

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Atripla 600 mg/200 mg/245 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 600 mg efavirenzu, 200 mg emtricitabínu a 245 mg tenofovir-dizoproxililu (ako fumarát).

Pomocná látka so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 1 mmol (23,6 mg) sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Ružová, filmom obalená tableta v tvare kapsuly s rozmermi 20 mm x 10,4 mm, na jednej strane s vyrazením „123“ a na druhej strane hladká.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Atripla je kombinácia fixnej dávky efavirenzu, emtricitabínu a tenofovir-dizoproxilfumarátu. Indikuje sa na liečbu infekcie vírusom ľudskej imunodeficiencie 1 (HIV-1) u dospelých vo veku 18 rokov a starších, ktorí počas súčasnej kombinovanej antiretrovírusovej liečby dosahujú virologickú supresiu na hladiny HIV-1 RNA < 50 kópií/ml dlhšie ako tri mesiace. U pacientov nesmeli dôjsť počas žiadnej predchádzajúcej antiretrovírusovej liečby k virologickému zlyhaniu a musí byť o nich známe, že pred nasadením prvého antiretrovírusového terapeutického režimu nemali vírusové kmene s mutáciami, ktoré sú zodpovedné za významnú rezistenciu na ktorúkoľvek z troch zložiek obsiahnutých v Atriple (pozri časti 4.4 a 5.1).

Preukázanie prínosu Atriply je primárne založené na 48-týždňových údajoch z klinickej štúdie, v ktorej pacienti so stabilnou virologickou supresiou počas kombinovanej antiretrovírusovej liečby prešli na liečbu liekom Atripla (pozri časť 5.1). V súčasnosti nie sú dostupné údaje z klinických štúdií s Atriplou u pacientov, ktorí doteraz nemali skúsenosť s liečbou alebo ktorí boli intenzívne predliečení.

Nie sú k dispozícii údaje podporujúce kombináciu Atriply s inými antiretrovírusovými liekmi.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Terapiu má začať lekár, ktorý má skúsenosť s liečbou infekcie HIV.

Dávkovanie

Dospelí

Odporúčaná dávka Atriply je jedna tableta užívaná perorálne jedenkrát denne.

Ak pacient vynechá dávku Atriply v rámci 12 hodín od bežného užitia, musí užiť Atriplu čo možno najskôr a pokračovať podľa obvyklej dávkovacej schémy. Ak pacient vynechá dávku Atriply o viac

ako 12 hodín a už je skoro čas na ďalšiu dávku, pacient nesmie užiť vynechanú dávku a jednoducho má pokračovať v bežnej dávkovacej schéme.

Ak pacient vracia do 1 hodiny po užití Atripty, musí užiť ďalšiu tabletu. Ak pacient vracia neskôr ako 1 hodinu po užití Atripty, potom nemusí užiť ďalšiu dávku.

Odporúča sa užívať Atriplu na prázdny žalúdok, pretože jedlo môže zvýšiť expozíciu efavirenzu a môže viesť k nárastu frekvencie nežiaducich reakcií (pozri časti 4.4 a 4.8). Aby sa zlepšila znášanlivosť efavirenzu vzhľadom na nežiaduce účinky na nervový systém, odporúča sa podávať liek večer pred spaním (pozri časť 4.8).

Predpokladá sa, že expozícia tenofoviru (AUC) sa po podaní Atripty na prázdny žalúdok zníži približne o 30 % v porovnaní so samotným tenofovir-dizoproxilom podaným s jedlom (pozri časť 5.2). Údaje o klinickom význame zníženia farmakokinetickej expozície nie sú k dispozícii. U virologicky suprimovaných pacientov možno očakávať obmedzený klinický význam tohto zníženia (pozri časť 5.1).

Keď je indikované ukončenie liečby jednou zo zložiek lieku Atripla alebo keď je potrebná úprava dávky, sú k dispozícii samostatné prípravky efavirenzu, emtricitabínu a tenofovir-dizoproxil. Pozrite si, prosím, súhrny charakteristických vlastností týchto liekov.

Ak dôjde k ukončeniu liečby Atriplou, je potrebné zvážiť dlhý polčas efavirenzu (pozri časť 5.2) a dlhé vnútrobunkové polčasy emtricitabínu a tenofoviru. Vzhľadom na variabilitnosť týchto parametrov a obavy týkajúce sa vzniku rezistencie je potrebné riadiť sa odporúčaniami pre liečbu HIV, berúc tiež do úvahy dôvod ukončenia liečby.

