram við notkun á efavírenz (sjá kafla 4.5 og 5.1). Sjúklingar sem eru í áhættuhópi hvað varðar *torsade de pointes* og sjúklingar sem fá lyf sem geta aukið hættuna á *torsade de pointes*, eiga að íhuga önnur lyf en Atripla.

Geðræn einkenni

Geðrænar aukaverkanir hafa verið skráðar hjá sjúklingum á efavírenz meðferð. Sjúklingar með fyrri sögu um geðræn vandamál virðast vera í meiri hættu á að fá þessar alvarlegu, geðrænu aukaverkanir. Einkum var alvarlegt þunglyndi algengara hjá einstaklingum sem áður höfðu átt við þunglyndi að stríða. Eftir markaðssetningu lyfsins hefur einnig verið tilkynnt um tilvik alvarlegs þunglyndis, sjálfsvíga, ofskynjana, geðrofshegðunar og geðstjarfa. Benda ætti sjúklingum á að ef þeir finna fyrir einkennum á borð við alvarlegt þunglyndi, geðrof eða sjálfsvígshugleiðingar, ættu þeir að hafa strax samband við lækinn til að komast að hvort þessi einkenni gætu verið tengd notkun efavírenz og sé svo að ákvarða hvort hættan við áframhaldandi meðferð sé meiri en ávinningur af henni (sjá kafla 4.8).

Einkenni frá taugakerfi

Aukaverkanir sem oft var tilkynnt um hjá sjúklingum sem fengu 600 mg af efavírenzi á dag í klínískum rannsóknum voru meðal annars sundl, svefnleysi, svefnþrungi, skert einbeiting og óeðlilegir draumar (ekki tæmandi upptalning). Einnig varð vart við sundl í klínískum rannsóknum á emtrícítabíni og tenófóvír tvísóproxíl. Tilkynnt hefur verið um höfuðverk í klínískum rannsóknum á emtrícítabíni (sjá kafla 4.8). Einkenni frá taugakerfi í tengslum við efavírenz koma venjulega í ljós á fyrsta eða

öðrum degi meðferðar og þau hjaðna venjulega eftir fyrstu tvær til fjórar vikurnar. Láta á sjúklinga vita að ef þessi algengu einkenni koma fram er líklegt að þau lagist við áframhaldandi meðferð og að þau bendi ekki til að nein sjaldgæfari geðræn einkenni komi fram síðar.

Krampar

Vart hefur orðið við krampa hjá sjúklingum sem fá efavírenz, og þá venjulega hjá sjúklingum með sögu um krampa. Hjá sjúklingum sem samtímis fá flogaveikilyf sem umbrotna aðallega í lifur eins og fenýtóín, karbamazepín og fenóbarbítal, getur þurft að fylgjast reglubundið með plasmabéttni. Í rannsókn á milliverkun lyfja minnkaði plasmabéttni karbamazepíns þegar karbamazepín var gefið samtímis efavírenz (sjá kafla 4.5). Varúðar skal gætt hjá sjúklingum með sögu um krampa.

Skerðing á nýrnastarfsemi

Atripla er ekki ráðlagt fyrir sjúklinga með miðlungsmikla eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 50 ml/mín). Hjá sjúklingum með miðlungsmikla eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi þarf að aðlaga skammta emtrícítabíns og tenófóvír tvísóproxíl, en það er ekki hægt með samsettu töflunni (sjá kafla 4.2 og 5.2). Forðast á að nota Atripla, ef lyf með eituráhrif á nýru er gefið samtímis eða hefur nýlega verið notað. Sé ekki hægt að komast hjá samtímis notkun Atripla og lyfja með eituráhrif á nýru (t.d. aminóglýkósíða, amfótercíns B, foskarnets, gancíklóvírs, pentamídíns, vankómýcíns, cidófóvírs, interleukíns-2), verður að fylgjast vikulega með nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.5).

Tilkynnt hefur verið um tilvik bráðrar nýrnabilunar eftir að meðferð var hafin með stórum skömmtum af bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAIDs) eða fleiri en einu bólgueyðandi gigtarlyfi, hjá sjúklingum sem fengu meðferð með tenófóvír tvísóproxíl og sem voru með áhættuþætti hvað varðar truflun á nýrnastarfsemi. Ef Atripla er gefið samhliða bólgueyðandi gigtarlyfi, skal fylgjast með nýrnastarfsemi á fullnægjandi hátt.

Tilkynnt hefur verið um nýrnabilun, skerta nýrnastarfsemi, kreatínínhækkun, blóðfosfatsskort og aðlægan píplukvilla (þ.m.t. Fanconi heilkenni) við klíniska notkun tenófóvír tvísóproxíl (sjá kafla 4.8).

Mælt er með að ákvarða kreatínínúthreinsun hjá öllum sjúklingum áður en meðferð með Atripla er hafin og einnig að haft sé eftirlit með nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun og fosfati í sermi) eftir tvær til fjórar vikur meðferðar, eftir þrjá mánuði meðferðar og á þriggja til sex mánaða fresti eftir það hjá sjúklingum án áhættuþátta hvað varðar nýru. Tíðara eftirlit þarf með nýrnastarfsemi hjá sjúklingum með sögu um starfstruflun í nýrum eða sjúklingum sem eiga slíka starfstruflun á hættu.

Ef fosfat í sermi er < 1,5 mg/dl (0,48 mmól/l) eða kreatínínúthreinsun hefur lækkað í < 50 ml/mín. hjá sjúklingi sem fær Atripla, verður að meta nýrnastarfsemi aftur innan viku, að meðtöldum mælingum á þéttni glúkósa í blóði, kalíums í blóði og glúkósa í þvagi (sjá kafla 4.8, aðlægur píplukvilli). Þar sem Atripla er samsett lyf og ekki er hægt að breyta skammtabili hvers virks innihaldsefnis um sig, verður að rjúfa meðferð með Atripla hjá sjúklingum með staðfesta kreatínínúthreinsun < 50 ml/mín. eða lækkun á þéttni fosfats í sermi í < 1,0 mg/dl (0,32 mmól/l). Einnig má íhuga að stöðva meðferð með Atripla ef nýrnastarfsemi versnar smátt og smátt og engar aðrar orsakir liggja fyrir. Sé ástæða til að stöðva meðferð með einhverjum efnisþætti Atripla eða ef aðlaga þarf skammta, er hægt að fá lyf með hverju um sig, efavírenzi, emtrícítabíni og tenófóvír tvísóproxíl.

Áhrif á bein

Í 144 vikna klínískri samanburðarrannsókn þar sem tenófóvír tvísóproxíl var borið saman við stavúdín í samsetningu með lamívúdíni og efavírenzi hjá sjúklingum sem höfðu ekki áður fengið meðferð gegn retróveirum varð vart við lítills háttar lækkun á steinefnabéttni beina í mjöðm og hrygg hjá báðum meðferðarhópunum. Lækkun á steinefnabéttni beina og breytingar á líffræðilegum merkigenum beina frá grunnlínu var marktækt meiri hjá meðferðarhópnum á tenófóvír tvísóproxíl eftir 144 vikur. Lækkun á steinefnabéttni beina í mjöðm var marktækt meiri hjá þessum hópi fyrstu 96 vikurnar. Þó

var ekki aukin hættu á brotum eða vísbendingar um afbrigðileika í beinum sem skiptu klínísku máli á 144 vikum.

Í öðrum rannsóknum (framsýnum og þversniðs) kom mesta lækkunin á beinþéttni fram hjá sjúklingum sem fengu meðferð með tenófóvír tvísóproxíl sem hluta meðferðar sem innihélt örvaðan próteasahemil. Íhuga skal aðrar meðferðaráætlanir handa sjúklingum með beinþynningu sem eru í mikilli hættu á beinbrotum.

Afbrigðileiki í beinum (sem stuðlar í sjaldgæfum tilvikum að broti) kann að tengjast aðlægum píplukvilla í nýrum (sjá kafla 4.8). Leiki grunur á afbrigðileika í beinum á að leita viðeigandi ráðgjafar.

Húðviðbrögð

Tilkynnt hefur verið um væg eða miðlungsmikil útbrot vegna einstakra innihaldsefna Atripla. Útbrot í tengslum við efavírenz innihaldsefnið hjaðna venjulega með áframhaldandi meðferð. Viðeigandi andhistamín og/eða barksterar geta aukið þol og flýtt fyrir hjöðnun útbrot. Tilkynnt hefur verið um alvarleg útbrot með blöðrumyndun, votri flögnun eða sáramyndun í tengslum við þau hjá færri en 1% sjúklinga á efavírenz meðferð (sjá kafla 4.8). Tíðni regnbogaroðasóttar (erythema multiforme) eða Stevens-Johnson heilkennis var um 0,1%. Stöðva verður meðferð með Atripla ef sjúklingar fá alvarleg útbrot ásamt blöðrumyndun, flögnun, útbrotum á slímhúðum eða hita. Reynsla af notkun efavírenz hjá sjúklingum sem hafa hætt meðferð með öðrum lyfjum gegn retróveirum í flokki NNRTI, er takmörkuð. Ekki er mælt með Atripla fyrir sjúklinga sem hafa fengið lífshættuleg húðviðbrögð (t.d. Stevens-Johnson heilkenni) meðan á töku NNRTI stendur.

Líkamsþyngd og efnaskiptabreytur

Aukning í líkamsþyngd og gildum blóðfitu og glúkósa getur komið fram við retróveirulyfjameðferð. Þær breytingar geta að hluta tengst stjórnun sjúkdómsins og lífsstíl. Hvað varðar blóðfitu eru í sumum tilvikum vísbendingar um að meðferðin sjálf hafi þessi áhrif en varðandi aukningu líkamsþyngdar eru ekki sterkar vísbendingar um að nein ákveðin meðferð hafi þessi áhrif. Vísað er til samþykktra leiðbeininga um HIV meðferð vegna eftirlits með blóðfitu og glúkósa. Blóðfituröskun skal meðhöndla eins og klínískt á við.

Starfstruflun í hvatberum eftir útsetningu í móðurkviði

Núkleós(t)íðhliðstæður kunna að hafa áhrif á starfsemi hvatbera mismunandi mæli, sem kemur greinilegast fram með stavúðini, dídanósíni og zídóvúðini. Greint hefur verið frá starfstruflun í hvatberum hjá HIV neikvæðum ungbörnum sem voru útsett fyrir núkleósíðhliðstæðum í móðurkviði og/eða eftir fæðingu; slíkt hefur að mestu tengst meðferð með zídóvúðini. Helstu aukaverkanir sem greint hefur verið frá eru truflanir í blóði (blóðleysi, daufkyrningafæð) og truflanir á efnaskiptum (laktathækkun í blóði, lípasahækkun í blóði). Þessar aukaverkanir voru oft skammvinnar. Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið greint frá truflunum í taugakerfi sem koma seint fram (ofstælingu, krömpum, óeðlilegri hegðun). Hvort slíkar truflanir í taugakerfi eru skammvinnar eða varanlegar er enn ekki vitað. Þessar niðurstöður skal íhuga varðandi hvert það barn, sem útsett er í móðurkviði fyrir núkleós(t)íðhliðstæðum, með alvarlegar klínískar niðurstöður af óþekktum orsökum, einkum taugafræðilegar niðurstöður. Þessar niðurstöður hafa ekki áhrif á núgildandi ráðleggingar hér á landi um notkun meðferðar gegn retróveirum hjá þunguðum konum til að hindra HIV-smit frá móður til barns.

Ónæmisendurvirkjunarheilkenni (Immune Reactivation Syndrome)

Hjá HIV sýktum sjúklingum með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf CART getur komið fram bólgusvörun við einkennalausum tækifærissýklum eða leifum þeirra og valdið alvarlegu klínísku ástandi eða versnun einkenna. Að jafnaði hefur slíkrar svörunar orðið vart á fyrstu vikum eða mánuðum eftir að CART hefst. Dæmin sem um ræðir eru sjónubólga vegna cytómegalóveiru, útbreiddar og/eða afmarkaðar sýkingar af völdum mýkóbaktería og *Pneumocystis jiroveci* (áður þekkt

sem *Pneumocystis carinii*) lungnabólga. Meta skal öll bólgueinkenni og hefja meðferð þegar þörf krefur.

Einnig hefur verið greint frá því að sjálfsnæmissjúkdómar (eins og Graves sjúkdómur og sjálfsofnæmis lifrabólga) hafi komið fram við ónæmisendurvirkjun. Hins vegar er breytilegt hvenær það gerist og geta slík tilfelli komið fram mörgum mánuðum eftir upphaf meðferðar.

Beindrep

Þrátt fyrir að orsökina sé talin margþætt (þar með talin notkun barkstera, áfengisneysla, alvarleg ónæmisbæling, aukinn líkamsþyngdarstuðull (BMI)) hefur einkum verið greint frá beindrepi hjá sjúklingum með langt genginn HIV sjúkdóm og/eða sjúklingum sem hafa verið útsettir fyrir CART í langan tíma. Sjúklingum skal ráðlagt að leita læknaaðstoðar ef þeir finna fyrir verkjum eða sársauka í liðum, stírðleika í liðum eða eiga erfitt með hreyfingar.

Sjúklingar með HIV-1 sem hýsa stökkbreytingar

Forðast skal notkun Atripla hjá sjúklingum sem eru með HIV-1 stofn sem hýsir K65R, M184V/I eða K103N stökkbreytingar (sjá kafla 4.1 og 5.1).

Aldraðir

Atripla hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum eldri en 65 ára. Þar sem líkur á skertri lifrar- eða nýrnastarfsemi eru meiri hjá öldruðum sjúklingum skal gæta varúðar þegar Atripla er gefið öldruðum sjúklingum (sjá kafla 4.2).

Hjálparefni

Lyfið inniheldur 23,6 mg af natríum í hverjum skammti, sem jafngildir 1,2% af ráðlögðum dagskammti fyrir fullorðna sem er 2 g skv. Alþjóðaheilbrigðis-málastofnuninni (WHO).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Þar sem Atripla inniheldur efavírenz, emtrícítabín og tenófóvír tvísóproxíl geta allar þær milliverkanir við þessi lyf hvert fyrir sig sem greindar hafa verið átt við um Atripla. Rannsóknir á milliverkunum við þessi lyf hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

Þar sem Atripla er föst samsetning á ekki að gefa Atripla samtímis öðrum lyfjum sem innihalda innihaldsefnið emtrícítabín eða tenófóvír tvísóproxíl. Atripla skal ekki gefa samtímis lyfjum sem innihalda efavírenz nema þörf sé á skammtaáðlögun, t.d. með rifampicíni (sjá kafla 4.2). Vegna skyldleika við emtrícítabín á ekki að gefa Atripla samtímis öðrum cýtídínhlíðstæðum á borð við lamívúdín. Atripla á ekki að gefa samhliða adefóvír tvípívoxíl eða lyfjum sem innihalda tenófóvír alafenamíð.

Efavírenz örvar CYP3A4, CYP2B6 og UGT1A1 *in vivo*. Plasmabéttni efnasambanda sem eru hvarfefni þessara ensíma getur lækkað þegar þau eru gefin samtímis efavírenzi. Efavírenz getur örvað CYP2C19 og CYP2C9, hins vegar hefur einnig orðið vart við hömlun *in vitro* og bein áhrif samtímis lyfjagjafar með hvarfefnum þessara ensíma eru ekki ljós (sjá kafla 5.2).

Útsetning fyrir efavírenzi getur aukist þegar það er gefið með lyfjum (til dæmis ritónavíri) eða fæðu (t.d. greipaldinsafa) sem hamla virkni CYP3A4 eða CYP2B6. Efnasambönd eða náttúrulyf (til dæmis ginkgo biloba og jóhannesarjurt) sem örva þessi ensím geta valdið minnkuðum plasmastyrk efavírenz. Samtímis notkun jóhannesarjurtar er frábending (sjá kafla 4.3). Samtímis notkun ginkgo biloba er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4).

Samkvæmt niðurstöðum *in vitro* og klínískra milliverkunarrannsókna á lyfjahvörfum er lítil hættu á milliverkunum fyrir tilstilli CYP milli emtrícítabíns og tenófóvír tvísóproxíl og annarra lyfja.

Milliverkun við próf fyrir kannabisefnum

Efavírenz binst ekki kannabisviðtökum. Tilkynnt hefur verið um falskt jákvæðar niðurstöður úr greiningarprófum við kembileit hjá heilbrigðum og HIV sýktum einstaklingum sem fengu efavírenz. Mælt er með að í slíkum tilvikum fari fram staðfestingarpróf með sérhæfðari aðferð svo sem með gas-/massagreiningu.

Frábendingar samtímis notkunar

Atripla má ekki gefa samtímis terfenadíni, astemizóli, cisapríði, mídazólami, tríazólami, pímozíði, bepridíli eða ergot alkalóíðum (til dæmis ergotamíni, díhýdróergotamíni, ergonóvíni og metýlergonóvíni) þar sem hömlun á umbrotum þeirra getur leitt til alvarlegra, lífshættulegra áhrifa (sjá kafla 4.3).

Elbasvír/grazoprevír: Samtímis gjöf Atripla og elbasvírs/grazoprevírs er frábending vegna þess að hún getur leitt til taps á veirusvörun við elbasvíri/grazoprevíri (sjá kafla 4.3 og töflu 1).

Vórikónazól: Samtímis gjöf staðalskammta af efavírenzi og vórikónazóli er frábending. Þar sem Atripla er lyf með fastri samsetningu er ekki hægt að breyta efavírenzskammtinum; og má því ekki gefa vórikónazól og Atripla samtímis (sjá kafla 4.3 og töflu 1).

Jóhannesarjurt/jónsmessurunni/hýperísín (Hypericum perforatum): Ekki má gefa Atripla og jóhannesarjurt eða náttúrulyf með jóhannesarjurt samtímis. Plasmabéttni efavírenz getur minnkað við samtímis notkun jóhannesarjurtar. Þetta er vegna örvunaráhrifa jóhannesarjurtar á umbrotsensím og/eða flutningsprótein. Ef sjúklingurinn tekur jóhannesarjurt skal hann hætta því, athuga skal veirubéttina hjá honum og ef hægt er, efavírenz þéttina. Efavírenz þéttni getur aukist þegar notkun jóhannesarjurtar er hætt. Örvandi áhrif jóhannesarjurtar geta varað í að minnsta kosti tvær vikur eftir stöðvun meðferðar (sjá kafla 4.3).

Lyf sem lengja QT-bil: Atripla má ekki nota samhliða lyfjum sem vitað er að lengja QTc-bilið og gætu leitt til *torsade de pointes*, s.s.: lyf við hjartsláttartruflunum úr flokki IA og III, sefandi lyf og þunglyndislyf, tiltekin sýklalyf, þ.m.t. lyf úr eftirfarandi flokkum: makrólíð, flúorkínólón, imídazól og tríazól sveppalyf, tiltekin ofnæmislyf sem ekki eru róandi (terfenadín, astemizól), cisapríð, flekainíð, tiltekin malaríulyf og metadón (sjá kafla 4.3).

Samtímis notkun ekki ráðlögð

Atazanavír/rítónavír: Ekki liggja fyrir nægar upplýsingar til að mæla með skömmtun atazanavírs/rítónavírs samtímis Atripla. Því er samtímis gjöf atazanavírs/rítónavírs og Atripla ekki ráðlögð (sjá töflu 1).

Dídanósín: Samtímis gjöf Atripla og dídanósíns er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4 og töflu 1).

Sófosbúvír/velpatasvír og *sófosbúvír/velpatasvír/voxilaprevír*: Samtímis gjöf Atripla og sófosbúvírs/velpatasvírs eða sófosbúvírs/velpatasvírs/voxilaprevírs er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4 og töflu 1).

Lyf sem skiljast út um nýru: Þar sem emtrícítabín og tenófóvír skiljast aðallega út um nýru getur samtímis gjöf Atripla og lyfja sem draga úr nýrnastarfsemi eða keppa um virka pípluseytingu (t.d. cidófóvírs) hækkað sermisþéttni emtrícítabíns, tenófóvírs og/eða lyfjanna sem gefin eru samtímis.

Forðast á að nota Atripla þegar verið er að nota samtímis lyf með eituráhrif á nýru eða það hefur nýlega verið notað. Þetta á meðal annars við um amínóglýkósíða, amfótercín B, foskarnet, gancíklóvír, pentamídín, vankómýcín, cidófóvír eða interleukín-2 (sjá kafla 4.4).

Aðrar milliverkanir

Milliverkanir milli Atripla eða stakra innihaldsefna og annarra lyfja eru taldar upp í töflu 1 hér á eftir (aukning er gefin til kynna sem „↑“, lækkun sem „↓“, engin breyting sem „↔“). 90% öryggisbil er gefið upp í sviga ef slíkt er fyrir hendi.