Úprava dávky: Ak sa Atripla podáva súbežne s rifampicínom u pacientov s hmotnosťou 50 kg alebo vyššou sa môže zvážiť podanie dodatočnej dávky efavirenzu 200 mg/deň (celkovo 800 mg) (pozri časť 4.5).

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

Pri podávaní Atripty starším pacientom je potrebná opatrnosť (pozri časť 4.4).

Renálne poškodenie

Atripla sa neodporúča pacientom so stredne ťažkým alebo ťažkým poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu (CrCl) < 50 ml/min.). U pacientov so stredne ťažkým alebo ťažkým poškodením funkcie obličiek je potrebná úprava dávkovacieho intervalu emtricitabínu a tenofovir-dizoproxil, ktorý nie je možné dosiahnuť kombinovanou tabletou (pozri časti 4.4 a 5.2).

Poškodenie funkcie pečene

Farmakokinetika Atripty sa neskúmala u pacientov s poškodením funkcie pečene. Pacienti s miernym ochorením pečene (Child-Pugh-Turcotte (CPT), trieda A) môžu byť liečení zvyčajnou odporúčanou dávkou Atripty (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2). Pacientov je nutné starostlivo sledovať z dôvodu nežiaducich reakcií, obzvlášť z dôvodu príznakov zo strany nervového systému súvisiacich s efavirenzom (pozri časti 4.3 a 4.4).

Keď sa ukončí liečba Atriplou u pacientov súbežne infikovaných vírusmi HIV a HBV, treba týchto pacientov dôkladne sledovať z dôvodu dôkazu exacerbácie hepatitídy (pozri časť 4.4).

Deti a dospievajúci

Bezpečnosť a účinnosť Atripty u detí mladších ako 18 rokov nebola stanovená (pozri časť 5.2).

Spôsob podania

Tablety Atripty sa majú prehltnúť celé, raz denne a zapiť vodou.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
Ťažké poškodenie funkcie pečene (CPT, trieda C) (pozri časť 5.2).

Súbežné podávanie s terfenadínom, astemizolom, cisapridom, midazolamom, triazolamom, pimozidom, bepridilom alebo námeľovými alkaloidmi (napríklad ergotamínom, dihydroergotamínom, ergometrínom a metylergometrínom). Kompetícia efavirenu o cytochróm P450 (CYP) 3A4 môže viesť k inhibícii metabolizmu a môže byť dôvodom vzniku závažných a/alebo život ohrozujúcich nežiaducich reakcií (napríklad srdcové arytmie, prolongovaná sedácia alebo útlm dýchania) (pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie s elbasvirom/grazoprevirom vzhľadom na očakávané významné zníženia plazmatických koncentrácií elbasviru a grazopreviru. Tento účinok je spôsobený indukciou CYP3A4 alebo P-gp efavirenzom a môže viesť k strate terapeutického účinku elbasviru/grazopreviru (pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie s vorikonazolom. Efavirenz významne znižuje plazmatické koncentrácie vorikonazolu, pričom vorikonazol súbežne významne zvyšuje plazmatické koncentrácie efavirenu. Keďže Atripla je liek s fixnou kombináciou dávok, dávku efavirenu nie je možné meniť (pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie s rastlinnými prípravkami obsahujúcimi ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) vzhľadom na riziko poklesu plazmatických koncentrácií a zníženia klinických účinkov efavirenu (pozri časť 4.5).

Podávanie u pacientov s:

- rodinnou anamnézou náhlej smrti alebo vrozeným predĺžením QTc intervalu v elektrokardiogramoch alebo s akýmkoľvek iným klinickým ochorením, o ktorom je známe, že predlžuje QTc interval,
- anamnézou symptomatických srdcových arytmií alebo s klinicky relevantnou bradykardiou alebo s kongestívnym srdcovým zlyhaním sprevádzaným zníženou ejekčnou frakciou ľavej komory,
- závažne narušenou elektrolytovou rovnováhou, napr. hypokalémia alebo hypomagnezémia.

Súbežné podávanie liečiv, o ktorých je známe, že predlžujú QTc interval (proarytmia).