Tafla 1: Milliverkanir milli Atripla eða stakra innihaldsefna og annarra lyfja

Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjapéttni Meðal prósentubreyting á AUC, C _{max} , C _{min} , með 90% öryggisbili (sé það þekkt) (verkunarmáti)	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með Atripla (efavírenz 600 mg, emtricitabíni 200 mg, tenófovír tvísóproxíl 245 mg)
SÝKLALYF		
Veirulyf gegn HIV-veirum		
Próteasahemlar		
Atazanavír/ritonavír/tenófovír tvísóproxíl (300 mg einu sinni á dag/100 mg einu sinni á dag/245 mg einu sinni á dag)	Atazanavír: AUC: ↓ 25% (↓ 42 til ↓ 3) C _{max} : ↓ 28% (↓ 50 til ↑ 5) C _{min} : ↓ 26% (↓ 46 til ↑ 10) Samhliða gjöf atazanavírs/ritonavírs og tenófovírs olli aukinni útsetningu fyrir tenófovíri. Meiri tenófovírþéttni gæti aukið tenófovírtengdar aukaverkanir, þ.m.t. nýrnakvilla.	Samhliða gjöf atazanavírs/ritonavírs og Atripla er ekki ráðlögð.
Atazanavír/ritonavír/efavírenz (400 mg einu sinni á dag/100 mg einu sinni á dag/600 mg einu sinni á dag, allt gefið með mat)	Atazanavír (eftir hádegi eða á kvöldin): AUC: ↔* (↓ 9% til ↑ 10%) C _{max} : ↑ 17%* (↑ 8 til ↑ 27) C _{min} : ↓ 42%* (↓ 31 til ↓ 51)	
Atazanavír/ritonavír/efavírenz (400 mg einu sinni á dag/200 mg einu sinni á dag/600 mg einu sinni á dag, allt gefið með mat)	Atazanavír (eftir hádegi eða á kvöldin): AUC: ↔*/** (↓ 10% til ↑ 26%) C _{max} : ↔*/** (↓ 5% til ↑ 26%) C _{min} : ↑ 12%*/** (↓ 16 til ↑ 49) (CYP3A4 örvun). * Þegar miðað er við atazanavír 300 mg/ritonavír 100 mg einu sinni á dag að kvöldi án efavírenz. Þessi lækkun á C _{min} atazanavírs gæti haft neikvæð áhrif á virkni atazanavírs. ** byggt á sögulegum samanburði.	
Atazanavír/ritonavír/ emtricitabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	

Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjapéttni Meðal prósentubreyting á AUC, C _{max} , C _{min} , með 90% öryggisbili (sé það þekkt) (verkunarmáti)	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með Atripla (efavírenz 600 mg, emtricitabín 200 mg, tenófovír tvísóproxíl 245 mg)
Darúnavír/rítónavír/efavírenz (300 mg tvisvar sinnum á dag*/100 mg tvisvar sinnum á dag/600 mg einu sinni á dag) *minna en ráðlagðir skammtar: Búist er við svipuðum niðurstöðum varðandi ráðlagða skammta.	Darúnavír: AUC: ↓ 13% C _{min} : ↓ 31% C _{max} : ↓ 15% (CYP3A4 örvun) Efavírenz: AUC: ↑ 21% C _{min} : ↑ 17% C _{max} : ↑ 15% (CYP3A4 hömlun)	Notkun Atripla ásamt darúnavíri/rítónavíri 800/100 mg einu sinni á dag getur valdið minna C _{min} darúnavírs en ákjósanlegt er. Ef um er að ræða notkun Atripla ásamt darúnavíri/rítónavíri, skal nota meðferð með darúnavíri/rítónavíri 600/100 mg tvisvar á dag. Gæta skal varúðar við notkun darúnavírs/rítónavírs ásamt Atripla. Sjá rítónavír dálk hér á eftir. Eftirlit með nýrnastarfsemi gæti verið ráðlögð, einkum hjá sjúklingum með undirliggjandi kerfisbundna sjúkdóma eða nýrnasjúkdóma eða sjúklingum sem taka lyf með eituráhrif á nýru.
Darúnavír/rítónavír/tenófovír tvísóproxíl (300 mg tvisvar sinnum á dag*/100 mg tvisvar sinnum á dag/245 mg einu sinni á dag) *minna en ráðlagður skammtur	Darúnavír: AUC: ↔ C _{min} : ↔ Tenófovír: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	
Darúnavír/rítónavír/emtricitabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar. Ekki er búist við milliverkunum byggt á mismunandi brothvarfsleiðum.	
Fosamprenavír/rítónavír/ efavírenz (700 mg tvisvar sinnum á dag/100 mg tvisvar sinnum á dag/600 mg einu sinni á dag)	Engar klínískt marktækar lyfjahvarfa milliverkanir.	Atripla og fosamprenavír/rítónavír má gefa samhliða án skammtaaðlögunar. Sjá rítónavír dálk hér á eftir.
Fosamprenavír/rítónavír/ emtricitabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Fosamprenavír/rítónavír/ tenófovír tvísóproxíl	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Indínavír/efavírenz (800 mg á 8 klst. fresti/200 mg einu sinni á dag)	Efavírenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Indínavír: AUC: ↓ 31% (↓ 8 til ↓ 47) C _{min} : ↓ 40% Svipuð minnkun varð á indínavírútssetningu þegar 1.000 mg af indínavír var gefið á 8 klst. fresti með 600 mg af efavírenz einu sinni á dag. (CYP3A4 örvun) Fyrir samhliða gjöf á efavírenzi og lág-skammta rítónavíri samtímis meðferð með próteasahemli, sjá kafla um rítónavír hér á eftir.	Ónægar upplýsingar eru fyrir hendi til að áætla skammta fyrir indínavír gefið samtímis Atripla. Á meðan klínískt mikilvægi minni indínavírþéttni hefur ekki verið fundið þarf að taka umfang sýnilegra lyfjahvarfa milliverkana með í reikninginn þegar meðferð sem inniheldur bæði efavírenz innihaldsefni Atripla og indínavír er valin.
Indínavír/emtricitabín (800 mg á 8 klst. fresti/200 mg einu sinni á dag)	Indínavír: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Emtricitabín: AUC: ↔ C _{max} : ↔	

Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjapéttni Meðal prósentubreyting á AUC, C _{max} , C _{min} , með 90% öryggisbili (sé það þekkt) (verkunarmáti)	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með Atripla (efavírenz 600 mg, emtricitabíni 200 mg, tenófovír tvísóproxíl 245 mg)
Indínavír/tenófovír tvísóproxíl (800 mg á 8 klst. fresti/245 mg einu sinni á dag)	Indínavír: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenófovír: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Lópinavír/rítónavír/Tenófovír tvísóproxíl (400 mg tvisvar sinnum á dag/100 mg tvisvar sinnum á dag/245 mg einu sinni á dag)	Lópinavír/Rítónavír: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenófovír: AUC: ↑ 32% (↑ 25 til ↑ 38) C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51% (↑ 37 til ↑ 66) Meiri tenófovírþéttni gæti leitt til aukinna tenófovírtengdra aukaverkana, þ.m.t. nýrnakvilla.	Ónægar upplýsingar eru fyrir hendi til að áætla skammta fyrir lópinavír/rítónavír gefið samtímis Atripla. Samhliða gjöf lópinavírs/rítónavírs og Atripla er ekki ráðlögð.
Lópinavír/rítónavír mjúk hylki eða mixtúra/efavírenz Lópinavír/rítónavír töflur/ efavírenz (400/100 mg tvisvar sinnum á dag/600 mg einu sinni á dag) (500/125 mg tvisvar sinnum á dag/600 mg einu sinni á dag)	Umtalsverð lækkun á lópinavírútssetningu gerir skammtaaðlögun á lópinavíri/rítónavíri nauðsynlega. Þegar notað samhliða efavírenzi og tveimur NRTI lyfjum, 533/133 mg gaf lópinavír/rítónavír (mjúk hylki) tvisvar á dag svipaða lópinavír plasmáþéttu saman borið við lópinavír/rítónavír (mjúk hylki) gjöf 400/100 mg tvisvar á dag án efavírenz (fyrri niðurstöður). Lópinavírþéttni: ↓ 30-40% Lópinavírþéttni: svipuð og lópinavír/rítónavír 400/100 mg tvisvar á dag án efavírenz. Skammtaaðlögun á lópinavíri/rítónavíri er nauðsynleg við gjöf samhliða efavírenzi. Fyrir samhliða gjöf efavírenz og lág- skammta rítónavír í samhliða meðferð með próteasahemli, sjá kaflann um rítónavír hér á eftir.	
Lópinavír/rítónavír/emtricitabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	

Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjapéttni Meðal prósentubreyting á AUC, C _{max} , C _{min} , með 90% öryggisbili (sé það þekkt) (verkunarmáti)	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með Atripla (efavírenz 600 mg, emtricitabíni 200 mg, tenófovír tvísóproxíl 245 mg)
Rítónavír/efavírenz (500 mg tvisvar sinnum á dag/600 mg einu sinni á dag)	Rítónavír: Morgun AUC: ↑ 18% (↑ 6 til ↑ 33) Kvöld AUC: ↔ Morgun C _{max} : ↑ 24% (↑ 12 til ↑ 38) Kvöld C _{max} : ↔ Morgun C _{min} : ↑ 42% (↑ 9 til ↑ 86) Kvöld C _{min} : ↑ 24% (↑ 3 til ↑ 50) Efavírenz: AUC: ↑ 21% (↑ 10 til ↑ 34) C _{max} : ↑ 14% (↑ 4 til ↑ 26) C _{min} : ↑ 25% (↑ 7 til ↑ 46) (hömlun á CYP-miðluðum oxandi efnaskiptum) Þegar efavírenz var gefið með rítónavíri 500 mg eða 600 mg tvisvar á dag, þóldist samsetningin ekki vel. (til dæmis komu eftirtalin atriði fyrir: sundl, ógleði, náladofi og aukin lifrarentím). Nægileg gögn um þolanleika efavírenz með lág-skammta rítónavíri (100 mg, einu sinni eða tvisvar á dag) eru ekki til.	Samhliða gjöf 600 mg skammta af rítónavíri og Atripla er ekki ráðlögð. Þegar Atripla er notað með lágskammta rítónavíri er rétt að íhuga hugsanlega aukningu á efavírentengdum aukaverkunum vegna hugsanlegra milliverkana vegna lyfjahirfa.
Rítónavír/emtricitabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Rítónavír/tenófovír tvísóproxíl	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Saquinavír/rítónavír/efavírenz	Milliverkanir ekki rannsakaðar. Fyrir samhliða gjöf á efavírenzi og lág-skammta rítónavíri í meðferð með próteasahemli, sjá kaflann um rítónavír hér á undan.	Ónægar upplýsingar eru til svo hægt sé að ráðleggja samskömmtnu á saquinavíri/rítónavíri þegar það er gefið með Atripla. Samhliða gjöf saquinavírs/rítónavírs og Atripla er ekki ráðlögð. Notkun Atripla í samhliða meðferð með saquinavíri sem eina próteasahemlinum, er ekki ráðlögð.
Saquinavír/rítónavír/tenófovír tvísóproxíl	Ekki komu fram klínískt marktækar lyfjahirfa milliverkanir þegar tenófovír tvísóproxíl var gefið samtímis rítónavírefldu saquinavíri.	
Saquinavír/rítónavír/emtricitabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
CCR5 blokki		
Maravírok/efavírenz (100 mg tvisvar sinnum á dag/600 mg einu sinni á dag)	Maravírok: AUC _{12h} : ↓ 45% (↓ 38 til ↓ 51) C _{max} : ↓ 51% (↓ 37 til ↓ 62) Styrkur efavírenz ekki metinn, ekki búist við neinum áhrifum.	Sjá Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir lyfið sem inniheldur maravírok.
Maravírok/tenófovír tvísóproxíl (300 mg tvisvar sinnum á dag/245 mg einu sinni á dag)	Maravírok: AUC _{12h} : ↔ C _{max} : ↔ Styrkur tenófovírs ekki metinn, ekki búist við neinum áhrifum.	
Maravírok/emtricitabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	

Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjapéttni Meðal prósentubreyting á AUC, C _{max} , C _{min} , með 90% öryggisbili (sé það þekkt) (verkunarmáti)	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með Atripla (efavirenz 600 mg, emtricitabíni 200 mg, tenófovír tvísóproxíl 245 mg)
Hemlar á flutning við samþættingu strengja		
Raltegravír/efavirenz (400 mg einn skammtur/-)	Raltegravír: AUC: ↓ 36% C _{12h} : ↓ 21% C _{max} : ↓ 36% (UGT1A1 örvun)	Atripla og raltegravír má gefa samhliða án skammtaaðlögunar.
Raltegravír/tenófovír tvísóproxíl (400 mg tvísvar sinnum á dag/-)	Raltegravír: AUC: ↑ 49% C _{12h} : ↑ 3% C _{max} : ↑ 64% (Virkniháttur milliverkana óþekktur) Tenófovír: AUC: ↓ 10% C _{12h} : ↓ 13% C _{max} : ↓ 23%	
Raltegravír/emtricitabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
NRTI og NNRTI lyf		
NRTIs/efavirenz	Sértækar rannsóknir hafa ekki verið gerðar á milliverkunum efavirenz og annarra NRTI lyfja en lamívúdíns, zídóvídíns og tenófovír tvísóproxíl. Klínískt marktækar milliverkanir hafa ekki komið fram og eru ekki líklegar þar sem NRTI lyf umbrotna með öðru ferli en efavirenz og er því ólíklegt að um samkeppni sé að ræða um umbrotsensím og brotthvarfsleiðir.	Vegna líkra eiginleika lamívúdíns og emtricitabíns, sem er innihaldsefni Atripla, á ekki að gefa Atripla samtímis lamívúdíni (sjá kafla 4.4).
NNRTIs/efavirenz	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	Þar eð notkun tveggja NNRTI lyfja reyndist ekki bæta öryggi og virkni, er samhliða gjöf Atripla og annars NNRTI lyfs ekki ráðlögð.

Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjapéttni Meðal prósentubreyting á AUC, C _{max} , C _{min} , með 90% öryggisbili (sé það þekkt) (verkunarmáti)	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með Atripla (efavírenz 600 mg, emtricitabíni 200 mg, tenófovír tvísóproxíl 245 mg)
Dídanósín/tenófovír tvísóproxíl	Þegar tenófovír tvísóproxíl er gefið samhliða dídanósíni leiðir það til 40-60% aukningar á altækri útsetningu fyrir dídanósíni, sem getur aukið hættuna á aukaverkunum sem tengjast dídanósíni. Mjög sjaldan hefur verið greint frá brisbólgu og mjólkursýrublóðsýringu, stundum banvænum. Samhliða gjöf tenófovírs tvísóproxíls og dídanósíns 400 mg á dag hefur verið tengd við verulega aukningu á CD4 frumutölu, hugsanlega vegna innanfrumuáhrifa þar sem fosfórýlerað (þ.e. virkt) dídanósín eykst. Minnkaður skammtur af dídanósíni (250 mg) gefinn samhliða meðferð með tenófovír tvísóproxíl hefur verið tengdur við háa tíðni meðferðarbrests (virological failure) við ýmsar prófaðar meðferðasamsetningar.	Samhliða gjöf Atripla og dídanósíns er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4).
Dídanósín/efavírenz	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Dídanósín/emtricitabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Veirulyf gegn lifrabólguveiru C		
Elbasvír/grazoprevír + efavírenz	<p>Elbasvír: AUC: ↓ 54% C_{max}: ↓ 45% (CYP3A4 eða P-gp virkjun – áhrif á elbasvír)</p> <p>Grazoprevír: AUC: ↓ 83% C_{max}: ↓ 87% (CYP3A4 eða P-gp virkjun – áhrif á grazoprevír)</p> <p>Efavírenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p>	Samhliða gjöf Atripla og elbasvírs/grazoprevírs er fráþending vegna þess að hún getur leitt til taps á veirusvörun við elbasvíri/grazoprevíri. Þetta tap er vegna marktækrar minnkunar á plasmapéttni elbasvírs/grazoprevírs fyrir tilstilli CYP3A4 eða P-gp virkjunar. Nánari upplýsingar er að finna í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir elbasvír/grazoprevír.

Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjapéttni Meðal prósentubreyting á AUC, C _{max} , C _{min} , með 90% öryggisbili (sé það þekkt) (verkunarmáti)	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með Atripla (efavírenz 600 mg, emtricitabíni 200 mg, tenófóvír tvísóproxíl 245 mg)
Boceprevír/efavírenz (800 mg á 8 klst. fresti/600 mg einu sinni á dag)	<p>Boceprevír: AUC: ↔ 19%* C_{max}: ↔ 8% C_{min}: ↓ 44%</p> <p>Efavírenz: AUC: ↔ 20% C_{max}: ↔ 11% (CYP3A íleiðsla – áhrif á boceprevír) *0-8 klst.</p> <p>Engin áhrif (↔) jafngilda lækkun á mati meðaltalshlutfalls sem nemur ≤ 20% eða hækkun á mati meðaltalshlutfalls sem nemur ≤ 25%.</p>	Lágmarkspéttni boceprevírs í blóðvökva minnkaði þegar það var gefið með efavírenz, sem er hluti af Atripla. Klínískur árangur þessarar greinilegu lækkunar lágmarkspéttni boceprevírs hafa enn ekki verið metin beint.
Ledipasvír/sófosbúvír (90 mg/400 mg einu sinni á dag) + efavírenz/emtricitabín/tenófóvír tvísóproxíl (600 mg/200 mg/245 mg einu sinni á dag)	<p>Ledipasvír: AUC: ↓ 34% (↓ 41 til ↓ 25) C_{max}: ↓ 34% (↓ 41 til ↑ 25) C_{min}: ↓ 34% (↓ 43 til ↑ 24)</p> <p>Sófosbúvír: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007¹: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Efavírenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabín: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenófóvír: AUC: ↑ 98% (↑ 77 til ↑ 123) C_{max}: ↑ 79% (↑ 56 til ↑ 104) C_{min}: ↑ 163% (↑ 137 til ↑ 197)</p>	Engar breytingar á skömmtum eru ráðlagðar. Þessi aukna útsetning fyrir tenófóvíri gæti aukið tíðni eða alvarleika aukaverkana sem tengjast tenófóvír tvísóproxíl, þar á meðal raskana á nýrnastarfsemi. Fylgjast skal náið með nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).

Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjapéttni Meðal prósentubreyting á AUC, C _{max} , C _{min} , með 90% öryggisbili (sé það þekkt) (verkunarmáti)	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með Atripla (efavírenz 600 mg, emtricitabíni 200 mg, tenófovír tvísóproxíl 245 mg)
Sófosbúvír/velpatasvír (400 mg/100 mg einu sinni á dag) + efavírenz/emtricitabín/tenófovír tvísóproxíl (600 mg/200 mg/245 mg einu sinni á dag)	<p>Sófosbúvír: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38% (↑ 14 til ↑ 67)</p> <p>GS-331007¹: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvír: AUC: ↓ 53% (↓ 61 til ↓ 43) C_{max}: ↓ 47% (↓ 57 til ↓ 36) C_{min}: ↓ 57% (↓ 64 til ↓ 48)</p> <p>Efavírenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabín: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenófovír: AUC: ↑ 81% (↑ 68 til ↑ 94) C_{max}: ↑ 77% (↑ 53 til ↑ 104) C_{min}: ↑ 121% (↑ 100 til ↑ 143)</p>	Gert er ráð fyrir að samtímis gjöf Atripla og sófosbúvírs/velpatasvírs eða sófosbúvírs/velpatasvírs/voxílaprevírs minnki plasmapéttni velpatasvírs og voxílaprevírs. Ekki er mælt með samhlíða gjöf Atripla og sófosbúvírs/velpatasvírs eða sófosbúvírs/velpatasvírs/voxílaprevírs (sjá kafla 4.4)
Sófosbúvír/velpatasvír/voxílaprevír (400 mg/100 mg/100 mg einu sinni á dag) + efavírenz/emtricitabín/tenófovír tvísóproxíl (600 mg/200 mg/245 mg einu sinni á dag)	<p>Milliverkanir aðeins rannsakaðar með sófosbúvíri/velpatasvíri.</p> <p><i>Gert ráð fyrir:</i> Voxílaprevír: ↓</p>	
Sófosbúvír (400 mg einu sinni á dag) + efavírenz/emtricitabín/tenófovír tvísóproxíl (600 mg/200 mg/245 mg einu sinni á dag)	<p>Sófosbúvír: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 19% (↓ 40 til ↑ 10)</p> <p>GS-331007¹: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 23% (↓ 30 til ↑ 16)</p> <p>Efavírenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabín: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenófovír: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 25% (↑ 8 til ↑ 45) C_{min}: ↔</p>	Atripla og sófosbúvír má gefa samhlíða án skammtaáðlögunar.

Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjapéttni Meðal prósentubreyting á AUC, C _{max} , C _{min} , með 90% öryggisbili (sé það þekkt) (verkunarmáti)	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með Atripla (efavírenz 600 mg, emtricitabíni 200 mg, tenófovír tvísóproxíl 245 mg)
Simeprevír/efavírenz (150 mg einu sinni á dag/600 mg einu sinni á dag)	Simeprevír: AUC: ↓ 71% (↓ 67 til ↓ 74) C _{max} : ↓ 51% (↓ 46 til ↓ 56) C _{min} : ↓ 91% (↓ 88 til ↓ 92) Efavírenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Engin áhrif (↔) jafngilda lækkun á mati meðaltalshlutfalls sem nemur ≤ 20% eða hækkun á mati meðaltalshlutfalls sem nemur ≤ 25%. (CYP3A4 íleiðsla)	Samhliða gjöf simeprevírs með efavírenz, sem er hluti af Atripla, dró marktækt úr þéttni simeprevírs í plasma vegna CYP3A íleiðslu af völdum efavírenz, sem kann að valda skorti á meðferðaráhrifum simeprevírs. Samhliða gjöf simeprevírs með Atripla er ekki ráðlögð.
Simeprevír/emtricitabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar. Klínískt mikilvægar milliverkanir eru ekki líklegar þar sem simeprevír og emtricitabín eru útskilin með mismunandi leiðum.	
Simeprevír/tenófovír tvísóproxíl (150 mg einu sinni á dag/245 mg einu sinni á dag)	Simeprevír: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenófovír: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Engin áhrif (↔) jafngilda lækkun á mati meðaltalshlutfalls sem nemur ≤ 20% eða hækkun á mati meðaltalshlutfalls sem nemur ≤ 25%.	
Sýklalyf		
Klaritrómýcín/efavírenz (500 mg tvísvar sinnum á dag/400 mg einu sinni á dag)	Klaritrómýcín: AUC: ↓ 39% (↓ 30 til ↓ 46) C _{max} : ↓ 26% (↓ 15 til ↓ 35) Klaritrómýcín 14-hýdroxýumbrotsefni: AUC: ↑ 34% (↑ 18 til ↑ 53) C _{max} : ↑ 49% (↑ 32 til ↑ 69) Efavírenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 3 til ↑ 19) (CYP3A4 íleiðsla) Útbrot myndaðist hjá 46% ósýktra sjálfboðaliða er fengu efavírenz og klaritrómýcín.	Klínískt mikilvægi þessara breytinga á klaritrómýcínmagni í plasma er óþekkt. Íhuga má önnur lyf en klaritrómýcín (s.s. azitrómýcín). Önnur makrólíð sýklalyf, svo sem erýtrómýcín, hafa ekki verið rannsökuð í samhliða gjöf með Atripla.
Klaritrómýcín/emtricitabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar	
Klaritrómýcín/tenófovír tvísóproxíl	Milliverkanir ekki rannsakaðar	

Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjapéttni Meðal prósentubreyting á AUC, C _{max} , C _{min} , með 90% öryggisbili (sé það þekkt) (verkunarmáti)	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með Atripla (efavírenz 600 mg, emtricitabín 200 mg, tenófovír tvísóproxíl 245 mg)
Lyf við mycobakteríum		
Rífabútín/efavírenz (300 mg einu sinni á dag/600 mg einu sinni á dag)	Rífabútín: AUC: ↓ 38% (↓ 28 til ↓ 47) C _{max} : ↓ 32% (↓ 15 til ↓ 46) C _{min} : ↓ 45% (↓ 31 til ↓ 56) Efavírenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 12% (↓ 24 til ↑ 1) (CYP3A4 íleiðsla)	Auka skal daglegan rífabútín skammt um 50% þegar gefið samhliða Atripla. Íhuga skal að tvöfalda rífabútín skammtinn í meðferðum þar sem rífabútín er gefið tvisvar til þrisvar í viku með Atripla. Klínísk áhrif þessarar skammtaaðlögunar hafa ekki verið metin til fullnustu. Íhuga á þol viðkomandi einstaklings og veirufræðileg viðbrögð áður en skammtaaðlögunin er gerð (sjá kafla 5.2).
Rífabútín/emtricitabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Rífabútín/tenófovír tvísóproxíl	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Rífampicín/efavírenz (600 mg einu sinni á dag/600 mg einu sinni á dag)	Efavírenz: AUC: ↓ 26% (↓ 15 til ↓ 36) C _{max} : ↓ 20% (↓ 11 til ↓ 28) C _{min} : ↓ 32% (↓ 15 til ↓ 46) (CYP3A4 og CYP2B6 virkjun)	Þegar Atripla er tekið ásamt rífampicíni hjá sjúklingum sem vega 50 kg eða meira, getur skammturinn 200 mg/dag (800 mg samtals) af efavírenzi til viðbótar leitt til svipaðrar útsetningar og 600 mg dagsskammtur af efavírenzi án rífampicíns. Klínísk áhrif þessarar skammtaaðlögunar hafa ekki verið metin til fullnustu. Íhuga á þol viðkomandi einstaklings og veirufræðileg viðbrögð áður en skammtaaðlögunin er gerð (sjá kafla 5.2). Engin skammtaaðlögun rífampicíns er ráðlögð þegar gefið samhliða Atripla.
Rífampicín/tenófovír tvísóproxíl (600 mg einu sinni á dag/245 mg einu sinni á dag)	Rífampicín: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenófovír: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Rífampicín/emtricitabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Sveppalyf		
Ítrakónazól/efavírenz (200 mg tvisvar sinnum á dag/600 mg einu sinni á dag)	Ítrakónazól: AUC: ↓ 39% (↓ 21 til ↓ 53) C _{max} : ↓ 37% (↓ 20 til ↓ 51) C _{min} : ↓ 44% (↓ 27 til ↓ 58) (minnkuð ítrakónazól þéttni: CYP3A4 virkjun) Hýdroxýítrakónazól: AUC: ↓ 37% (↓ 14 til ↓ 55) C _{max} : ↓ 35% (↓ 12 til ↓ 52) C _{min} : ↓ 43% (↓ 18 til ↓ 60) Efavírenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Þar sem ekki er hægt að gefa skammtaráðleggingar varðandi ítrakónazól notað samhliða Atripla skal að íhuga að nota aðra sveppalyfja meðferð.
Ítrakónazól/emtricitabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar	
Ítrakónazól/tenófovír tvísóproxíl	Milliverkanir ekki rannsakaðar	
Posakónazól/efavírenz (-/400 mg einu sinni á dag)	Posakónazól: AUC: ↓ 50% C _{max} : ↓ 45% (UDP-G örvun)	Forðast ber samtímis notkun posakónazóls og Atripla nema ávinningur sjúklings af áframhaldandi meðferð sé meiri en hættan.
Posakónazól/emtricitabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Posakónazól/tenófovír tvísóproxíl	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	

Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjapéttni Meðal prósentubreyting á AUC, C _{max} , C _{min} , með 90% öryggisbili (sé það þekkt) (verkunarmáti)	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með Atripla (efavírenz 600 mg, emtricitabíni 200 mg, tenófóvír tvísóproxíl 245 mg)
Vorikónazól/efavírenz (200 mg tvisvar sinnum á dag/400 mg einu sinni á dag)	Vorikónazól: AUC: ↓ 77% C _{max} : ↓ 61% Efavírenz: AUC: ↑ 44% C _{max} : ↑ 38% (samkeppnishömlun á oxíderandi efnaskiptum) Samhliða gjöf ráðlagðra skammta af efavírenzi og vorikónazóli er frábending (sjá kafla 4.3).	Þar eð Atripla er föst skammtasamsetning og ekki hægt að breyta efavírenz skammtinum, má ekki gefa vorikónazól og Atripla í samhliða meðferð.
Vorikónazól/emtricitabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Vorikónazól/tenófóvír tvísóproxíl	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Malaríulyf		
Artemeter/lumefantrín/efavírenz (20/120 mg tafla, 6 skammtar með 4 töflum hver í 3 daga/600 mg einu sinni á dag)	Artemeter: AUC: ↓ 51% C _{max} : ↓ 21% Tvíhýdróartemisinín (virkt umbrotsefni): AUC: ↓ 46% C _{max} : ↓ 38% Lumefantrín: AUC: ↓ 21% C _{max} : ↔ Efavírenz: AUC: ↓ 17% C _{max} : ↔ (CYP3A4 örvun)	Þar sem minnkuð þéttni artemeters, tvíhýdróartemisiníns eða lumefantríns getur leitt til þess að verkun gegn malaríu minnki skal gæta varúðar þegar Atripla og artemeter/lumefantrín töflur eru gefnar samhliða.
Artemeter/lumefantrín/ emtricitabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Artemeter/lumefantrín/tenófóvír tvísóproxíl	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Atovaquone og proguanil hýdróklóríð/efavírenz (250/100 mg einn skammtur/600 mg einu sinni á dag)	Atovaquone: AUC: ↓ 75% (↓ 62 til ↓ 84) C _{max} : ↓ 44% (↓ 20 til ↓ 61) Proguanil: AUC: ↓ 43% (↓ 7 til ↓ 65) C _{max} : ↔	Forðast skal samtímis notkun atovaquone/proguanil og Atripla.
Atovaquone og proguanil hýdróklóríð/emtricitabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Atovaquone og proguanil hýdróklóríð/tenófóvír tvísóproxíl	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	

Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjapéttni Meðal prósentubreyting á AUC, C _{max} , C _{min} , með 90% öryggisbili (sé það þekkt) (verkunarmáti)	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með Atripla (efavírenz 600 mg, emtricitabíni 200 mg, tenófovír tvísóproxíl 245 mg)
KRAMPASTILLANDI LYF		
Karbamazepín/efavírenz (400 mg einu sinni á dag/600 mg einu sinni á dag)	Karbamazepín: AUC: ↓ 27% (↓ 20 til ↓ 33) C _{max} : ↓ 20% (↓ 15 til ↓ 24) C _{min} : ↓ 35% (↓ 24 til ↓ 44) Efavírenz: AUC: ↓ 36% (↓ 32 til ↓ 40) C _{max} : ↓ 21% (↓ 15 til ↓ 26) C _{min} : ↓ 47% (↓ 41 til ↓ 53) (minnkuð karbamazepín þéttni: CYP3A4 virkjun; minnkuð efavírenz þéttni: CYP3A4 og CYP2B6 virkjun) Samhliða gjöf stórra skammta af annaðhvort efavírenzi eða karbamazepíni hefur ekki verið rannsökuð.	Engar skammtaráðleggingar er hægt að gefa um gjöf Atripla ásamt karbamazepíni. Íhuga á annað krampastillandi lyf. Fylgjast á reglulega með plasmagildum karbamazepíns.
Karbamazepín/emtricitabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Karbamazepín/tenófovír tvísóproxíl	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Fenýtóín, fenóbarbítal, og önnur krampastillandi efni sem eru hvarfefni CYP isóensíms	Milliverkanir ekki rannsakaðar m.t.t. efavírenz, emtricitabíns, eða tenófovír tvísóproxíl. Það er hugsanleg minnkun eða aukning í plasmaþéttni fenýtóíns, fenóbarbítals og annarra krampastillandi efna sem eru hvarfefni CYP isóensíms með efavírenzi.	Þegar Atripla er gefið samtímis krampastillandi lyfi sem er hvarfefni CYP isóensíms, skal fylgjast reglubundið með gildum krampastillandi lyfsins.
Valpróínsýra/efavírenz (250 mg tvísvar sinnum á dag/600 mg einu sinni á dag)	Engin klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf efavírenz. Takmörkuð gögn gefa til kynna að klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf valpróínsýru séu ekki fyrir hendi.	Atripla og valpróínsýru má gefa samhliða án skammtaaðlögunar. Hafa skal eftirlit með sjúklingum hvað varðar meðhöndlun krampa.
Valpróínsýra/emtricitabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Valpróínsýra/tenófovír tvísóproxíl	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Vígabatrín/efavírenz Gabapentín/efavírenz	Milliverkanir ekki rannsakaðar. Klínískt mikilvægar milliverkanir eru ekki líklegar þar sem vígabatrín og gabapentín eru eingöngu útskilin óbreytt í þvagi og er ólíklegt að þau keppi um sömu umbrotaensím og brothvarfsleiðir og efavírenz.	Atripla og vígabatrín eða gabapentín má gefa samhliða án skammtaaðlögunar.
Vígabatrín/emtricitabín Gabapentín/emtricitabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Vígabatrín/tenófovír tvísóproxíl Gabapentín/tenófovír tvísóproxíl	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
BLÓÐÞYNNINGARLYF		
Warfarín/efavírenz Asenókúmaról/efavírenz	Milliverkanir ekki rannsakaðar. Plasmaþéttni og áhrif warfaríns eða asenókúmaróls kunna að aukast eða minnka fyrir tilstilli efavírenz.	Þörf getur verið á skammtaaðlögun warfaríns eða asenókúmaróls þegar gefið með Atripla.

Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjapéttni Meðal prósentubreyting á AUC, C _{max} , C _{min} , með 90% öryggisbili (sé það þekkt) (verkunarmáti)	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með Atripla (efavírenz 600 mg, emtricitabíni 200 mg, tenófóvír tvísóproxíl 245 mg)
ÞUNGLYNDISLYF		
Sértækir serótónín endurupptökuhemlar (SSRI)		
Sertralín/efavírenz (50 mg einu sinni á dag/600 mg einu sinni á dag)	Sertralín: AUC: ↓ 39% (↓ 27 til ↓ 50) C _{max} : ↓ 29% (↓ 15 til ↓ 40) C _{min} : ↓ 46% (↓ 31 til ↓ 58) Efavírenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 6 til ↑ 16) C _{min} : ↔ (CYP3A4 virkjun)	Þegar gefið samtímis Atripla, á að auka sertralín skammtana samkvæmt klínískri svörun.
Sertralín/emtricitabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Sertralín/tenófóvír tvísóproxíl	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Paroxetín/efavírenz (20 mg einu sinni á dag/600 mg einu sinni á dag)	Paroxetín: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Efavírenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Atripla og Paroxetín má gefa samlíða án skammtaáðlögunar.
Paroxetín/emtricitabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Paroxetín/tenófóvír tvísóproxíl	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Flúoxetín/efavírenz	Milliverkanir ekki rannsakaðar. Þar sem flúoxetín fer í gegnum svipað umbrot og paroxetín, þ.e. með miklum CYP2D6 hömlunaráhrifum, má búast við að milliverkun verði heldur ekki hvað varðar flúoxetín.	Atripla og flúoxetín má gefa samlíða án skammtaáðlögunar.
Flúoxetín/emtricitabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Flúoxetín/tenófóvír tvísóproxíl	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Noradrenalín og dópamín endurupptökuhemlar		
Búprópíón/efavírenz [150 mg einn skammtur (langvarandi losun)/600 mg einu sinni á dag]	Búprópíón: AUC: ↓ 55% (↓ 48 til ↓ 62) C _{max} : ↓ 34% (↓ 21 til ↓ 47) Hýdroxýbúprópíón: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 50% (↑ 20 til ↑ 80) (CYP2B6 virkjun)	Auka á búprópíón skammtana samkvæmt klínískri svörun, en ekki skal gefa meira en sem nemur hámarks ráðlögðum skammti af búprópíóni. Ekki er þörf á skammtaáðlögun fyrir efavírenz.
Búprópíón/emtricitabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Búprópíón/tenófóvír tvísóproxíl	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	

Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjapéttni Meðal prósentubreyting á AUC, C _{max} , C _{min} , með 90% öryggisbili (sé það þekkt) (verkunarmáti)	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með Atripla (efavírenz 600 mg, emtricitabíni 200 mg, tenófovír tvísóproxíl 245 mg)
LYF FYRIR HJARTA OG ÆÐAKERFI		
Kalsíumgangalokar		
Diltíazem/efavírenz (240 mg einu sinni á dag/600 mg einu sinni á dag)	Diltíazem: AUC: ↓ 69% (↓ 55 til ↓ 79) C _{max} : ↓ 60% (↓ 50 til ↓ 68) C _{min} : ↓ 63% (↓ 44 til ↓ 75) Desacetýl diltíazem: AUC: ↓ 75% (↓ 59 til ↓ 84) C _{max} : ↓ 64% (↓ 57 til ↓ 69) C _{min} : ↓ 62% (↓ 44 til ↓ 75) N-mónódesmethýl diltíazem: AUC: ↓ 37% (↓ 17 til ↓ 52) C _{max} : ↓ 28% (↓ 7 til ↓ 44) C _{min} : ↓ 37% (↓ 17 til ↓ 52) Efavírenz: AUC: ↑ 11% (↑ 5 til ↑ 18) C _{max} : ↑ 16% (↑ 6 til ↑ 26) C _{min} : ↑ 13% (↑ 1 til ↑ 26) (CYP3A4 íleiðsla) Aukning í efavírenz lyfjahlvörfum er ekki talin klínískt marktæk.	Skammtaaðlögun diltíazems þegar gefið með Atripla á að fara eftir klínískri svörun (sjá Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir diltíazem).
Diltíazem/emtricitabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Diltíazem/tenófovír tvísóproxíl	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Verapamíl, felódípín, nífedípín og níkardípín	Milliverkanir ekki rannsakaðar m.t.t. efavírenz, emtricitabíns, og tenófovír tvísóproxíl. Þegar efavírenz er gefið samtímis kalsíumgangaloka sem er hvarfefni CYP3A4 ensíms, hugsanlegt er að plasmapéttni kalsíumgangalokans lækki.	Skammtaaðlögun kalsíumgangaloka þegar gefið er samhliða Atripla á að fara eftir klínískri svörun (sjá Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir kalsíumgangalokann).
LÍPÍÐLÆKKANDI LYF		
HMG-CoA redúktasahemlar		
Atorvastatín/efavírenz (10 mg einu sinni á dag/600 mg einu sinni á dag)	Atorvastatín: AUC: ↓ 43% (↓ 34 til ↓ 50) C _{max} : ↓ 12% (↓ 1 til ↓ 26) 2-hýdroxý atorvastatín: AUC: ↓ 35% (↓ 13 til ↓ 40) C _{max} : ↓ 13% (↓ 0 til ↓ 23) 4-hýdroxý atorvastatín: AUC: ↓ 4% (↓ 0 til ↓ 31) C _{max} : ↓ 47% (↓ 9 til ↓ 51) Heildar virkir HMG Co-A redúktasahemlar: AUC: ↓ 34% (↓ 21 til ↓ 41) C _{max} : ↓ 20% (↓ 2 til ↓ 26)	Fylgjast á reglulega með kólesterólgildum. Nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammtastærð atorvastatíns þegar gefið með Atripla (sjá Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir atorvastatín).
Atorvastatín/emtricitabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Atorvastatín/tenófovír tvísóproxíl	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	

Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjapéttni Meðal prósentubreyting á AUC, C _{max} , C _{min} , með 90% öryggisbili (sé það þekkt) (verkunarmáti)	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með Atripla (efavírenz 600 mg, emtricitabíni 200 mg, tenófovír tvísóproxíl 245 mg)
Pravastatín/efavírenz (40 mg einu sinni á dag/600 mg einu sinni á dag)	Pravastatín: AUC: ↓ 40% (↓ 26 til ↓ 57) C _{max} : ↓ 18% (↓ 59 til ↑ 12)	Fylgjast á reglulega með kólesterólgildum. Nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammtastærð pravastatíns þegar gefið með Atripla (sjá Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir pravastatín).
Pravastatín/emtricitabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Pravastatín/tenófovír tvísóproxíl	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Simvastatín/efavírenz (40 mg einu sinni á dag/600 mg einu sinni á dag)	Simvastatín: AUC: ↓ 69% (↓ 62 til ↓ 73) C _{max} : ↓ 76% (↓ 63 til ↓ 79) Simvastatín sýra: AUC: ↓ 58% (↓ 39 til ↓ 68) C _{max} : ↓ 51% (↓ 32 til ↓ 58) Heildar virkir HMG Co-A redúktasahemlar: AUC: ↓ 60% (↓ 52 til ↓ 68) C _{max} : ↓ 62% (↓ 55 til ↓ 78) (CYP3A4 virkjun) Samhliða gjöf efavírenz og atorvastatíns, pravastatíns, eða simvastatíns hafði ekki áhrif á AUC eða C _{max} gildi efavírenz.	Fylgjast á reglulega með kólesterólgildum. Nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammtastærð simvastatíns þegar gefið með Atripla (sjá Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir simvastatín).
Simvastatín/emtricitabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Simvastatín/tenófovír tvísóproxíl	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Rósúvastatín/efavírenz	Milliverkanir ekki rannsakaðar. Rósúvastatín skilst að mestu óbreytt út með hægðum og því er ekki búist við milliverkunum við efavírenz.	Atripla og rósúvastatín má gefa samhliða án skammtaaðlögunar
Rósúvastatín/emtricitabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Rósúvastatín/tenófovír tvísóproxíl	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	

Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjapéttni Meðal prósentubreyting á AUC, C _{max} , C _{min} , með 90% öryggisbili (sé það þekkt) (verkunarmáti)	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með Atripla (efavírenz 600 mg, emtricitabíni 200 mg, tenófovír tvísóproxíl 245 mg)
HORMÓNA-GETNAÐARVARNIR		
Til inntöku: etinýlestradíól+norgestimat/ efavírenz (0,035 mg+0,25 mg einu sinni á dag/600 mg einu sinni á dag)	Etinýlestradíól: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 8% (↑ 14 til ↓ 25) Norelgestrómin (virkt umbrotsefni): AUC: ↓ 64% (↓ 62 til ↓ 67) C _{max} : ↓ 46% (↓ 39 til ↓ 52) C _{min} : ↓ 82% (↓ 79 til ↓ 85) Levónorgestrel (virkt umbrotsefni): AUC: ↓ 83% (↓ 79 til ↓ 87) C _{max} : ↓ 80% (↓ 77 til ↓ 83) C _{min} : ↓ 86% (↓ 80 til ↓ 90) (örvun efnaskipta) Efavírenz: engar klínískt mikilvægar milliverkanir. Klínískt mikilvægi þessara áhrifa er óþekkt.	Nota verður aðrar traustar getnaðarvarnir (verjur) í viðbót við hormónagetnaðarvarnir (sjá kafla 4.6).
Etinýlestradíól/tenófovír tvísóproxíl (-/245 mg einu sinni á dag)	Etinýlestradíól: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenófovír: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Norgestímat/etinýlestradíól/ emtricitabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Stungulyf: depomedroxýprógesterón acetat (DMPA)/efavírenz (150 mg IM einn skammtur DMPA)	Í 3 mánaða rannsókn á milliverkunum kom ekki fram neinn sérstakur munur á MPA lyfjahvörfum hjá sjúklingum sem fengu meðferð gegn retróveirum með efavírenz og sjúklingum sem ekki fengu meðferð gegn retróveirum. Aðrir rannsóknaraðilar fengu svipaðar niðurstöður en meiri munur var á MPA plasmabéttni í seinni rannsókninni. Í báðum rannsóknunum héldust prógesteróngildi í plasma hjá sjúklingum sem fengu efavírenz og DMPA lág í samræmi við bælingu eggloss.	Þar sem takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir verður að nota aðrar traustar getnaðarvarnir (verjur) í viðbót við hormónagetnaðarvarnir (sjá kafla 4.6).
DMPA/tenófovír tvísóproxíl	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
DMPA/emtricitabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	

Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjapéttni Meðal prósentubreyting á AUC, C _{max} , C _{min} , með 90% öryggisbili (sé það þekkt) (verkunarmáti)	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með Atripla (efavírenz 600 mg, emtricitabíni 200 mg, tenófóvír tvísóproxíl 245 mg)
Vefjalyf: etonógestrel/efavírenz	Milliverkanir ekki rannsakaðar. Búast má við minnkaðri útsetningu fyrir etonógestrel (CYP3A4 virkjun). Nokkrar tilkynningar hafa borist eftir markaðssetningu um að getnaðarvarnir hafi brugðist með etonógestrel hjá sjúklingum sem fá efavírenz.	Nota verður aðrar traustar getnaðarvarnir (verjur) í viðbót við hormónagetnaðarvarnir (sjá kafla 4.6).
Etonógestrel/tenófóvír tvísóproxíl	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Etonógestrel/emtricitabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
ÓNÆMISBÆLANDI LYF		
Ónæmisbælandi lyf sem eru umbrotin af CYP3A4 (þ.m.t. cíklosporín, takrólímus, sírólímus)/efavírenz	Milliverkanir ekki rannsakaðar. Búast má við ↓ útsetningu fyrir ónæmisbælandi lyfjunum (CYP3A4 virkjun). Ekki er talið að þessi ónæmisbælandi lyf hafi áhrif á útsetningu fyrir efavírenzi.	Það getur þurft að aðlaga skammta af ónæmisbælandi lyfjunum. Mælt er með nákvæmu eftirliti með þéttni ónæmisbælandi lyfja í minnst tvær vikur (þar til stöðugri þéttni er náð) þegar meðferð með Atripla er hafin eða henni hætt.
Takrólímus/emtricitabín/ tenófóvír tvísóproxíl (0,1 mg/kg einu sinni á dag/200 mg/245 mg einu sinni á dag)	Takrólímus: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔ Emtricitabín: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔ Tenófóvír tvísóproxíl: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔	
ÓPIÖT		
Metadón/efavírenz (35-100 mg einu sinni á dag/600 mg einu sinni á dag)	Metadón: AUC: ↓ 52% (↓ 33 til ↓ 66) C _{max} : ↓ 45% (↓ 25 til ↓ 59) (CYP3A4 virkjun) Í rannsókn á HIV sýktum sprautufíklum kom fram að samtímis notkun efavírenz og metadóns leiddi til lækkunar á plasmabéttni metadóns og fráhrarfseinkenni ópíata komu í ljós. Metadónskammturinn var aukinn að meðaltali um 22% til að koma í veg fyrir fráhrarfseinkenni.	Forðast skal samtímis gjöf Atripla og Metadón/efavírenz vegna hættu á lengingu QTc-bils (sjá kafla 4.3).
Metadón/tenófóvír tvísóproxíl (40-110 mg einu sinni á dag/245 mg einu sinni á dag)	Metadón: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenófóvír: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	
Metadón/emtricitabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	

Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjapéttni Meðal prósentubreyting á AUC, C _{max} , C _{min} , með 90% öryggisbili (sé það þekkt) (verkunarmáti)	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með Atripla (efavírenz 600 mg, emtricitabíni 200 mg, tenófovír tvísóproxíl 245 mg)
Búprenorfin/naloxon/efavírenz	Búprenorfin: AUC: ↓ 50% Norbúprenorfin: AUC: ↓ 71% Efavírenz: Engar klínískt marktækar lyfjahvarfa milliverkanir.	Þrátt fyrir minni útsetningu fyrir búprenorfini sýndu engir sjúklingar fram á fráhrarfseinkenni. Ekki er víst að þörf sé á skammtaaðlögun búprenorfins þegar gefið með Atripla
Búprenorfin/naloxón/emtricitabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Búprenorfin/naloxón/tenófovír tvísóproxíl	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	

¹ Aðalumbrotsefni sófosbúvírs í blóðrásinni.

Rannsóknir sem gerðar voru á öðrum lyfjum

Ekki komu fram klínískt marktækar lyfjahvarfa milliverkanir þegar efavírenz var gefið ásamt azítromýcín, cetírízín, fosamprenavíri/rítónavíri, lorazepam, nelfínávíri, zídóvúdín, sýrubindandi lyfjum með ál/magnesíum hýdroxíði, famótídín eða flúkónazóli. Hugsanlegar milliverkanir efavírenz og annarra azól sveppalyfja, svo sem ketókónazóls, hafa ekki verið rannsakaðar.

Ekki komu fram neinar klínískt marktækar lyfjahvarfa milliverkanir þegar emtrícítabín var gefið ásamt stavúdín, zídóvúdín eða faméciklóvíri. Engar klínískt marktækar lyfjahvarfa milliverkanir komu fram þegar tenófovír tvísóproxíl var gefið samtímis emtrícítabíni, nelfínávíri eða ríbavírín.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri (sjá hér á eftir og kafla 5.3)

Konur sem fá Atripla eiga að forðast að verða þunguðar. Konur á barneignaraldri eiga að fara í þungunarpróf áður en meðferð með Atripla hefst.

Getnaðarvarnir karla og kvenna

Ávallt skal nota getnaðarvörn án hormóna (barrier contraception, (verju)) ásamt annarri getnaðarvörn (t.d. getnaðarvarnartöflum eða öðrum hormónagetnaðarvörnum, sjá kafla 4.5) meðan á Atripla meðferð stendur. Vegna þess hve helmingunartími efavírenz er langur er ráðlagt að nota fullnægjandi getnaðarvarnir í 12 vikur eftir að meðferð með Atripla lýkur.

Meðganga

Efavírenz: Borist hafa sjö afturvirkar tilkynningar um greiningar sem samræmast taugagangagöllum, þ.m.t. mengis og mænuhauull (meningomyelocèle), í öllum tilvikum hjá mæðrum sem voru útsettar fyrir efavírenzi (að undanskildum töflum sem innihalda fasta skammtasamsetningu af efavírenz) á fyrsta þriðjungi meðgöngu. Greint hefur verið frá tveimur viðbótartilvikum (1 framvirkt og 1 afturvirkt) þ.m.t. tilvikum sem samræmast taugagangagöllum í tengslum við töflu sem inniheldur fasta skammtasamsetningu af efavírenzi, emtrícítabíni og tenófovír dísóproxíl. Orsakasamband milli þessara tilvika og notkunar efavírenz hefur ekki verið staðfest og samnefnari er ekki þekktur. Þar sem taugagangagallar eiga sér stað á fyrstu 4 vikum fósturþroska (en þá lokast taugagöngin), myndi hugsanleg áhætta varða konur sem eru útsettar fyrir efavírenzi á fyrsta þriðjungi meðgöngu.

Frá og með júlí 2013 hafa borist framvirkar tilkynningar í gagnagrunn fyrir skráningu á notkun andretróveirulyfja á meðgöngu (*Antiretroviral Pregnancy Registry*) um niðurstöður 904 þungana, hjá konum sem fengu meðferð með efavírenzi á fyrsta þriðjungi meðgöngu, sem leiddu til fæðingar

766 lifandi barna. Greint var frá einu barni með taugagangagalla (neural tube defect) og tíðni og mynstur annarra fæðingargalla var svipað og hefur sést hjá börnum sem voru útsett fyrir meðferð sem innihélt ekki efavírenz, sem og hjá þeim sem voru í HIV neikvæða samanburðarhópnum. Tíðni taugagangagalla hjá fólki almennt er á bilinu 0,5-1 tilfelli á hverjar 1.000 fæðingar lifandi barna.

Vart varð við vansköpun hjá fósturum apa sem meðhöndlaðir voru með efavírenzi (sjá kafla 5.3).

Emtrícítabín og tenófóvír tvísóproxíl: Miklar upplýsingar liggja fyrir um notkun lyfsins á meðgöngu (fleiri en 1.000 þunganir) og þær benda til þess að emtrícítabín og tenófóvír tvísóproxíl valdi hvorki vansköpun né eiturvekunum á fóstur/nýbura. Dýrarannsóknir á emtrícítabíni og tenófóvír tvísóproxíl benda ekki til eiturvekana á æxlun (sjá kafla 5.3).

Ekki má nota Atripla á meðgöngu nema meðferð með efavírenzi/emtrícítabíni/tenófóvír tvísóproxíl sé nauðsynleg vegna sjúkdómsástands konunnar.

Brjóstgjöf

Sýnt hefur verið fram á að efavírenz, emtrícítabín og tenófóvír skiljast út í brjóstamjólk. Ekki liggja fyrir nægar upplýsingar um áhrif efavírenz, emtrícítabíns og tenófóvírs á börn sem eru á brjósti. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Þar af leiðandi eiga konur með barn á brjósti ekki að nota Atripla.

Almennt er ekki mælt með brjóstgjöf HIV-smitaðra mæðra, til að koma í veg fyrir að barnið smitist.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif Atripla á menn. Dýrarannsóknir benda ekki til skaðlegra áhrifa efavírenz, emtrícítabíns eða tenófóvír tvísóproxíl á frjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Þó hefur verið tilkynnt um sundl meðan á meðferð stendur með efavírenzi, emtrícítabíni og tenófóvír tvísóproxíl. Efavírenz getur einnig valdið skertri einbeitingu og/eða svefnhöfuga. Sjúklingar eiga að fá fyrirmæli um að forðast hugsanlega hættulega iðju svo sem akstur og stjórnun véla, verði þeir varir við fyrrgreind einkenni.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Samsetning efavírenz, emtrícítabíns og tenófóvír tvísóproxíl var rannsökuð hjá 460 sjúklingum, ýmist sem Atripla samsett tafla með föstum skammti (rannsókn AI266073) eða sem stök innihaldsefni lyfsins (rannsókn GS-01-934). Aukaverkanir samræmdust yfirleitt því sem fram kom í fyrri rannsóknum á stökum innihaldsefnum. Þær aukaverkanir sem oftast var tilkynnt um og sem talið var að gætu tengst eða tengdust líklega Atripla hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru í allt að 48 vikur í rannsókn AI266073, voru geðræn vandamál (16%), aukaverkanir á taugakerfi (13%) og aukaverkanir á meltingarfæri (7%).

Alvarleg húðviðbrögð svo sem Steven-Johnson heilkenni og regnbogaróðasótt; aukaverkanir í tengslum við taugageðsjúkdóma (þ.m.t. alvarlegt þunglyndi, dauðsföll vegna sjálfsvígs, hegðun sem minnr á geðrof, krampar); alvarlegar aukaverkanir á lifur, greint hefur verið frá brisbólgu og mjólkursýrublóðsýringu (stundum banvæn).

Í mjög sjaldgæfum atvikum hefur einnig verið tilkynnt um skerta nýrnastarfsemi, nýrnabilun og í sjaldgæfum tilvikum aðlægan píplukvilla í nýrum (þ.m.t. Fanconi heilkenni) sem leiða stundum til

afbrigðileika í beinum (sem stuðlar í sjaldgæfum tilvikum að broti). Mælt er með eftirliti með nýrnastarfsemi hjá sjúklingum sem fá Atripla (sjá kafla 4.4).

Þegar Atripla meðferð er hætt hjá sjúklingum sem samtímis eru sýktir af HIV og lifrabólgu B veiru getur slíkt tengst alvarlegri og bráðri versnun lifrabólgu (sjá kafla 4.4).

Lyfjagjöf Atripla með mat getur aukið útsetningu fyrir efavírenzi og leitt til hækkaðrar tíðni aukaverkana (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Tafla með lista yfir aukaverkanir

Aukaverkanirnar úr klínískum rannsóknum og reynslu eftir markaðssetningu Atripla og varðandi stök innihaldsefni Atripla í samsettri meðferð gegn retróveirum eru flokkaðar eftir líffærakerfi, tíðni og þeim virku innihaldsefnum Atripla sem aukaverkanirnar eru raktar til, í eftirfarandi töflu 2. Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst. Aukaverkanir eru flokkaðar eftir tíðni sem mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$) eða mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$).

Aukaverkanir í tengslum við notkun Atripla: Allar aukaverkanir sem komu fram við meðferð og eru hugsanlega eða sennilega taldar tengjast Atripla, sem tilkynnt var um í rannsókn AI266073 (í 48 vikur; n=203) og ekki hafa verið settar í samhengi við stök innihaldsefni Atripla, eru:

Algengar: - lystarleysi

Sjaldgæfar: - munnþurrkur
- samhengislaust tal
- aukin matarlyst
- minnkuð kynhvöt
- vöðvaþrautir

Tafla 2: Aukaverkanir í tengslum við Atripla flokkaðar eftir þeim virku innihaldsefnum Atripla sem aukaverkanirnar eru raktar til.

	Atripla		
	Efavírenz	Emtrícítabín	Tenófóvír tvísóproxíl
<i>Blód og eitlar:</i>			
Algengar		daufkyrningafæð	
Sjaldgæfar		blóðleysi ¹	
<i>Ónæmiskerfi:</i>			
Algengar		ofnæmisviðbrögð	
Sjaldgæfar	ofnæmi		
<i>Efnaskipti og næring:</i>			
Mjög algengar			blóðfosfatskortur ²
Algengar	þríglýseríðahækkun í blóði ³	blóðsykurshækkun, þríglýseríðahækkun í blóði	
Sjaldgæfar	kólesterólhækkun í blóði ³		blóðkalíumskortur ²
Mjög sjaldgæfar			mjólkursýrublóðsýring
<i>Geðræn vandamál:</i>			
Algengar	þunglyndi (alvarlegt hjá 1,6%) ³ , kvíði ³ , óeðlilegir draumar ³ , svefnleysi ³	óeðlilegir draumar, svefnleysi	
Sjaldgæfar	sjálfsvígstilraunir ³ , sjálfsvígshugleiðingar ³ , geðrof ³ , oflæti ³ , ofsóknarkennd ³ , ofskynjanir ³ , sæluvíma ³ , geðsveiflur ³ , ruglástand ³ , árásgirni ³ , geðstjarfi ³		

	Atripla		
	Efavírenz	Emtricitabín	Tenófovír tvísóproxíl
Mjög sjaldgæfar	sjálfsvíg ^{3,4} , hugvilla ^{3,4} , taugaveiklun ^{3,4}		
<i>Taugakerfi:</i>			
Mjög algengar		höfuðverkur	sundl
Algengar	samhæfingar- og jafnvægistrufnanir tengdar truflunum á starfsemi litla heila ³ , svefndrungi (2,0%) ³ , höfuðverkur (5,7%) ³ , athyglisbrestur (3,6%) ³ , sundl (8,5%) ³	sundl	höfuðverkur
Sjaldgæfar	krampar ³ , minnisleysi ³ , óeðlilegar hugsanir ³ , ósamhæfing vöðvahreyfinga ³ , óeðlileg samhæfing ³ , æsingur ³ , skjálfti		
<i>Augu:</i>			
Sjaldgæfar	þokusýn		
<i>Eyru og völundarhús:</i>			
Sjaldgæfar	eyrnasuð, svimi		
<i>Æðar:</i>			
Sjaldgæfar	andlitsroði		
<i>Meltingarfæri:</i>			
Mjög algengar		niðurgangur, ógleði	niðurgangur, uppköst, ógleði
Algengar	niðurgangur, uppköst, kviðverkur, ógleði	aukinn amýlasi að meðtöldum brisamýlasa, aukinn lípasi í sermi, uppköst, kviðverkur, meltingartruflanir	kviðverkur, uppþemba, vindgangur
Sjaldgæfar	brísbólga		brísbólga
<i>Lifur og gall:</i>			
Algengar	hækkaður aspartat amínótransferasi (AST), hækkaður alanín amínótransferasi (ALT), hækkaður gamma-glútamýltransferasi (GGT)	hækkaður AST og/eða hækkaður ALT í sermi, bilirúbínhækkun í blóði	hækkaðir transamínasar
Sjaldgæfar	bráð lifrabólga		
Mjög sjaldgæfar	lifrabílnun ^{3,4}		fituhrörnun í lifur, lifrabólga
<i>Húð og undirhúð:</i>			
Mjög algengar	útbrot (miðlungs-alvarleg, 11,6%, öll stig, 18%) ³		útbrot
Algengar	kláði	blöðruútbrot (vesicobullous), graftarbólúútbrot (pustular), dröfnuörðuútbrot, (maculopapular), útbrot, kláði, ofsakláði, litabreytingar á húð (litaraukning) ¹	
Sjaldgæfar	Stevens-Johnson heilkenni, regnbogaróðasótt ³ , alvarleg útbrot (< 1%)	ofsabjúgur ⁴	
Mjög sjaldgæfar	ljósnæmishúðbólga		ofsabjúgur

	Atripla		
	Efavírenz	Emtrícítabín	Tenófóvír tvísóproxíl
<i>Stoðkerfi og stoðvefur:</i>			
Mjög algengar		hækkaður kreatínínasi	
Sjaldgæfar			rákvöðvalýsa ² , vöðvaslen ²
Mjög sjaldgæfar			beinmeyra (kemur fram sem beinverkur og stuðlar í sjaldgæfum tilvikum að broti) ^{2,4} , vöðvakvilli ²
<i>Nýru og þvaggfæri:</i>			
Sjaldgæfar			hækkað kreatínín, prótein í þvagi, aðlægur píplukvilli í nýrum þ.m.t. Fanconi heilkenni
Mjög sjaldgæfar			nýrnabilun (bráð og langvinn), brátt pípludrep, nýrnabólga (þ.m.t. bráð millivefsnýrnabólga) ⁴ , nýrnaþvaghlaupssýki
<i>Æxlunarfæri og brjóst:</i>			
Sjaldgæfar	brjóstastækkun hjá körlum		
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað:</i>			
Mjög algengar			þróttleysi
Algengar	þreyta	verkur, þróttleysi	

¹ Blóðleysi var algengt og litabreytingar á húð (litaraukning) mjög algengar þegar emtrícítabín var gefið börnum.

² Þessi aukaverkun kann að koma fram sem afleiðing aðlægs píplukvilla í nýrum. Hún er ekki talin vera í orsakasamhengi við tenófóvír tvísóproxíl þegar þessi sjúkdómur er ekki til staðar.

³ Sjá frekari upplýsingar í kafla 4.8 Lýsing á völdum aukaverkunum.