K týmto liečivám patria:

- antiarytmiká triedy IA a III,
- neuroleptiká a antidepresíva,
- niektoré antibiotiká vrátane niektorých látok týchto tried: makrolidy, fluorochinolóny, imidazolové a triazolové antimykotiká,
- niektoré nesesatívne antihistaminiká (terfenadín, astemizol),
- cisaprid,
- flekainid,
- niektoré antimalariká,
- metadón (pozri časť 4.4, 4.5 a 5.1).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Súbežné podávanie s inými liekmi

Pretože Atripla je fixnou kombináciou, nesmie sa podávať súbežne s inými liekmi obsahujúcimi rovnakú účinnú látku: emtricitabín alebo tenofovir-dizoproxil. Atripla by sa nemala súbežne podávať s liekmi obsahujúcimi efavirenz, pokiaľ to nie je potrebné na úpravu dávkovania (napr. s rifampicínom – pozri časť 4.2). Vzhľadom na podobnosti s emtricitabínom sa Atripla nesmie podávať súbežne s inými cytidínovými analógmi, ako je lamivudín (pozri časť 4.5). Atripla sa nesmie podávať súbežne s adefovir-dipivoxilom ani s inými liekmi s obsahom tenofovir alafenamidu.

Súbežné podávanie Atriply a didanozínu sa neodporúča, pretože expozícia didanozínu je signifikantne zvýšená po súbežnom podaní s tenofovir-dizoproxilom, čo môže zvýšiť riziko nežiaducich reakcií súvisiacich s didanozínom (pozri časť 4.5). Zriedkavo bola hlásená pankreatitída a laktátová acidóza, ktoré boli niekedy smrteľné.

Súbežné podávanie Atriply a sofosbuviru/velpatasviru alebo sofosbuviru/velpatasviru/voxilapreviru sa neodporúča, pretože sa očakáva, že koncentrácie plazmy velpatasviru a voxilapreviru sa po súčasnom podaní prípravku efavirenz znížia, čo by spôsobilo zníženie terapeutického účinku sofosbuviru/velpatasviru alebo sofosbuviru/velpatasviru/voxilapreviru (pozri časť 4.5).

Nie sú k dispozícii údaje o bezpečnosti a účinnosti Atriply v kombinácii s inými antiretrovírusovými liekmi.

Súbežné užívanie výťažkov z *ginkgo biloba* sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Prechod z PI antiretrovírusového režimu

Súčasne dostupné údaje poukazujú na to, že u pacientov s PI antiretrovírusovým režimom môže zmena na Atriplu viesť k redukcii odpovede na liečbu (pozri časť 5.1) Títo pacienti majú byť starostlivo monitorovaní na vzostup vírusovej záťaže a na nežiaduce reakcie, aj keď je profil bezpečnosti efavirenz odlišný ako u proteázových inhibítorov.

Oportúnne infekcie

U pacientov užívajúcich Atriplu alebo akúkoľvek inú antiretrovírusovú terapiu môže aj naďalej dôjsť k vzniku oportúnnych infekcií a iných komplikácií infekcie HIV, a preto musia zostať pod starostlivým klinickým dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s liečbou pacientov s ochoreniami spojenými s HIV.

Prenos HIV

Hoci sa preukázalo, že účinná vírusová supresia dosiahnutá pri antiretrovírusovej terapii značne znižuje riziko prenosu HIV pohlavným stykom, reziduálne riziko nie je možné vylúčiť. Je potrebné prijať opatrenia na zabránenie prenosu HIV v súlade s národnými odporúčaniami.

Vplyv jedla

Podanie Atriply s jedlom môže zvýšiť expozíciu efavirenz (pozri časť 5.2) a môže viesť k zvýšeniu frekvencie nežiaducich reakcií (pozri časť 4.8). Odporúča sa užívať Atriplu nalačno, najlepšie večer pred spaním.

Ochorenie pečene

U pacientov s významnými základnými ochoreniami pečene nebola stanovená farmakokinetika, bezpečnosť a účinnosť Atriply (pozri časť 5.2). Atripla je kontraindikovaná u pacientov s ťažkým poškodením funkcie pečene (pozri časť 4.3) a neodporúča sa u pacientov s miernym ochorením pečene. Pretože sa efavirenz metabolizuje najmä systémom CYP, je pri podávaní Atriply pacientom s miernym ochorením pečene potrebná opatrnosť. Týchto pacientov je nutné starostlivo sledovať z dôvodu nežiaducich reakcií súvisiacich s efavirenzom, najmä symptómov zo strany nervového systému. Ochorenie pečene je potrebné sledovať pomocou pravidelných laboratórnych vyšetrení (pozri časť 4.2).