⁴ Þessi aukaverkun kom fram við öryggiseftirlit í kjölfar markaðssetningar hvað varðar ýmist efavírenz, emtrícítabín eða tenófóvír tvísóproxíl. Tíðniflokkurinn var áætlaður samkvæmt tölfræðilegum útreikningi, byggt á heildarfjölda sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með efavírenz í klínískum rannsóknum (n=3.969) eða fengu emtrícítabín í slembiröðuðum klínískum samanburðarrannsóknum (n=1.563) eða fengu tenófóvír tvísóproxíl í slembiröðuðum klínískum samanburðarrannsóknum og undanþágumeðferðinni (n=7.319).

Lýsing á völdum aukaverkunum

Útbrot: Í klínískum rannsóknum á efavírenz voru útbrot venjulega væg eða miðlungsmikil dröfnuörðu húðútpot sem komu fram á fyrstu tveimur vikunum eftir að meðferð með efavírenz hefst. Hjá flestum sjúklingum hjöðnuðu útbrot við áframhaldandi meðferð með efavírenzi á einum mánuði. Meðferð með Atripla má hefja aftur hjá sjúklingum sem meðferð hefur verið stöðvuð hjá vegna útbrot. Mælt er með notkun viðeigandi andhistamína og/eða barkstera þegar meðferð með Atripla er hafin að nýju.

Geðræn einkenni: Sjúklingar með fyrri sögu um geðræn vandamál virðast vera í meiri hættu á að fá þær alvarlegu geðrænu aukaverkanir sem taldar eru upp í efavírenzdálkinum í töflu 2.

Einkenni frá taugakerfi: Einkenni frá taugakerfi eru algeng af völdum efavírenz, einu af virku innihaldsefnum Atripla. Í klínískum samanburðarrannsóknum á efavírenz varð vart miðlungsmikilla til alvarlegra einkenna frá taugakerfi hjá 19% (2% alvarleg) sjúklinga og 2% sjúklinga hættu meðferð vegna slíkra einkenna. Þau koma yfirleitt fram á fyrsta eða öðrum degi meðferðar með efavírenz og hverfa yfirleitt aftur eftir fyrstu 2-4 vikurnar. Þau geta verið algengari þegar efavírenz er tekið samtímis máltíðum, hugsanlega vegna aukinnar þéttni Atripla í plasma (sjá kafla 5.2). Sé lyfið tekið inn fyrir svefn virðast þessi einkenni þolast betur (sjá kafla 4.2).

Lifrabílan við notkun efavírenz: Lifrabílan, þar með talin tilvik hjá sjúklingum sem ekki voru fyrir með lifrarsjúkdóm eða aðra greinanlega áhættuþætti, eins og greint var eftir markaðssetningu lyfsins, lýstu sér stundum í svæsum sjúkdómi sem leiddi í sumum tilfellum til lifrarigræðslu eða dauða.

Skert nýrnastarfsemi: Þar sem Atripla getur valdið nýrnaskaða er mælt með eftirliti með nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4 og 4.8 Samantekt á öryggi). Aðlægur píplukvilli í nýrum gekk venjulega

til baka eða batnaði eftir að notkun tenófóvír tvísóproxíl var hætt. Hjá sumum sjúklingum gekk versnun kreatínínúthreinsunar ekki algjörlega til baka þrátt fyrir að notkun tenófóvír tvísóproxíl væri hætt. Sjúklingar sem eiga skerta nýrnastarfsemi á hættu (svo sem sjúklingar með áhættuþætti við grunnviðmið, langt genginn HIV-sjúkdóm, eða sjúklingar sem fengu samhliða lyf með eiturverkun á nýru) eru í aukinni hættu á því að ná ekki fullum bata hvað varðar nýrnastarfsemi þrátt fyrir að notkun tenófóvír tvísóproxíl sé hætt (sjá kafla 4.4).

Milliverkanir við dídánósín: Ráðið er frá því að gefa Atripla og dídánósín samhliða þar sem það leiðir til 40-60% aukinnar útsetningar fyrir dídánósíni í blóði, sem getur leitt til aukinnar hættu á dídánósíntengdum aukaverkunum (sjá kafla 4.5). Mjög sjaldan hefur verið greint frá brisbólgu og mjólkursýrublóðsýringu, stundum banvænum.

Efnaskiptabreytur: Líkamsþyngd og gildi blóðfitu og glúkósa geta aukist á meðan á retróveirulyfjameðferð stendur (sjá kafla 4.4).

Ónæmisendurvirkjunarheilkenni (Immune Reactivation Syndrome): Hjá HIV sýktum sjúklingum með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf CART getur komið fram bólgusvörun við einkennalausum tækifærissýklum eða leifum þeirra. Einnig hefur verið tilkynnt um sjálfsnæmissjúkdóma (eins og Graves sjúkdómur og sjálfsofnæmis lifrabólga). Hinsvegar er breytilegt hvenær þeir koma fram og geta slík tilfelli komið fram mörgum mánuðum eftir upphaf meðferðar (sjá kafla 4.4).

Beindrep: Skýrt hefur verið frá beindrepi, einkum hjá sjúklingum sem eru með almennt viðurkennda áhættuþætti, langt genginn HIV sjúkdóm eða eftir notkun CART í langan tíma. Tíðni þessa er ekki þekkt (sjá kafla 4.4).

Börn

Ekki liggja fyrir nægjanlegar upplýsingar um öryggi fyrir börn yngri en 18 ára. Ekki er mælt með notkun Atripla fyrir þennan aldurshóp (sjá kafla 4.2).

Aðrir sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir: Atripla hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum eldri en 65 ára. Þar sem líkur á skertri lifrar- eða nýrnastarfsemi eru meiri hjá öldruðum sjúklingum skal gæta varúðar þegar Atripla er gefið öldruðum sjúklingum (sjá kafla 4.2).

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi: Þar sem tenófóvír tvísóproxíl kann að valda eiturverkunum á nýrnastarfsemi er mælt með nánu eftirliti með nýrnastarfsemi sjúklinga með væga skerta nýrnastarfsemi sem eru meðhöndlaðir með Atripla (sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.2).

Sjúklingar sem eru bæði sýktir af HIV og lifrabólgu B eða C veiru: Aðeins takmarkaður hluti sjúklinga var líka sýktur af lifrabólgu B veiru (n=13) eða lifrabólgu C veiru (n=26) í rannsókn GS-01-934. Aukaverkanir í tengslum við notkun efavírenz, emtrícitabíns og tenófóvír tvísóproxíl hjá sjúklingum sem bæði eru sýktir af HIV og lifrabólgu B veiru eða HIV og lifrabólgu C veiru voru svipaðar og komið hefur í ljós hjá sjúklingum sem sýktir eru af HIV án samhliða sýkingar. Eins og búast má við hjá þessum sjúklingahópi komu hækkanir á ASAT og ALAT þó oftast fyrir en hjá HIV sýktum einstaklingum almennt.

Versnun lifrabólgu eftir að meðferð er hætt: Hjá HIV sýktum sjúklingum, samtímis sýktum af lifrabólgu B veiru, geta komið fram klínískar vísbendingar og rannsóknarniðurstöður um lifrabólgu eftir að meðferð er hætt (sjá kafla 4.4).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun

lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmun

Nokkrir sjúklingar sem fyrir slysi tóku 600 mg tvisvar á dag hafa greint frá auknum einkennum frá taugakerfi. Hjá einum sjúklingi áttu ósjálfráðir vöðvasamdrættir sér stað.

Við ofskömmun skal fylgjast náið með vísbendingum um eitrun hjá sjúklingi (sjá kafla 4.8), og veita hefðbundna stuðningsmeðferð eftir þörfum.

Gefa má lyfjakol til að stuðla að því að fjarlægja ófrásogað efavírenz. Sértekið mót efni gegn ofskömmun efavírenz er ekki fyrir hendi. Þar sem efavírenz er að mestum hluta próteinbundið er ólíklegt að hægt sé að fjarlægja umtalsvert magn af lyfinu með blóðskilun.

Unnt er að fjarlægja allt að 30% af skammtinum af emtrícítabíni og u.þ.b. 10% af skammtinum af tenófóvíri með blóðskiljun. Ekki er vitað hvort unnt er að fjarlægja emtrícítabín eða tenófóvír með kviðskilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Veirulyf til altækrar notkunar (systemic use); veirulyf til meðferðar á HIV sýkingum, blöndur, ATC-flokkur: J05AR06

Verkunarháttur og lyfhrif

Efavírenz er HIV-1 bakritahemill, sem ekki er núkleósíð (NNRTI). Efavírenz er HIV-1 bakritahemill en ekki í samkeppni við og veldur ekki marktækri hömlun á HIV-2 bakritaensímum eða DNA fjölliðunarensímum (polymerases) í frumum (α , β , γ eða δ). Emtrícítabín er núkleósíðhliðstæða cýtídins. Tenófóvír tvísóproxíl umbrotnar *in vivo* í tenófóvír, sem er núkleósíð einfosfat (núkleótíð) hliðstæða adenósín einfosfats.

Emtrícítabín og tenófóvír fosfórust fyrir tilstilli frumuensíma í emtrícítabín þrífosfat og tenófóvír tvífosfat eftir því sem við á. Rannsóknir *in vitro* hafa leitt í ljós að bæði emtrícítabín og tenófóvír geta fosfórust fullkomlega þegar þau eru bæði fyrir hendi í frumum. Emtrícítabín þrífosfat og tenófóvír tvífosfat eru samkeppnishemlar á HIV-1 bakrita, og leiða þannig til stöðvunar á lengingu DNA keðjunnar (chain termination).

Bæði emtrícítabín þrífosfat og tenófóvír tvífosfat eru veikir hemlar á DNA-pólýmerasa í spendýrum og engar vísbendingar voru um eitrunverkanir á hvatbera *in vitro* og *in vivo*.

Raflífeðlisfræði hjartans

Áhrif efavírenz á QTc-bilið voru metin í opinni, jákvæðri, 3 tímabila, 3 meðferða QT-víxlrannsókn með fastri stakri röð og samanburði við lyfleysu hjá 58 heilbrigðum einstaklingum með aukna CYP2B6 fjölbreytni. Meðalgildi C_{max} fyrir efavírenz hjá einstaklingum með arfgerð CYP2B6 *6/*6 eftir gjöf á 600 mg dagskammti í 14 daga var 2,25 sinnum hærra en meðalgildi C_{max} hjá einstaklingum með arfgerð CYP2B6 *1/*1. Jákvætt samband sást á milli þéttni efavírenz og lengingar á QTc-bili. Byggt á sambandinu milli þéttni og QTc-bils, eru meðaltal QTc-lengingar og efri mörk 90% öryggisbilsins 8,7 ms og 11,3 ms hjá einstaklingum með arfgerð CYP2B6 *6/*6 eftir gjöf á 600 mg dagskammti í 14 daga (sjá kafla 4.5).

Veiruhamlandi verkun *in vitro*

Sýnt var fram á veiruhamlandi verkun efavírenz gegn flestum utan greina (non-clade) B stofnum (undirgerðir A, AE, AG, C, D, F, G, J og N), en minni veiruhemlandi verkun gegn veirum af O- stofni. Sýnt var fram á veiruhamlandi verkun emtrícítabíns gegn HIV-1 greinum (clades) A, B, C, D, E, F og G. Sýnt var fram á veiruhamlandi verkun tenófóvírs gegn HIV-1 greinum A, B, C, D, E, F, G og O. Sýnt var fram á virkni bæði emtrícítabíns og tenófóvírs sem var sértæk fyrir stofn gegn HIV-2 og veiruhamlandi verkun gegn lifrabólgu B veiru.

Í samsettum rannsóknum þar sem metin var *in vitro* veiruhamlandi verkun efavírenz og emtrícítabíns til samans, efavírenz og tenófóvírs til samans og emtrícítabíns og tenófóvírs til samans komu fram samleggjandi og samverkandi áhrif gegn veirum.

Ónæmi

Ónæmi fyrir efavírenzi er að finna *in vitro* og olli einni eða fleiri amínósýrubreytingum á HIV -1 bakrita (RT), að meðtöldum L100I, V108I, V179D og Y181C. K103N var sú bakritabreyting sem oftast sást í veirustofnum hjá sjúklingum þar sem veirumagn í blóði jókst að nýju meðan á klínískum rannsóknum á efavírenz stóð. Einnig varð vart við skiptingar á bakritastöðum 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 eða 225, en tíðni þeirra var lægri og oft var það aðeins í samsetningu með K103N. Krossónæmismynstur efavírenz, nevírapíns og delavírdíns *in vitro* sýndi að K103N breytingin veldur minnkuðu næmi allra þriggja NNRTI lyfjanna.

Líkurnar á krossónæmi milli efavírenz og NRTI lyfja eru litlar vegna mismunandi bindistaða og verkunarháttar. Líkurnar á krossónæmi milli efavírenz og próteasahemla eru litlar þar sem um mismunandi ensím er að ræða.

Ónæmis gegn emtrícítabíni og tenófóvíri hefur orðið vart *in vitro* og hjá sumum HIV-1 sýktum sjúklingum vegna tilkomu M184V eða M184I skiptihvarfs í bakrita hvað varðar emtrícítabín og K65R skiptihvarfs í bakrita hvað varðar tenófóvír. Veirur með M184V/I stökkbreytinguna sem voru ónæmar gegn emtrícítabíni höfðu krossónæmi gegn lamívúdíni, en héldu næmi sínu gagnvart dídanósíni, stavúdíni, tenófóvíri og zídóvúdíni. K65R stökkbreytinguna er einnig hægt að finna með abacavíri eða dídanósíni og hún leiðir til skerts næmis gegn þeim lyfjum auk lamívúdíns, emtrícítabíns og tenófóvírs. Fordast skal notkun tenófóvír tvísóproxíl hjá sjúklingum sem eru með HIV-1 þar sem K65R stökkbreytinguna er að finna. K65R og M184V/I stökkbreytingarnar eru báðar að fullu næmar fyrir efavírenzi. Að auki var K70E skiptihvarf í HIV-1 bakrita valið af tenófóvíri og veldur örhlitilli minnkun á næmi fyrir abacavíri, emtrícítabíni, lamívúdíni og tenófóvíri.

Sjúklingar þar sem HIV-1 tjáði þrjár eða fleiri stökkbreytingar tengdar tímídínhlíðstæðum (*Thymidin analogue Associated Mutations, TAMs*) sem fólu í sér annaðhvort M41L eða L210W stökkbreytingu í bakritum, sýndu minna næmi gagnvart tenófóvír tvísóproxíl.

In vivo ónæmi (sjúklingar sem ekki hafa fengið meðferð gegn retróveirum áður): Í 144 vikna opinni, slembiraðaðri, klínískri rannsókn (GS-01-934) á sjúklingum sem ekki höfðu fengið meðferð gegn retróveirum áður, þar sem efavírenz, emtrícítabín og tenófóvír tvísóproxíl voru notuð sem stök lyf (eða sem efavírens og föst samsetning emtrícítabíns og tenófóvírs tvísóproxíl (Truvada) frá viku 96 til 144), var framkvæmd arfgerðargreining á plasma HIV-1 stofnum frá öllum sjúklingum með staðfest HIV RNA > 400 eintök/ml í viku 144, eða sem urðu að hætta snemma á rannsóknarlyfinu (sjá kaflann um klíníska reynslu). Frá 144. viku:

- M184V/I stökkbreytingin kom fram í 2/19 (10,5%) stofnum hjá sjúklingum í efavírens + emtrícítabín + tenófóvír tvísóproxíl hópnum og í 10/29 (34,5%) stofnum hjá efavírens + lamívúdín/zídóvúdín hópnum, (p-gildi < 0,05, í Fishers Exact prófi sem bar emtrícítabín + tenófóvír tvísóproxíl hópinn saman við lamívúdín + zídóvúdín hópinn hjá öllum sjúklingum).
- Engin af þeim veirum sem greindar voru innihélt K65R eða K70E stökkbreytinguna.
- Arfgerðarónæmi við efavírenzi, aðallega með K103N stökkbreytingunni, myndaðist í veirum úr 13/19 (68%) sjúklingum í efavírens + emtrícítabín + tenófóvír tvísóproxíl hópnum og í veirum

úr 21/29 (72%) sjúklingum í efavírens + lamívúdín/zídóvúdín hópnum. Samantekt á þróun ónæmisstökkbreytinga má sjá í töflu 3.

Tafla 3: Myndun ónæmis í rannsókn GS-01-934 í viku 144

	efavírens+ emtricitabín+ tenófovír tvisóproxíl (N=244)		efavírens+ lamívúdín/zídóvúdín (N=243)	
ónæmisgreining í viku 144		19		31
arfgerðir á meðferð (on-therapy genotypes)	19	(100%)	29	(100%)
efavírens ónæmi ¹	13	(68%)	21	(72%)
K103N	8	(42%)	18*	(62%)
K101E	3	(16%)	3	(10%)
G190A/S	2	(10.5%)	4	(14%)
Y188C/H	1	(5%)	2	(7%)
V108I	1	(5%)	1	(3%)
P225H	0		2	(7%)
M184V/I	2	(10,5%)	10*	(34,5%)
K65R	0		0	
K70E	0		0	
TAMs ²	0		2	(7%)
* p-gildi < 0,05, Fishers Exact próf sem ber efavírens + emtricitabín + tenófovír tvisóproxíl ³ hópinn saman við efavírens + lamívúdín/zídóvúdín hópinn hjá öllum sjúklingum.				
¹ Aðrar efavírens ónæmis stökkbreytingar þ.m.t. A98G (n=1), K103E (n=1), V179D (n=1), og M230L (n=1).				
² Stökkbreytingar tengdar týmidínhlíðstæðum þ.m.t. D67N (n=1) og K70R (n=1).				

Á opnu framhaldsstigi rannsóknar GS-01-934, þar sem Atripla var tekið á fastandi maga, varð vart við 3 tilfelli ónæmis í viðbót. Allir sjúklingarnir 3 höfðu fengið fasta samsetningu af skömmtum lamívúdíns og zídóvúdíns (Combivir) og efavírens í 144 vikur og síðan skipt yfir í Atripla. Tveir sjúklingar með staðfesta aukningu á veirumagni í blóði (confirmed virologic rebound) mynduðu skiptihvörf í tengslum við ónæmi gagnvart efavírensi (NNRTI), svo sem K103N, V106V/I/M og Y188Y/C bakritahemlaskiptihvörf í viku 240 (96 vikur með Atripla) og viku 204 (60 vikur með Atripla). Þriðji sjúklingurinn var þegar með skiptihvörf í tengslum við ónæmi gagnvart efavírensi (NNRTI) og M184V bakritahemlaskiptihvörf í tengslum við ónæmi gagnvart emtrícítabíni við upphaf framhaldsstigs Atripla rannsóknarinnar og sýndi fram á minni veirusvörun en ákjósanlegt er og K65K/R, S68N og K70K/E skiptihvörf í tengslum við ónæmi gagnvart NRTI í viku 180 (36 vikur með Atripla).

Vinsamlegast athugið Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir hina stöku efnisþætti Atripla til frekari upplýsinga hvað varðar *in vivo* ónæmi gagnvart þessum lyfjum.

Verkun og öryggi

Í 144 vikna opinni, slembiraðaðri, klínískri rannsókn (GS-01-934) fengu HIV-1 sjúklingar sem höfðu ekki fengið meðferð gegn retróveirum áður, annaðhvort einn skammt á dag af efavírensi, emtrícítabíni og tenófovír tvisóproxíl eða fasta samsetningu lamívúdíns og zídóvúdíns (Combivir) tvisvar á dag og efavírens einu sinni á dag (sjá vinsamlegast Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Truvada). Sjúklingum sem luku 144 meðferðarvikum í öðrum hvorum meðferðarhópnum í rannsókn GS-01-934 var gefinn kostur á að flytjast yfir á tveggja ára opið (open-label) framhaldsstig Atripla rannsóknarinnar (tekið á fastandi maga). Upplýsingar eru fyrir hendi hvað varðar 286 sjúklinga sem skiptu yfir í Atripla: 160 höfðu áður fengið efavírens, emtrícítabín og tenófovír tvisóproxíl og 126 höfðu áður fengið Combivir og efavírens. Hárrí tíðni veirufraeðilegrar bælingar var viðhaldið hjá sjúklingum úr báðum upprunalegu meðferðarhópnum sem fengu síðan Atripla á opnu framhaldsstigi rannsóknarinnar. Eftir 96 vikna meðferð með Atripla hélst HIV-1 RNA veirufjöldi í sermi < 50 eintök/ml hjá 82% sjúklinga og < 400 eintök/ml hjá 85% sjúklinga (sem áætlað var að meðhöndla (ITT), upplýsingar vantar=brestur).

Rannsókn AI266073 var 48 vikna opin slembiröðuð klínísk rannsókn á HIV sjúklingum þar sem virkni Atripla er borin saman við meðferð gegn retróveirum sem samanstendur af að minnsta kosti tveimur núkleósíð eða núkleótíð bakritahemlum (NRTI) með próteasahemli eða bakritahemli sem ekki er núkleósíð; þó ekki meðferð sem felur í sér alla efnisþætti Atripla (efavírenz, emtrícítabín og tenófóvír tvísóproxíl). Atripla var gefið á fastandi maga (sjá kafla 4.2). Sjúklingarnir höfðu hvorki upplifað veirufræðilegan brest á undangenginni meðferð gegn retróveirum né höfðu haft þekkta HIV-1 stökkbreytingu sem olli ónæmi gegn neinu af þremur grunnefnum Atripla, og höfðu verið veirufræðilega bældir í a.m.k. þrjá mánuði við grunnlínugildi. Sjúklingarnir voru annaðhvort færðir yfir á Atripla (N = 203) eða héldu áfram upprunalegri meðferð (N = 97). Fjörtíu og átta vikna niðurstöður gáfu til kynna að mikil veirufræðileg bæling hélt áfram, sambærilegt við upphaflegu meðferðaráætlunina, hjá sjúklingum sem höfðu verið slembiraðaðir og færðir yfir á Atripla meðferð (sjá töflu 4).

Tafla 4: 48 vikna niðurstöður um virkni úr rannsókn AI266073 þar sem Atripla var gefið veirufræðilega bældum sjúklingum í samhliða meðferð gegn retróveirum

Lokastig	Meðferðarhópur		Mismunur á Atripla og upphaflegri meðferðaráætlun (95% CI)
	Atripla (N=203) n/N (%)	Héldu áfram í upphaflegri meðferðaráætlun (N=97) n/N (%)	
Sjúklingar með HIV-1 RNA < 50 eintök/ml			
PVR (KM)	94,5%	85,5%	8,9% (-7,7% til 25,6%)
M=sleppt	179/181 (98,9%)	85/87 (97,7%)	1,2% (-2,3% til 6,7%)
M=brestur	179/203 (88,2%)	85/97 (87,6%)	0,5% (-7,0% til 9,3%)
Aðlagð LOCF	190/203 (93,6%)	94/97 (96,9%)	-3,3% (-8,3% til 2,7%)
Sjúklingar með HIV-1 RNA < 200 eintök/ml			
PVR (KM)	98,4%	98,9%	-0,5% (-3,2% til 2,2%)
M=sleppt	181/181 (100%)	87/87 (100%)	0% (-2,4% til 4,2%)
M=brestur	181/203 (89,2%)	87/97 (89,7%)	-0,5% (-7,6% til 7,9%)

PVR (KM): Hrein virusvörðun (pure virologic response, PVR) metin með Kaplan Meier (KM) aðferðinni

M: Vantar

Aðlagð LOCF: *Post-hoc* greining þar sem meðferð var talin hafa mistekist hjá sjúklingum sem hættu orðu vegna veirufræðilegs brests eða aukaverkana. Hjá öðrum sjúklingum sem hættu í rannsókninni voru notaðar LOCF-tölur (LOCF, last observation carried forward; notaðar tölur frá síðustu skoðun)

Þegar undirhóparnir tveir voru greindir hvor fyrir sig var svörunarhlutfall hjá undirhópnum sem fékk próteasahemla áður tölulega lægra hjá sjúklingum sem skiptu yfir í Atripla [PVR (næmisgreining) var 92,4% hjá sjúklingum sem fengu Atripla samanborið við 94,0% hjá SBR-sjúklingum (*SBR, stayed on their baseline regimen; sjúklingar sem héldu áfram á upphafsmeðferðinni*); -1,6% mismunur (-10,0%, 6,7%) (95% CI)]. Í undirhópnum sem fékk NNRTI-lyf áður var svörunarhlutfall sjúklinga sem fengu Atripla 98,9% samanborið við 97,4% hjá SBR-sjúklingum; 1,4% mismunur (-4,0%, 6,9%) (95% CI).

Svipað kom fram í greiningu á undirhópi sjúklinga sem höfðu áður fengið meðferð og voru með grunnlínugildi HIV-1 RNA < 75 eintök/ml í afturvirkri hóprannsókn (gögnnum safnað í 20 mánuði, sjá töflu 5).

Tafla 5: Hreinni virusvörðun viðhaldið (Kaplan Meier % (Staðalskekkja) [95% CI]) í viku 48 hjá sjúklingum sem höfðu áður fengið meðferð og voru með grunnlínugildi HIV-1 RNA < 75 eintök/ml, sem skiptu yfir í Atripla flokkað eftir því hvers konar meðferð gegn retróveirum sjúklingar höfðu fengið áður (Kaiser Permanente sjúklingagagnagrunnur)

Fyrri meðferð með lyfjum sem eru í Atripla (N=299)	Fyrri meðferð með NNRTI (N=104)	Fyrri meðferð með próteasahemlum (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%]

Engar upplýsingar eru enn fyrir hendi úr klínískum Atripla rannsóknum á sjúklingum sem ekki eru meðferðarþendur eða á sjúklingum sem áður hafa verið í mjög umfangsmiklum meðferðum. Engin

klínísk reynsla er af notkun Atripla hjá sjúklingum þar sem meðferð gegn retróveirum hefur brugðist ein sér eða ásamt öðrum lyfjum gegn retróveirum.

Sjúklingar sem eru samtímis sýktir af HIV og lifrabólgu B veiru

Takmörkuð klínísk reynsla hjá sjúklingum sem eru sýktir samtímis af HIV og lifrabólgu B veiru bendir til þess að meðferð með emtrícítabíni eða tenófóvír tvísóproxíl í samsettri meðferð gegn retróveirum til að hafa hemil á HIV sýkingu valdi einnig minnkun á lifrabólgu B veiru DNA (3 log₁₀ minnkun eða 4 til 5 log₁₀ minnkun, eftir því sem við á) (sjá kafla 4.4).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Atripla hjá börnum yngri en 18 ára.

5.2 Lyfjahvörf

Aðskilin lyfjaform efavírenz, emtrícítabíns og tenófóvír tvísóproxíl voru notuð til að ákvarða lyfjahvörf efavírenz, emtrícítabíns og tenófóvír tvísóproxíl og gefin HIV sýktum sjúklingum hvert um sig. Jafngildi einnar filmuhúðaðrar Atripla töflu og einnar 600 mg filmuhúðaðrar efavírenztöflu sem gefin var ásamt einu 200 mg hörðu hylki af emtrícítabíni og einni 245 mg filmuhúðaðri töflu af tenófóvír tvísóproxíli (jafngildi 300 mg af tenófóvír tvísóproxíl fúmarati) var staðfest eftir að heilbrigðum einstaklingum hafði verið gefinn einn skammtur á fastandi maga í rannsókn GS-US-177-0105 (sjá töflu 6).

Tafla 6: Samantekt á lyfjahvarfaupplýsingum úr rannsókn GS-US-177-0105

Breytur	Efavírenz (n=45)			Emtrícítabín (n=45)			Tenófóvír tvísóproxíl (n=45)		
	Próf	Viðmið	GMR (%) (90% CI)	Próf	Viðmið	GMR (%) (90% CI)	Próf	Viðmið	GMR (%) (90% CI)
C _{max} (ng/ml)	2.264,3 (26,8)	2.308,6 (30,3)	98,79 (92,28, 105,76)	2.130,6 (25,3)	2.384,4 (20,4)	88,84 (84,02, 93,94)	325,1 (34,2)	352,9 (29,6)	91,46 (84,64, 98,83)
AUC _{0-last} (ng·klst./ml)	125.623,6 (25,7)	132.795,7 (27,0)	95,84 (90,73, 101,23)	10.682,6 (18,1)	10.874,4 (14,9)	97,98 (94,90, 101,16)	1.948,8 (32,9)	1.969,0 (32,8)	99,29 (91,02, 108,32)
AUC _{in} (ng·klst./ml)	146.074,9 (33,1)	155.518,6 (34,6)	95,87 (89,63, 102,55)	10.854,9 (17,9)	11.054,3 (14,9)	97,96 (94,86, 101,16)	2.314,0 (29,2)	2.319,4 (30,3)	100,45 (93,22, 108,23)
T _{1/2} (klst.)	180,6 (45,3)	182,5 (38,3)		14,5 (53,8)	14,6 (47,8)		18,9 (20,8)	17,8 (22,6)	

Próf: Ein samsett tafla með fóstum skammti tekin á fastandi maga.

Viðmið: Einn skammtur af 600 mg efavírenz töflu, 200 mg emtrícítabín hylki og 300 mg tenófóvír tvísóproxíl töflu tekin á fastandi maga.

Próf og viðmið eru skv. meðalgildum (% frávikshlutfall)

GMR: meðaltalshlutfalls minnstu fervika (geometric least-squares mean ratio), CI=öryggisbil

Frásög

Hámarksplasmaþéttni efavírenz hjá HIV sýktum sjúklingum náðist á 5 klukkustundum og náði plasmaþéttin jafnvægi á 6 til 7 dögum. Hjá 35 sjúklingum sem fengu 600 mg af efavírenzi einu sinni á dag var hámarksþéttni (C_{max}) við jafnvægi 12,9 ± 3,7 µM (29%) [meðalgildi ± staðalfrávik (frávikshlutfall (% C.V.))], jafnvægi C_{min} var 5,6 ± 3,2 µM (57%) og AUC var 184 ± 73 µM·klst. (40%).

Emtrícítabín frásogast hratt og næst hámarksþéttni í plasma 1 til 2 klukkustundum eftir að skammtur er gefinn. Eftir að 20 HIV sýktum sjúklingum höfðu verið gefnir endurteknir skammtar af emtrícítabíni til inntöku var C_{max} við jafnvægi 1,8 ± 0,7 µg/ml (meðalgildi ± staðalfrávik (39%

frávikshlutfall (CV)), C_{\min} við jafnvægi var $0,09 \pm 0,07$ $\mu\text{g/ml}$ (80%) og AUC var $10,0 \pm 3,1$ $\mu\text{g}\cdot\text{klst./ml}$ (31%) á 24 klst. skammtabili.

Eftir að HIV-1 sýktum einstaklingum hafði verið gefinn einn 300 mg skammtur af tenófóvír tvísóproxíl á fastandi maga, náðist hámarksþéttni tenófóvírs á einni klukkustund og gildi C_{\max} og AUC (meðalgildi \pm staðalfrávik) (% frávikshlutfall (CV)) voru 296 ± 90 ng/ml (30%) og 2.287 ± 685 $\text{ng}\cdot\text{klst./ml}$ (30%), hvort um sig. Aðgengi tenófóvírs til inntöku úr tenófóvír tvísóproxíl hjá fastandi sjúklingum var um 25%.

Fæðuáhrif

Atripla hefur ekki verið metið með tilliti til fæðuneyslu.

Þegar efavírenz hylki voru gefin með fituríkri máltíð jukust meðal AUC og C_{\max} fyrir efavírenz um 28% og 79%, hvor breyta um sig, samanborið við gjöf á fastandi maga. Samanborið við gjöf á fastandi maga jukust meðal AUC fyrir tenófóvír um 43,6% og 40,5%, og C_{\max} um 16% og 13,5%, hvort um sig, þegar tenófóvír tvísóproxíl og emtrícítabín voru gefin ásamt annaðhvort fituríkri máltíð eða léttri máltíð, án þess að útsetning fyrir emtrícítabíni breyttist.

Mælt er með gjöf Atripla á fastandi maga þar sem matur getur aukið útsetningu fyrir efavírenzi og leitt til aukningar á tíðni aukaverkana (sjá kafla 4.4 og 4.8). Reiknað er með að útsetning fyrir tenófóvíri (AUC) minnki um u.þ.b. 30% eftir að Atripla hefur verið gefið á fastandi maga samanborið við gjöf staka innihaldsefnisins tenófóvír tvísóproxíl með mat (sjá kafla 5.1).

Dreifing

Efavírenz er mjög mikið bundið plasmapróteinum í mönnum (> 99%), aðallega albúminu.

Binding emtrícítabíns *in vitro* við plasmaprótein manna er < 4% og óháð styrk á bilinu 0,02 til 200 $\mu\text{g/ml}$. Eftir gjöf í bláæð var dreifingarrúmmál emtrícítabíns u.þ.b. 1,4 l/kg. Eftir inntöku dreifist emtrícítabín víða um líkamann. Hlutfall meðalþéttni plasma miðað við blóð var um 1,0 og hlutfall meðalþéttni í sæði miðað við plasma var um 4,0.

Binding tenófóvírs *in vitro* við plasma eða sermisprótein manna er < 0,7% og 7,2%, við hvort um sig á þéttbilinu 0,01 til 25 $\mu\text{g/ml}$. Eftir gjöf í bláæð var dreifingarrúmmál tenófóvírs u.þ.b. 800 ml/kg. Eftir inntöku dreifist tenófóvír víða um líkamann.

Umbrot

Rannsóknir hjá mönnum og *in vitro* rannsóknir á lifrarfrýmisögnum (microsome) úr mönnum hafa sýnt að efavírenz umbrotnar fyrst og fremst fyrir tilstilli CYP-ferilsins yfir í hýdroxýleruð umbrotsefni með eftirfarandi glúkúróníðtengingu þessara hýdroxýleruðu umbrotsefna. Þessi umbrotsefni eru í grundvallaratriðum óvirk gegn HIV-1. *In vitro* rannsóknirnar benda til þess að efavírenz umbroti aðallega fyrir tilstilli CYP3A4 og CYP2B6 ísóensímanna og að það hamli CYP ísóensímunum 2C9, 2C19 og 3A4. Í *in vitro* rannsóknum hamlaði efavírenz ekki CYP2E1 og hamlaði því aðeins CYP2D6 og CYP1A2 að styrkur þess væri mun meiri en hann er við klínískar aðstæður.

Efavírenz í plasma getur verið meira hjá sjúklingum með arfhreinan G516T erfðabreytileika af CYP2B6 ísóensíminu. Klínískt vægi þessara áhrifa er óþekkt; þó er ekki hægt að útiloka hugsanlega aukningu á tíðni og alvarleika efavírenztengdra aukaverkana.

Sýnt hefur verið fram á að efavírenz örvar CYP3A4 og CYP2B6, og veldur þannig innleiðingu á eigin umbrotum, sem kann að skipta máli hjá sumum sjúklingum við klínískar aðstæður. Í heilbrigðum sjálfboðaliðum leiddi gjöf endurtekinnna 200 mg – 400 mg skammta á dag í 10 daga til minni uppsöfnunar en búist var við (22 til 42% minni) og styttri lokahelmingunartíma, þ.e. 40 til 55 klukkustunda (helmingunartími eftir stakan skammt er 52 til 76 klst.). Einnig hefur verið sýnt fram á að efavírenz örvar UGT1A1. Útsetning fyrir raltegravíri (hvarfefni UGT1A1) minnkar þegar

efavírenz er til staðar (sjá kafla 4.5, tafla 1). Þó *in vitro* upplýsingar bendi til þess að efavírenz hamli CYP2C9 og CYP2C19, hafa komið fram misvísandi tilkynningar varðandi bæði aukna og minnkaða útsetningu fyrir hvarfefnum þessara ensíma við samtímis lyfjagjöf efavírenz *in vivo*. Bein áhrif samtímis lyfjagjafar eru ekki ljós.

Umbrot emtrícítabíns eru takmörkuð. Umbrot emtrícítabíns fela meðal annars í sér oxun tíóllhlutans sem gefur af sér 3'-súlfoxíð díastereómera (u.þ.b. 9% skammtsins) og tengingu við glúkúrónsýru sem gefur af sér 2'-O-glúkúróníð (u.þ.b. 4% skammtsins). Rannsóknir *in vitro* hafa staðfest að hvorki tenófóvír tvísóproxíl né tenófóvír eru hvarfefni fyrir CYP ensím. Hvorki emtrícítabín né tenófóvír hömlluðu umbrotum lyfja *in vitro* sem verða fyrir milligöngu einhverra af helstu CYP samsætuensímum manna sem taka þátt í umbrotum lyfja. Emtrícítabín hafði heldur ekki hamlandi áhrif á úridín-5'-dífosfóglúkúrónýl transferasa, en það er ensímið sem annast glúkúrónsam tengingu.

Brotthvarf

Efavírenz hefur tiltölulega langan lokahelmingunartíma, a.m.k. 52 klukkustundir eftir staka skammta (sjá einnig upplýsingar úr jafngildisrannsókninni sem lýst er hér á undan) og 40 – 55 klukkustundir eftir endurtekna skammta. Um það bil 14 – 34% af geislamerktum skammti af efavírenzi endurheimtist í þvagi og innan við 1% af skammtinum skildist út sem óbreytt efavírenz í þvagi.

Eftir inntöku er helmingunartími brotthvarfs fyrir emtrícítabín um 10 klukkustundir. Emtrícítabín skilst aðallega út um nýru og skammturinn endurheimtist allur í þvagi (u.þ.b. 86%) og saur (u.þ.b. 14%). Þrettán prósent af skammtinum af emtrícítabíni endurheimtist í þvagi sem þrjú umbrotsefni. Úthreinsun emtrícítabíns úr líkamanum var að meðaltali 307 ml/mín.

Eftir inntöku er helmingunartími brotthvarfs tenófóvírs um 12 til 18 klukkustundir. Útskilnaður tenófóvírs er aðallega um nýru, bæði með síun og virkum flutningi í nýrnápiplum, og skilst um 70-80% skammtsins óbreytt út í þvagi eftir gjöf í bláæð. Sýnileg úthreinsun tenófóvírs var að meðaltali 307 ml/mín. Úthreinsun um nýru hefur verið metin u.þ.b. 210 ml/mín., sem er meira en gauklasiunarhraði. Það bendir til þess að virk þjófsefning sé snar þáttur í útskilnaði tenófóvírs.

Lyfjahvörf hjá sérstökum sjúklingahópum

Aldur

Lyfjahvarfarannsóknir á efavírenzi, emtrícítabíni eða tenófóvíri hjá öldruðum sjúklingum (yfir 65 ára aldri) hafa ekki verið gerðar.

Kyn

Lyfjahvörf emtrícítabíns og tenófóvírs eru svipuð hjá körlum og konum.

Takmarkaðar upplýsingar benda til þess að útsetning fyrir efavírenzi verði meiri hjá konum, þó virðast þessir sjúklingahópar ekki þola efavírenz verr.

Þjóðernislegur uppruni

Takmarkaðar upplýsingar benda til þess að útsetning fyrir efavírenzi verði meiri hjá sjúklingum frá Asíu og Kyrrahafseyjum, þó virðast þessir sjúklingahópar ekki þola efavírenz verr.

Börn

Lyfjahvarfarannsóknir hafa ekki verið gerðar á Atripla hjá ungbörnum og börnum yngri en 18 ára (sjá kafla 4.2).

Skert nýrnastarfsemi

Lyfjahvörf efavírenz, emtrícítabíns og tenófóvír tvísóproxíl eftir að lyfin eru gefin samtímis sem aðskilin lyfjaform eða sem Atripla hafa ekki verið rannsökuð hjá HIV sýktum sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Lyfjahvarfabreytur voru ákvarðaðar eftir að stakir skammtar af hvoru lyfi um sig, emtrícítabíni 200 mg eða tenófóvír tvísóproxíli 245 mg voru gefnir sjúklingum sem ekki höfðu HIV sýkingu en með

mismikið skerta nýrnastarfsemi. Stig skertrar nýrnastarfsemi var skilgreint miðað við grunnildi kreatínínúthreinsunar (nýrnastarfsemi taldist eðlileg þegar kreatínínúthreinsun var > 80 ml/mín.; skerðing taldist væg þegar kreatínínúthreinsun var 50 - 79 ml/mín.; skerðing taldist miðlungi mikil þegar kreatínínúthreinsun var 30-49 ml/mín. og skerðing taldist alvarleg þegar kreatínínúthreinsun var 10-29 ml/mín.).

Meðaltal (% frávikshlutfall (CV)) útsetningar fyrir emtrícítabíni jókst úr 12 µg•klst./ml (25%) hjá einstaklingum með eðlilega nýrnastarfsemi í 20 µg•klst./ml (6%) hjá sjúklingum með væga skerta nýrnastarfsemi, 25 µg•klst./ml (23%) hjá sjúklingum með miðlungsskerðingu og 34 µg•klst./ml (6%), hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi.

Meðaltal (%CV) útsetningar fyrir tenófóvíri jókst úr 2.185 ng•klst./ml (12%) hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi í 3.064 ng•klst./ml (30%) hjá sjúklingum með væga skerta nýrnastarfsemi, 6.009 ng•klst./ml (42%) hjá sjúklingum með miðlungsskerðingu og 15.985 ng•klst./ml (45%), hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi.

Hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem þurfa blóðskilun jókst lyfjaútsetning milli skilunarlota umtalsvert á 72 klst. í 53 µg•klst./ml (19%) af emtrícítabíni og á 48 klst. í 42.857 ng•klst./ml (29%) af tenófóvíri.

Lyfjahlvörf efvírenz hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Þó skilst minna en 1% af skammti efvírenz óbreytt út í þvagi, þannig að áhrif skertrar nýrnastarfsemi á útsetningu fyrir efvírenzi eru líkast til hverfandi.

Atripla er ekki ráðlagt fyrir sjúklinga með miðlungsmikla eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 50 ml/mín.). Hjá sjúklingum með miðlungsmikla eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi þarf að aðlaga skammtabil emtrícítabíns og tenófóvír tvisóproxíl, en það er ekki hægt að gera með samsettu töflunni (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Skert lifrarstarfsemi

Lyfjahlvörf Atripla hafa ekki verið rannsökuð hjá HIV sýktum sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Fara á varlega í að gefa Atripla hjá sjúklingum með væga skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Atripla má ekki gefa sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3) og er ekki ráðlagt fyrir sjúklinga með miðlungsmikla skerta lifrarstarfsemi. Í rannsókn á stökum skömmtum var helmingunartími efvírenz tvöfalt lengri hjá þeim eina sjúklingi sem hafði alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh-Turcotte flokkur C), sem bendir til að mun meiri uppsöfnun lyfsins sé hugsanleg. Rannsókn á endurteknum skömmtum efvírenz leiddi engin marktæk áhrif á lyfjahlvörf efvírenz í ljós hjá sjúklingum með væga skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh-Turcotte flokkur A) miðað við samanburðarhópinn. Ekki lágu fyrir nægar upplýsingar til þess að ákvarða hvort miðlungsmikil eða alvarleg skerðing á lifrarstarfsemi (Child-Pugh-Turcotte flokkur B eða C) hefur áhrif á lyfjahlvörf efvírenz.

Lyfjahlvörf emtrícítabíns hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum sem ekki eru sýktir af lifrabólgu B veiru og haldnir eru starfsbilun í lifur á mismunandi stigum. Almennt má segja að lyfjahlvörf emtrícítabíns hjá sjúklingum með lifrabólgu B veiru hafi verið svipuð þeim sem sjást hjá heilbrigðum einstaklingum og HIV sjúklingum.

Stakur 245 mg skammtur af tenófóvír tvisóproxíl var gefinn sjúklingum sem ekki voru sýktir af HIV, en voru með skerta lifrarstarfsemi á mismunandi stigum sem skilgreind var samkvæmt Child-Pugh-Turcotte-kvarða (CPT). Lyfjahlvörf tenófóvírs breyttust ekki verulega hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi sem bendir til þess að ekki sé þörf á að aðlaga skammta hjá þeim.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Efvírenz: Forklínískar rannsóknir á lyfjafræðilegu öryggi efvírenz benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn. Í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta kom gallvegastækkun fram

hjá cynomolgus öpum sem fengu efavírenz ≥ 1 ár í skömmtum sem leiddu til AUC meðalgilda sem voru um tvisvar sinnum hærrí en hjá mönnum sem fá ráðlagðan skammt. Einkenni gallvegastækkunar gengu til baka þegar meðferð var hætt. Bandvefsmýndun í gallvegum hefur komið fram hjá rottum. Krampar sem ekki voru viðvarandi (non-sustained) komu fram hjá nokkrum öpum sem fengu efavírenz ≥ 1 ár í skömmtum sem leiddu til AUC gilda sem voru 4 til 13 sinnum hærrí en hjá mönnum sem fengu ráðlagðan skammt.

Efavírenz olli ekki stökkbreytingum eða litningabrenglun í hefðbundnum prófunum á eiturverkunum á erfðaeftni. Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum sýndu aukna tíðni lifrar- og lungnaæxla hjá kvenmúsum en ekki karlmúsum. Ekki er vitað um gang æxlismýndunar og hugsanlega þýðingu hennar fyrir menn. Engin krabbmeinsvaldandi áhrif komu fram við rannsóknir hjá karlmúsum og karl- og kvenrottum.

Rannsóknir á eiturverkunum á æxlun sýndu fram á aukin fósturvörð hjá rottum. Engar vanskapanir urðu á fósturum hjá rottum og kanínum sem fengu efavírenz meðferð. Vanskapanir áttu sér hins vegar stað hjá 3 af 20 fósturum/nýburum cynomolgus apa sem fengu efavírenz skammta sem ollu plasmabéttni efavírenz sem er sambærileg við þéttni hjá mönnum. Heilaleysi (anencephaly) og meðfædd eineygðni (unilateral anophthalmia) ásamt tungustækkun komu fram hjá einu fósturi, örsmá augu (microphthalmia) hjá öðru og klofinn gömur hjá því þriðja.

Emtrícítabín: Forklínískar upplýsingar um emtrícítabín benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaeftni, krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á æxlun og þroska.

Tenófóvír tvísóproxíl: Forklínískar rannsóknir á lyfjafræðilegu öryggi tenófóvír tvísóproxíl benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn. Niðurstöður klínískra rannsókna á eiturverkunum eftir endurtekna skammta hjá rottum, hundum og öpum við útsetningu sem er svipuð eða meiri en útsetning sem fæst við meðferð hjá mönnum og skipta hugsanlega máli við klíniska notkun, sýndu meðal annars fram á eiturverkanir í nýrum og beinum og lækkun á fosfatþéttni í sermi. Eiturverkun á bein greindist sem beinmeyra (apar) og minnkun beinþéttni (rottur og hundar). Eiturverkun á bein hjá ungum fullorðnum rottum og hundum kom fram við útsetningu sem nam ≥ 5 -faldri útsetningu hjá börnum og fullorðnum; eiturverkun á bein kom fram hjá ungum, sýktum öpum við mikla útsetningu í kjölfar lyfjagjafar undir húð (≥ 40 -föld útsetning hjá sjúklingum). Niðurstöður rannsókna á rottum og öpum bentu til minnkunar frásogs fosfats í meltingarvegi með þar af leiðandi minnkun beinþéttni, sem áhrif frá efninu.

Erfðafræðilegar eiturefnarannsóknir veittu jákvæðar niðurstöður hvað varðar mælingar á eitilfrumum músa *in vitro*, tvíræðar niðurstöður hjá einum stofni sem notaður var í Ames-prófun og lítið eitt jákvæðar í UDS prófi í lifrarfrumum úr rottum. Hins vegar voru niðurstöður neikvæðar úr *in vivo* smákjarnakönnun músabeinmergs.

Rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum við inntöku hjá rottum og músum leiddi í ljós lágt nýgengi skeifugarnaræxla við mjög stóra skammta hjá músum. Ólíklegt er að þessi æxli skipti máli hvað menn varðar.

Rannsóknir á eiturverkunum á æxlun hjá rottum og kanínum sýndu engin áhrif á mökun, frjósemi, þungun eða fóstur. Í eiturefnarannsóknum á tenófóvír tvísóproxíl minnkuðu hins vegar lífslíkur og þyngd unga við og eftir fæðingu við skammta sem ollu eiturverkunum hjá móður.

Samhliðanotkun emtrícítabíns og tenófóvír tvísóproxíl: Í rannsóknum á eiturverkunum á erfðaeftni og eiturverkunum við endurtekna skammta í einn mánuð eða minna þar sem notuð var samsetning þessara tveggja lyfjapátta reyndist engin versnun verða á eiturefnafræðilegum áhrifum, samanborið við rannsóknir á lyfjapáttunum aðskildum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Natríum kroskarmellósi

Hýprólósi

Magnesíumsterat (E572)

Örkristallaður sellulósi (E460)

Natríumlárílsúlfat

Filmuhúð

Svart járnnoxíð

Rautt járnnoxíð

Makrógól 3350

Pólý(vínýl alkóhól)

Talkúm

Títantvíoxíð (E171)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

4 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. Geymið lyfjaglassið vel lokað.

6.5 Gerð íláts og innihald

Háþétni pólýetýlen (HDPE) lyfjaglas með pólyprópýlen barnaöryggisloki sem inniheldur 30 filmuhúðaðar töflur og rakadrægt kísilgel.

Eftirtaldar pakkningastærðir eru fáanlegar: Ytri öskjur sem innihalda 1 lyfjaglas með 30 filmuhúðuðum töflum og 90 (3 lyfjaglös með 30) filmuhúðuðum töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Bristol-Myers Squibb and Gilead Sciences Limited

IDA Business & Technology Park

Carrigtohill

County Cork

Írland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/07/430/001

EU/1/07/430/002

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 13. desember 2007

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 17. september 2012

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM
LYFJAGLAS OG ASKJA**

1. HEITI LYFS

Atripla 600 mg/200 mg/245 mg filmuhúðaðar töflur
Efavírenz/emtrícítabín/ tenófóvír tvísóproxíl

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 600 mg af efavírenzi, 200 mg af emtrícítabíni og 245 mg af tenófóvír tvísóproxíli (sem fúmarat).

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur natríum, sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 filmuhúðaðar töflur
90 (3 lyfjaglös með 30) filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. Geymið lyfjaglassið vel lokað.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/07/430/001 30 filmuhúðaðar töflur
EU/1/07/430/002 90 (3 lyfjaglös með 30) filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Atripla [einungis ytri umbúðir]

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni. [aðeins á ytri umbúðum]

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC: {númer}
SN: {númer}
NN: {númer}

[aðeins á ytri umbúðum]

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Atripla 600 mg/200 mg/245 mg filmuhúðaðar töflur

Efavírenz/emtrícítabín/ tenófóvír tvísóproxíl

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafraeðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafraeðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Atripla og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Atripla
3. Hvernig nota á Atripla
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Atripla
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Atripla og við hverju það er notað

Atripla inniheldur þrjú virk efni sem notuð eru til meðferðar við alnæmisveiru (HIV) sýkingu:

- Efavírenz er bakritahemill sem er ekki núkleósíð (NNRTI)
- Emtrícítabín er núkleósíð bakritahemill (NRTI)
- Tenófóvír er núkleótíð bakritahemill (NtRTI)

Hvert þessara virku innihaldsefna sem kallast jafnframt lyf gegn retróveirum verkar þannig að það truflar ensím (bakritahemil) sem veiran þarf til að geta fjölgað sér.

Atripla er meðferð við HIV sýkingu hjá fullorðnum, 18 ára og eldri, sem hafa áður verið í meðferð með öðrum lyfjum gegn retróveirum og hafa HIV-1 sýkingu sem er og hefur verið undir stjórn í a.m.k. þrjá mánuði. Sjúklingar mega ekki hafa upplifað meðferðarrest á fyrri HIV meðferð.

2. Áður en byrjað er að nota Atripla

Ekki má nota Atripla

- **ef um er að ræða ofnæmi** fyrir efavírenzi, emtrícítabíni, tenófóvíri, tenófóvír tvísóproxíl eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- **ef þú ert með alvarlegan lifrarsjúkdóm.**
- **Ef þú ert með hjartasjúkdóm, eins og óeðlilegt rafboð sem kallast lenging á QT-bili, sem setur þig í aukna hættu á að fá alvarlegar hjartsláttartruflanir (margbreytilegan sleglahraðtakt).**
- ef einhver fjölskyldumeðlimur (foreldrar, afar eða ömmur, bræður eða systur) hefur látist skyndilega vegna hjartasjúkdóms eða fæddist með hjartasjúkdóm.
- ef læknirinn hefur sagt þér að þú sért með hátt eða lágt gildi blóðsalta á borð við kalíum eða magnesíum í blóðinu.

- **ef þú ert að taka** einhver eftirfarandi lyfja (sjá einnig „Notkun annarra lyfja samhliða Atripla”):
 - **astemízól eða terfenadín** (notað til meðferðar við ofnæmiskvefi eða öðru ofnæmi)
 - **bepriðil** (notað til meðferðar við hjartasjúkdómi)
 - **císaprið** (notað til meðferðar við brjóstsviða)
 - **elbasvír/grazoprevír** (notað til meðferðar við lifrabólgu C)
 - **ergot alkalóíð** (t.d. ergotamín, tvihýdróergotamín, ergonóvín og metýlrgonóvín) (notað til meðferðar við mígreni og höfuðtaugakveisum)
 - **mídazólám eða tríazólám** (svefnlyf)
 - **pímózíð, imípramín, amitriptýlín eða klómípramín** (notað til meðferðar við tilteknum geðsjúkdómum)
 - **Jóhannesarjurt/jónsmessurunni/hýperísín** (*Hypericum perforatum*) (náttúrulyf notað við þunglyndi og kvíða)
 - **voríkónazól** (notað til meðferðar við sveppasýkingum)
 - **flekainíð, metóprólól** (notað við óreglulegum hjartslætti)
 - **tiltekin sýklalyf** (makrólíð, flúorkínólón, imídazól)
 - **tríazól sveppalyf**
 - **tiltekin malaríulyf**
 - **metadón** (notað til að meðhöndla ópíóíðafíkn)

→**Láttu lækinn tafarlaust vita ef þú ert að taka einhver þessara lyfja.** Séu þessi lyf tekin samhliða Atripla getur það valdið alvarlegum eða lífshættulegum aukaverkunum eða komið í veg fyrir að þessi lyf verki sem skyldi.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Atripla er notað.

- **Þú getur enn smitað aðra af HIV** þrátt fyrir að þú notir þetta lyf, þótt áhættan sé minni með virkri andretróveirumeðferð. Ræddu við lækinn um nauðsynlegar varúðarráðstafanir til að forðast að smita aðra. Lyf þetta veitir ekki lækningu á HIV sýkingu. Meðan á töku Atripla stendur geta enn komið fram sýkingar eða önnur veikindi í tengslum við HIV sýkingu.
- Þú verður að vera undir læknishendi meðan á töku Atripla stendur.
- **Láttu lækinn vita:**
 - **ef þú ert að taka önnur lyf** sem innihalda efavírenz, emtrícítabín, tenófóvír tvísóproxíl, tenófóvír alafenamíð, lamívúdín eða adefóvír tvípívoxíl. Atripla á ekki að taka samhliða neinu þessara lyfja.
 - **ef þú ert með eða hefur verið með nýrnasjúkdóm** eða ef nýrnakvillar hafa komið fram á prófum. Ekki er mælt með Atripla ef þú ert með miðlungsmikinn eða alvarlegan nýrnasjúkdóm.

Atripla getur haft áhrif á nýrun. Áður en meðferð hefst getur verið að lækinn sendi þig í blóðrannsókn til að meta nýrnastarfsemina. Einnig getur verið að hann geri það meðan á meðferð stendur til að fylgjast með nýrunum.

Atripla er vanalega ekki tekið með öðrum lyfjum sem geta skaðað nýrun (sjá *Notkun annarra lyfja samhliða Atripla*). Sé það óhjákvæmilegt mun lækinn fylgjast með nýrnastarfseminni vikulega.
 - **ef þú ert með hjartasjúkdóm, eins og óeðlilegt rafboð sem kallast lenging á QT-bili.**
 - **ef þú hefur verið með geðsjúkdóm**, að meðtöldu þunglyndi, eða misnotað áfengi eða fíkniefni. Láttu lækinn tafarlaust vita ef þú finnur til depurðar, ert með sjálfsvígshugsanir eða undarlegar hugsanir (sjá 4. kafla, *Hugsanlegar aukaverkanir*).

- **ef þú hefur fengið krampa (köst eða flog)** eða ef þú ert í krampastillandi meðferð með lyfjum á borð við karbamazepín, fenóbarbítal og fenýtóín. Sértu að taka einhvert þessara lyfja getur verið að læknirinn þurfi að skoða þéttni krampastillandi lyfsins í blóðinu til að tryggja að notkun Atripla hafi ekki áhrif á það. Verið getur að læknirinn ávísi annars konar krampastillandi lyfi.
 - **ef þú hefur haft lifrarsjúkdóm að meðtalinni langvinnri, virkri lifrabólgu.** Sjúklingar með lifrarsjúkdóm að meðtalinni langvinnri lifrabólgu B eða C sem fá blöndu lyfja gegn retróveirum eru í meiri hættu á að fá alvarlega og hugsanlega lífshættulega lifrarsjúkdóma. Verið getur að læknirinn fyrirskipi blóðrannsóknir til að fylgjast með starfsemi lifrar eða láti þig skipta um lyf. **Ef þú ert með alvarlegan lifrarsjúkdóm áttu ekki að nota Atripla** (sjá framar í 2. kafla, *Ekki má nota Atripla*).
- Ef þú ert með sýkingu af lifrabólgu B mun læknirinn íhuga vandlega hvaða meðferðaráætlun sé best fyrir þig. Tenófovír tvísóproxíl og emtrícítabín, tvö af virku innihaldsefnunum í Atripla hafa sýnt einhverja virkni gegn lifrabólgu B veiru þó emtrícítabín hafi ekki hlotið samþykki sem meðferð við sýkingu af lifrabólgu B. Einkenni þessar lifrabólgu geta versnað eftir að notkun Atripla hefur verið stöðvuð. Þá getur verið að læknirinn fyrirskipi blóðrannsóknir reglulega til að fylgjast með lifrarstarfseminni (sjá 3. kafla, *Efhætt er að nota Atripla*).
- Burtséð frá því hvort þú hefur haft lifrarsjúkdóm, mun læknirinn íhuga reglulegar blóðrannsóknir til að fylgjast með lifrarstarfseminni.
 - **ef þú ert eldri en 65 ára.** Ekki hefur nægur fjöldi sjúklinga yfir 65 ára aldri verið rannsakadur. Ef þú ert eldri en 65 ára og færð Atripla, fylgist læknirinn grannt með þér.
- **Þegar þú ert farinn að nota Atripla skaltu vera á varðbergi gagnvart:**
- **merkjum um sundl, svefnörðugleika, sljóleika, einbeitingarerfiðleika eða óeðlilegar draumfarir.** Þessar aukaverkanir geta komið fram fyrstu 1 til 2 daga meðferðarinnar og hverfa yfirleitt eftir fyrstu 2 til 4 vikurnar.
 - **öllum merkjum um útbrot á húð.** Atripla getur valdið útbrotum. Ef vart verður við einhver merki um alvarleg útbrot með blöðrum eða hita á að hætta að nota Atripla og láta lækninn strax vita. Ef þú hefur fengið útbrot við töku annars bakritahemils sem er ekki núkleósíð (NNRTI) geturðu frekar átt á hættu að fá útbrot með Atripla.
 - **öllum merkjum um bólgu eða sýkingu.** Hjá sumum sjúklingum með langt gengna HIV sýkingu (alnæmi) og sögu um tækifærissýkingu geta komið fram merki og einkenni um bólgu vegna fyrri sýkinga skömmu eftir að meðferð gegn HIV er hafin. Talið er að þessi einkenni stafi af því að ónæmissvörun líkamans hafi eflst sem geri það að verkum að líkaminn sé fær um að berjast gegn sýkingum sem geta hafa verið til staðar án sýnilegra einkenna. Láttu lækninn tafarlaust vita verði vart við einhver einkenni sýkingar.
- Til viðbótar við tækifærissýkingarnar, geta sjálfsnæmissjúkdómar (ástand sem kemur fram þegar ónæmiskerfið ræðst á heilbrigðan líkamsvef) einnig komið fram eftir að þú byrjar að taka lyf til meðhöndlunar á HIV-sýkingunni. Sjálfsnæmissjúkdómar geta komið fram mörgum mánuðum eftir upphaf meðferðar. Ef þú tekur eftir einhverjum einkennum sýkingar eða öðrum einkennum eins og vöðvamáttleysi, máttleysi sem byrjar í höndum og fótum og færast upp eftir líkamanum í átt að bolnum, hjartsláttarónotum, skjálfta eða ofvirkni, skaltu segja læknum strax frá því til að fá nauðsynlega meðferð.
- **beinkvillum.** Sumir sjúklingar sem eru í samsettri meðferð gegn retróveirum geta þróað með sér beinsjúkdóm sem nefnist beindrep (drep í beinvef vegna minnkandi blóðstreymis til beina). Nokkrir af mörgum áhættuþáttum þessa sjúkdóms geta verið lengd samsettrar

meðferðar gegn retróveirum, notkun barkstera, áfengisneysla, öflug ónæmisbæling og hár líkamsþyngdarstuðull (BMI). Merki um beindrep eru stíðleiki, verkir eða sársauki í liðum (einkum í mjöðm, hné og öxl) og erfiðleikar við hreyfingu. Láttu lækninn vita ef vart verður við eitthvert þessara einkenna.

Beinkvillar (sem valda stundum brotum) geta einnig komið fram vegna frumuskemmda í nýrnaþíplum (sjá 4. kafla, *Hugsanlegar aukaverkanir*).

Börn og unglingar

- **Atripla á ekki að gefa börnum og unglingum** undir 18 ára aldri. Notkun Atripla hjá börnum og unglingum hefur ekki enn verið rannsökuð.