U pacientov s už existujúcou dysfunkciou pečene vrátane chronickej aktívnej hepatitídy dochádza počas kombinovanej antiretrovírusovej terapie (combination antiretroviral therapy, CART) k zvýšenej frekvencii abnormalít funkcie pečene a majú byť monitorovaní v súlade so štandardnou praxou. Ak je prítomný dôkaz zhoršenia ochorenia pečene alebo pretrvávajúce zvýšenia sérových transamináz väčšie

ako 5-násobok hornej hranice normálneho rozmedzia, je potrebné zvážiť prínos pokračovania liečby Atriplou voči potenciálnym rizikám významnej toxicity pečene. U týchto pacientov je nutné zvážiť prerušenie alebo ukončenie liečby (pozri časť 4.8).

U pacientov liečených inými liekmi, ktoré pôsobia toxicky na pečeň, sa odporúča aj monitorovanie pečeňových enzýmov.

Hepatické udalosti

Vyskytli sa aj postmarketingové hlásenia o zlyhaní pečene u pacientov bez predtým existujúceho ochorenia pečene alebo iných identifikovateľných rizikových faktorov (pozri časť 4.8). Sledovanie pečeňových enzýmov treba zvážiť u všetkých pacientov nezávisle od predtým existujúcej poruchy funkcie pečene či iných rizikových faktorov.

Pacienti so súbežnou infekciou HIV a vírusovej hepatitídy B (HBV) alebo C (HCV)

U pacientov s chronickou hepatitídou B alebo C liečených CART je zvýšené riziko ťažkých a potenciálne smrteľných hepatálnych nežiaducich reakcií.

Na optimálnu liečbu HIV infekcie u pacientov súbežne infikovaných vírusom hepatitídy B (HBV) je potrebné, aby sa lekári riadili súčasnými odporúčaniami liečby HIV.

V prípade súbežnej antivírusovej terapie hepatitídy B alebo C sa tiež oboznámte s príslušným súhrnom charakteristických vlastností lieku pre tieto lieky.

Bezpečnosť a účinnosť Atriply v liečbe chronickej infekcie HBV sa neskúmala. Emtricitabín a tenofovir samostatne a v kombinácii preukázali vo farmakodynamických štúdiách aktivitu proti HBV (pozri časť 5.1). Obmedzená klinická skúsenosť naznačuje, že emtricitabín a tenofovir-dizoproxil majú anti-HVB aktivitu, keď sa používajú v antiretrovírusovej kombinovanej terapii na kontrolu infekcie HIV. Prerušenie terapie pomocou Atriply u pacientov súbežne infikovaných vírusom HIV a HBV môže súvisieť so závažnými akútnymi exacerbáciami hepatitídy. Pacienti, ktorí sú súbežne infikovaní vírusom HIV a HBV a ktorí ukončia užívanie Atriply, musia byť najmenej štyri mesiace po ukončení užívania Atriply dôsledne sledovaní prostredníctvom klinických a laboratórnych vyšetrení. Podľa potreby možno obnoviť liečbu hepatitídy typu B. U pacientov s pokročilým ochorením pečene alebo s cirhózou sa neodporúča prerušiť liečbu, pretože exacerbácia hepatitídy po ukončení liečby môže viesť k strate funkčnosti pečene.

Predĺženie QTc intervalu

Predĺženie QTc intervalu bolo pozorované pri užívaní efavirenzu (pozri časť 4.5 a 5.1). U pacientov so zvýšeným rizikom vzniku Torsade de Pointes alebo u tých, ktorí užívajú lieky, u ktorých je známe riziko vzniku Torsade de Pointes, zvážte alternatívy lieku Atripla.