Notkun annarra lyfja samhliða Atripla

Þú mátt ekki nota Atripla með tilteknum lyfjum. Þau eru talin upp í *Ekki má nota Atripla* í byrjun 2. kafla. Meðal þeirra eru nokkur algeng lyf og nokkur náttúrulyf, að meðtalinni jóhannesarjurt/jónsmessurunna/hýperísíni (*hypericum perforatum*), sem geta valdið alvarlegum milliverkunum.

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Ekki á heldur að nota Atripla samhliða neinum þeim lyfjum sem innihalda efavírenz (nema læknirinn hafi ráðlagt það), emtrícítabín, tenófóvír tvísóproxíl, tenófóvír alafenamíð, lamívúdín eða adefóvír tvípívoxíl.

Láttu lækninn vita ef þú ert að taka önnur lyf sem geta verið skaðleg fyrir nýrun. Meðal þeirra eru:

- amínóglýkósíð, vankómýcín (lyf við bakteríusýkingum)
- foskarnet, gancíklóvír, cidófóvír (lyf við veirusýkingum)
- amfóterícín B, pentamídín (lyf við sveppasýkingum)
- interleukín-2 (til meðferðar við krabbameini)
- bólgueyðandi gígarlyf (NSAIDs, til að draga úr verkjum í beinum eða vöðvum)

Atripla getur haft milliverkanir við önnur lyf, meðal annars náttúrulyf svo sem ginkgo biloba. Þetta getur haft áhrif á magn Atripla eða annarra lyfja í blóði. Það getur komið í veg fyrir að lyfin virki sem skyldi eða aukaverkanir geta versnað. Stundum getur læknirinn þurft að aðlaga skammtinn eða fylgjast með blóðgildum. **Áríðandi er að láta lækninn eða lyfjafræðing vita ef þú ert að taka einhver eftirtalinn lyfja:**

- **Lyf sem innihalda dídánósín (við HIV sýkingu):** Ef Atripla er tekið ásamt lyfjum við veirusýkingum sem innihalda dídánósín getur magn dídánósíns í blóði aukist og dregið getur úr CD4 frumufjölda. Í mjög sjaldgæfum tilfellum var tilkynnt um bólgu í brisi og mjólkursýrublóðsýringu (of mikla mjólkursýru í blóðinu) sem stundum leiddu til dauða, þegar lyf sem innihéldu tenófóvír tvísóproxíl og dídánósín voru tekin samhliða. Læknirinn mun íhuga vandlega hvort þú færð meðferð með lyfjum sem innihalda tenófóvír og dídánósín.
- **Önnur lyf við HIV sýkingu:** Eftirfarandi próteasahemlar: darúnavír, indínavír, lópínavír/rítónavír, rítónavír eða rítónavírstyrkt atazanavír eða saquínavír. Verið getur að læknirinn íhugi að gefa þér annað lyf eða breyta skammti próteasahemlanna. Láttu lækninn einnig vita ef þú tekur maravírok.
- **Lyf til meðferðar við sýkingu af völdum lifrabólguveiru C:** boceprevír, elbasvír/grazoprevír, simeprevír, sófosbúvír/velpatasvír, sófosbúvír/velpatasvír/voxílaprevír.
- **Lyf til að lækka blóðfitu (einnig kölluð statín):** Atórvastatín, pravastatín, símvastatín. Atripla getur dregið úr magni statína í blóðinu. Læknirinn fylgist með kólesterólgildum og verið getur að hann breyti skammtinum af statíni ef með þarf.
- **Lyf til meðferðar við krömpum/flogum (krampastillandi lyf):** Karbamazepín, fenýtóín, fenóbarbítal. Atripla getur dregið úr magni krampastillandi lyfs í blóðinu. Karbamazepín getur

- dregið úr magni efavírenz, eins innihaldsefnis Atripla, í blóðinu. Læknirinn getur þurft að íhuga að gefa þér annað krampastillandi lyf.
- **Lyf til meðferðar við bakteríusýkingum**, að meðtalinni berkla og alnæmistengdri mycobacterium avium complex: Klarítrómýcín, rífabútín, rífampicín. Verið getur að læknirinn þurfi að íhuga skammtabreytingu eða gefa þér annað sýklalyf. Auk þess getur verið að læknirinn íhugi að gefa þér aukaskammt af efavírenzi til meðferðar á HIV sýkingunni.
 - **Lyf til meðferðar við sveppasýkingum (sveppalyf):** Ítrakónazól eða posakónazól. Atripla getur dregið úr magni ítrakónazóls eða posakónazóls í blóði. Læknirinn getur þurft að íhuga að gefa þér annað sveppalyf.
 - **Lyf til meðferðar við malaríu:** Atovaquone/proguanil eða artemeter/lumefantrín. Atripla getur dregið úr magni atovaquones/proguanils eða artemeter/lumefantrín í blóði.
 - **Getnaðarvarnarlyf með hormónum, svo sem getnaðarvarnartöflur, getnaðarvörn á formi stungulyfs (t.d. Depo-Provera) eða vefjalyf (t.d. Implanon):** Þú þarft einnig að nota örugga getnaðarvörn án hormóna (sjá *Meðganga og brjóstagið*). Atripla kann að draga úr virkni getnaðarvarnarlyfs með hormónum. Þungun hefur komið fram hjá konum sem tóku efavírenz, virkt innihaldsefni Atripla, meðan þær notuðu vefjalyf, þó ekki hafi verið staðfest að efavírenz meðferðin sé orsök fyrir því að getnaðarvörnin hafi brugðist.
 - **Sertralín**, lyf til meðferðar við þunglyndi, þar sem læknirinn getur þurft að breyta sertralínskammtinum.
 - **Búprópíón**, lyf til meðferðar við þunglyndi eða til þess að auðvelda þér að hætta að reykja, þar sem læknirinn getur þurft að breyta búprópíónskammtinum.
 - **Diltíazem eða svipuð lyf (sem nefnast kalsíumgangalokar):** Þegar þú ferð að nota Atripla gæti læknirinn þurft að aðlaga skammtinn á kalsíumgangalokanum.
 - **Lyf sem eru notuð til að koma í veg fyrir höfnun ígræddra líffæra (einnig nefnd ónæmisbælandi lyf)** svo sem ciklósporín, sírólímus eða takrólímus. Þegar notkun Atripla er hafin eða henni hætt mun læknirinn hafa náði eftirlit með blóðvökvaþéttni ónæmisbælandi lyfsins og hugsanlegt er að aðlaga þurfi skammta.
 - **Warfarín eða asenókúmaról** (lyf til að draga úr blóðsegamyndun): Læknirinn gæti þurft að aðlaga skammtinn af warfaríni eða asenókúmaróli.
 - **Ginkgo biloba** (náttúruulyf).

Meðganga og brjóstagið

Við meðgöngu, brjóstagið, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Konur mega ekki verða þungaðar meðan á meðferð með Atripla stendur og í 12 vikur þar á eftir. Læknirinn getur krafist þess að þú farir í þungunarpróf til að tryggja að þú sért ekki þunguð áður en meðferð með Atripla hefst.

Ef þú gætir orðið þunguð meðan þú færð Atripla verðurðu að nota örugga getnaðarvörn án hormóna (t.d. verju) ásamt annars konar getnaðarvörn svo sem getnaðarvarnartöflum eða öðrum getnaðarvarnarlyfjum með hormónum (t.d. vefjalyf, stungulyf). Efavírenz, eitt af virku innihaldsefnunum í Atripla, getur orðið eftir í blóðinu um hríð eftir að meðferð hefur verið stöðvuð. Því áttu að halda áfram að nota framangreindar getnaðarvarnir í 12 vikur eftir að þú ert hætt að nota Atripla.

Láttu lækninn vita tafarlaust ef þú ert þunguð eða hefur í hyggju að verða þunguð. Ef þú ert barnshafandi áttu ekki að nota Atripla nema þú og læknirinn ákveðið að þess sé augljóslega þörf.

Vart hefur orðið við alvarlega fæðingargalla á fósturum dýra og ungbarna kvenna sem fengu efavírenz á meðgöngu.

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyf eru notuð.

Ef þú hefur tekið Atripla á meðgöngu getur læknirinn óskað eftir reglulegum blóðrannsóknum og öðrum rannsóknum til að fylgjast með þroska barnsins. Hjá börnum mæðra sem tóku NRTI-lyf á meðgöngu er ávinningur þess að nota vörn gegn HIV meiri en hættan á aukaverkunum.

Ekki má hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Atripla stendur. Bæði HIV og virk innihaldsefni Atripla geta borist með brjóstamjólki og valdið alvarlegum skaða á ungbarninu.

Akstur og notkun véla

Atripla getur valdið sundli/svima, skertri einbeitingu og sljóleika. Akið ekki og notið hvorki tæki né vélar ef þessi áhrif gera vart við sig.

Atripla inniheldur natríum

Lyfið inniheldur 23,6 mg af natríum (aðalefnið í matarsalti) í hverri töflu. Þetta jafngildir 1,2% af ráðlögðum heildardagskammti af neyslu natríums úr fæðu hjá fullorðnum.

3. Hvernig nota á Atripla

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur er:

Ein tafla á dag til inntöku. Atripla á að nota á fastandi maga (sem venjulega er skilgreint sem 1 klst. fyrir eða 2 klst. eftir máltíð) helst fyrir svefn að kvöldi. Það getur dregið úr óþægindum sumra aukaverkana (t.d. sundli/svima, sljóleika). Gleypa á Atripla í heilu lagi með vatni.

Atripla verður að nota á hverjum degi.

Ef læknirinn ákveður að stöðva notkun einhvers innihaldsefna Atripla getur verið að þú fáið efavírenz, emtrícítabín og/eða tenófóvír tvísóproxíl hvert í sínu lagi eða með öðrum lyfjum til meðferðar við HIV sýkingunni.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú notar of margar Atripla töflur fyrir slysi áttu hugsanlega frekar hættu á að fá aukaverkanir af lyfinu (sjá kafla 4, *Hugsanlegar aukaverkanir*). Ráðfærðu þig við læknum eða næsta sjúkrahús (neyðarmóttöku). Hafðu töfluglasið með þér svo þú eigir auðvelt með að lýsa því sem þú tókst.

Ef gleymist að nota Atripla

Áríðandi er að gleyma ekki að taka Atripla skammt.

Ef þú gleymir Atripla skammti og innan við 12 klst. eru frá þeim tíma sem þú tekur það vanalega inn áttu að nota hann um leið og þú manst eftir og nota síðan næsta skammt á venjulegum tíma.

Ef það er stutt (minna en 12 klst.) fram að næsta skammti á þó ekki að nota skammtinn sem gleymdist. Bíddu með að taka næsta skammt fram að venjulegum tíma. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp töflu sem gleymst hefur að nota.

Ef þú kastar upp töflunni (innan 1 klst. eftir töku Atripla) áttu að nota aðra töflu. Ekki bíða eftir að komið sé að næsta skammti. Ekki er þörf á að nota aðra töflu ef kastað er upp seinna en 1 klst. eftir að Atripla er tekið.

Ef hætt er að nota Atripla

Ekki hætta að nota Atripla án þess að tala við lækinn. Ef þú hættir að nota Atripla getur það haft alvarleg áhrif á svörun við frekari meðferð. Ef notkun Atripla er hætt áttu að hafa samband við lækinn áður en þú ferð aftur að nota Atripla töflur. Verið getur að lækinn íhugi að gefa þér efnisþætti Atripla í sitt hvoru lagi ef vandkvæði koma upp eða aðlaga þarf skammt.

Þegar birgðir þínar af Atripla eru orðnar litlar skaltu fá meira hjá læknum eða lyfjafræðingi. Þetta er mjög áriðandi því veirumagnnið getur aukist ef notkun lyfsins er stöðvuð, jafnvel í stuttan tíma. Þá getur orðið erfiðara að meðhöndla veiruna.

Ef þú ert bæði með HIV sýkingu og lifrabólgu B er sérlega áriðandi að stöðva ekki Atripla meðferðina nema tala við lækinn fyrst. Hjá sumum sjúklingum hafa blóðrannsóknir eða einkenni gefið vísendingar um að lifrabólgan hafi versnað eftir að hætt hefur verið að nota emtrícítábín eða tenófóvír tvísóproxíl (tvö af þremur virkum innihaldsefnum Atripla). Ef töku Atripla er hætt getur verið að lækinn mæli með því að hafin sé á ný meðferð gegn lifrabólgu B. Þú getur þurft að fara í blóðrannsóknir í 4 mánuði eftir að meðferð er hætt til að fylgjast með lifrarstarfsemi. Hjá sumum sjúklingum með langt genginn lifrarsjúkdóm eða skorpulifur er ekki mælt með að hætta meðferð þar sem slíkt getur leitt til versunar lifrabólgu en það getur verið lífshættulegt.

→ Láttu lækinn strax vita um ný eða óvenjuleg einkenni eftir að meðferð er hætt, einkum einkenni sem þú tengir lifrabólgu B sýkingu.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Á meðan á HIV-meðferð stendur getur líkamspýngd, gildi blóðfitu og glúkósa aukist. Þetta er að hluta tengt betri heilsu og lífsstíl og hvað varðar blóðfitu er það stundum tengt HIV-lyfjunum sjálfum. Lækinn mun gera próf vegna breytinganna.

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Hugsanlegar alvarlegar aukaverkanir: láttu lækinn vita tafarlaust

- **Mjólkursýrublóðsýring** (of mikil mjólkursýra í blóði) er **mjög sjaldgæf** (kann að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 sjúklingum) en alvarleg aukaverkun og getur verið lífshættuleg. Eftirfarandi aukaverkanir geta verið merki um mjólkursýrublóðsýringu:
 - djúp, hröð öndun
 - þreyta
 - ógleði, uppköst og kviðverkur

→ **Hafðu tafarlaust samband við lækinn ef þú heldur að þú gætir verið með mjólkursýrublóðsýringu.**

Aðrar hugsanlegar alvarlegar aukaverkanir

Eftirfarandi aukaverkanir eru **sjaldgæfar** (þær kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 sjúklingum):

- ofnæmisviðbrögð sem geta valdið alvarlegum húðviðbrögðum (Stevens-Johnson heilkenni, regnbogaróðasótt, sjá kafla 2)
- þroti í andliti, á vörum, tungu eða hálsi
- reiði, sjálfsvígshugsanir, undarlegar hugsanir, ofsóknarkennd, óskýrar hugsanir, skapsveiflur, sjá og heyra eitthvað sem er ekki raunverulegt (ofskynjanir), sjálfsvígstilraunir,

persónuleikabreyting (geðrof), geðstjarfi (ástand þar sem sjúklingur verður hreyfingarlaus og mállaus í ákveðinn tíma).

- verkur í kvið (maga) vegna brisbólgu
- minnisleysi, rugl, köst (flog), samhengislaust tal, skjálfti
- gula í húð eða augum, kláði, eða verkur í kviðarholi (maga) vegna bólginnar lifrar
- skemmdir í nýrnapiplum

Geðrænar aukaverkanir auk þeirra sem taldar eru upp að framan eru hugvillur, hugsýki. Sumir sjúklingar hafa tekið eigið líf. Þessi vandamál virðast algengari hjá þeim sem eiga sér sögu um geðsjúkdóma. Láttu lækinn alltaf tafarlaust vita ef þú hefur þessi einkenni.

Aukaverkanir á lifur: Ef þú ert einnig sýkt/ur af lifrabólgu B vírus, mátt þú búast við versnun á lifrabólgunni eftir að meðferð lýkur (sjá kafla 3).

Eftirfarandi aukaverkanir eru **mjög sjaldgæfar** (þær kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 sjúklingum):

- lifrabilun sem stundum leiðir til dauða eða lifrarígræðslu. Flest tilvik komu fram hjá sjúklingum sem þegar voru með lifrarsjúkdóm, en tilkynnt var um nokkur tilvik hjá sjúklingum sem ekki voru með lifrarsjúkdóm fyrir.
- bóлга í nýrum, mikil þvaglát og þorsti
- bakverkur vegna nýrnasjúkdóma, að meðtalinni nýrnabilun. Verið getur að lækinn taki blóðsýni til að athuga hvort nýrnastarfsemi sé eðlileg.
- mýking beina (með beinverkjum og sem veldur stundum brotum) sem getur orðið vegna skemmda í nýrnapiplufrumum
- fitulifur

→ Ef þú telur að þú sért með einhverja af þessum alvarlegu aukaverkunum skaltu ræða við lækinn.

Algengustu aukaverkanir

Eftirfarandi aukaverkanir eru **mjög algengar** (þær kunna að koma fyrir hjá fleiri en 1 af 10 sjúklingum):

- sundl, höfuðverkur, niðurgangur, ógleði, uppköst
- útbrot (að meðtöldum rauðum dílum eða blettum stundum samfara blöðrum og þrota í húð) sem geta verið ofnæmisviðbrögð
- þróttleysi

Niðurstöður úr prófum geta einnig leitt í ljós:

- minnkað fosfat í blóði
- hækkuð gildi kreatín kínasa í blóði sem getur valdið verkjum og slappleika í vöðvum

Aðrar hugsanlegar verkanir

Eftirfarandi aukaverkanir eru **algengar** (þær kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af 10 sjúklingum):

- ofnæmisviðbrögð
- samhæfingar- og jafnvægistruflanir
- kvíði eða þunglyndi
- svefnörðugleikar, óeðlilegir draumar, einbeitingarferfiðleikar, sljóleiki
- verkir, kviðverkir
- meltingarvandamál sem valda óþægindum eftir máltíðir, tilfinning um þenslu í kvið, vindgangur

- lysterleysi
- þreyta
- kláði
- breytingar á húðlit með dekkri húðblettum sem oft verður fyrst vart á höndum og iljum

Niðurstöður úr prófum geta einnig leitt í ljós:

- lítinn fjöldi hvítra blóðkorna (fækkun hvítra blóðkorna getur gert þig næmari fyrir sýkingum)
- vandamál í lifur og brisi
- aukning á fitusýrum (þríglýseríðum), bilirúbíni eða sykurildum í blóði

Eftirfarandi aukaverkanir eru **sjaldgæfar** (þær kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 sjúklingum):

- niðurbrot vöðva, verkir eða slappleiki í vöðvum
- blóðleysi (lítill fjöldi rauðra blóðkorna)
- sundl eða svimi, ýl, suð eða önnur viðvarandi hljóð í eyrum
- þokusýn
- hrollur
- brjóstastækkun hjá körlum
- minnkuð kynhvöt
- andlitsroði
- munnþurrkur
- aukin matarlyst

Niðurstöður úr prófum geta einnig leitt í ljós:

- minnkað kalíum í blóði
- aukið kreatínín í blóði
- prótein í þvagi
- aukið kólesteról í blóði

Niðurbrot vöðva, mýking beina (með beinverkjum og sem veldur stundum brotum), vöðvaverkir, slappleiki í vöðvum og minnkað kalíum og fosfat í blóði geta komið fram vegna frumuskemmda í nýrnapíplum.

Eftirfarandi aukaverkanir eru **mjög sjaldgæfar** (þær kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 sjúklingum):

- útbrot á húð með kláða vegna viðbragða við sólarljósi

Tilkynning aukaverkana

Látid lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Atripla

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á lyfjaglasinu og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. Geymið lyfjaglassið vel lokað.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Atripla inniheldur

- Virku innihaldsefni eru efavírenz, emtrícítabín og tenófóvír tvísóproxíl. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 600 mg af efavírenzi, 200 mg af emtrícítabíni og 245 mg af tenófóvír tvísóproxíli (sem fúmarat).
- Önnur innihaldsefni í töflunni eru natríum kroskarmellósi, hýprólósi, magnesíum sterat, örkristallaður sellulósi, natríumlárlílsúlfat. Sjá kafla 2 „Atripla inniheldur natríum“.
- Önnur innihaldsefni í filmuhúð töflunnar eru svart járnóxíð, rautt járnóxíð, makrógól 3350, póly(vínýl alkóhól), talkúm, títantvíoxíð.

Lýsing á útliti Atripla og pakkingastærðir

Atripla filmuhúðaðar töflur eru bleikar, hylkisлага töflur með „123“ inngreipt á annarri hliðinni, en sléttar á hinn. Atripla er fáanlegt í lyfjaglösnum með 30 töflum (inniheldur kísilgel poka sem þarf að geyma í lyfjaglasinu til að verja töflurnar). Rakadræga kísilgelið er í sérstökum smápoka og það má ekki gleypa.

Eftirtaldar pakkingastærðir eru fáanlegar: Ytri öskjur sem innihalda 1 lyfjaglas með 30 filmuhúðuðum töflum og 90 (3 lyfjaglös með 30) filmuhúðuðum töflum. Ekki er víst að allar pakkingastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Markaðsleyfishafi:

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

Framleiðandi:

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í .

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.