Psychiatrické príznaky

U pacientov liečených efavirenzom boli hlásené psychiatrické nežiaduce reakcie. Zdá sa, že pacienti s predchádzajúcou anamnézou psychiatrických porúch majú väčšie riziko závažných psychiatrických nežiaducich reakcií. Najmä ťažká depresia bola častejšia u pacientov s anamnézou depresie. Po uvedení lieku do praxe bola tiež hlásená ťažká depresia, suicidálna smrť, bludy, psychotické správanie a katatónia. Pacienti majú byť poučení, že ak sa objavia príznaky, ako je ťažká depresia, psychóza alebo samovražedné úmysly, majú sa ihneď spojiť so svojím lekárom, aby posúdil možnosť, či symptómy súvisia s použitím efavirenzu, a ak áno, aby určil, či riziko pokračujúcej liečby nepreváži nad prínosom (pozri časť 4.8).

Príznaky zo strany nervového systému

Často hlásenými nežiaducimi účinkami u pacientov užívajúcich v klinických štúdiách efavirenz 600 mg denne sú príznaky, ktoré zahŕňajú, ale nie sú limitované na závrat, nespavosť, somnolenciu, poruchy koncentrácie a abnormálne sny. V klinických štúdiách s emtricitabínom a tenofovir-

dizoproxilom sa tiež pozoroval závrat. V klinických štúdiách s emtricitabínom bola hlásená bolesť hlavy (pozri časť 4.8). Príznaky zo strany nervového systému súvisiace s efavirenzom sa zvyčajne objavia počas prvého alebo prvých dvoch dní terapie a spravidla ustúpia po prvých dvoch až štyroch týždňoch. Pacienti majú byť informovaní, že ak sa objavia tieto časté príznaky, pravdepodobne sa zlepšia pri pokračovaní v liečbe a nepredikujú následný začiatok niektorého z menej častých psychiatrických príznakov.

Záchvaty

U pacientov užívajúcich efavirenz sa pozorovali kŕče, spravidla v prípade známej anamnézy záchvatov. Pacienti, ktorí súbežne užívajú antikonvulzíva primárne metabolizované pečťou, ako napr. fenytoín, karbamazepín a fenobarbital, môžu vyžadovať periodické monitorovanie plazmatických hladín. V interakčnej štúdií boli plazmatické koncentrácie karbamazepínu znížené, ak sa karbamazepín podával súbežne s efavirenzom (pozri časť 4.5). U každého pacienta s anamnézou záchvatov je potrebná opatrnosť.

Porucha funkcie obličiek

Atripla sa neodporúča u pacientov so stredne ťažkým alebo ťažkým poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 50 ml/min). Pacienti so stredne ťažkým alebo ťažkým poškodením funkcie obličiek si vyžadujú úpravu dávky emtricitabínu a tenofovir-dizoproxil, ktorú nie je možné dosiahnuť kombinovanou tabletou (pozri časti 4.2 a 5.2). Užívaniu Atriply sa treba vyhnúť pri súbežnom alebo nedávnom použití nefrotoxických liekov. Ak sa súbežnému použitiu Atriply a nefrotických liečiv (napr. aminoglykozidy, amfotericín B, foskarnet, ganciklovir, pentamidín, vankomycín, cidofovir, interleukín-2) nedá vyhnúť, musí sa týždenne sledovať renálna funkcia (pozri časť 4.5).

U pacientov liečených tenofovir-dizoproxilom a s rizikovými faktormi pre renálnu dysfunkciu boli po začatí podávania vysokých dávok alebo viacerých nesteroidných protizápalových liekov (NSAID) hlásené prípady akútneho renálneho zlyhania. Ak sa Atripla podáva súbežne s nejakým NSAID, musí sa adekvátne sledovať renálna funkcia.

Počas používania tenofovir-dizoproxilom v klinickej praxi bolo hlásené renálne zlyhanie, poškodenie funkcie obličiek, zvýšený kreatinín, hypofosfatémia a proximálna tubulopatia (vrátane Fanconiho syndrómu) (pozri časť 4.8).

Pred nasadením terapie Atriplou sa u všetkých pacientov odporúča vypočítať klírens kreatinínu a tiež sledovať renálnu funkciu (klírens kreatinínu a fosfát v sére) po dvoch až štyroch týždňoch liečby, po troch mesiacoch liečby a následne po každých troch až šiestich mesiacoch u pacientov bez renálnych rizikových faktorov. U pacientov s renálnou dysfunkciou v anamnéze alebo u pacientov s rizikom vzniku renálnej dysfunkcie sa vyžaduje častejšie sledovanie renálnej funkcie.

Ak je fosfát v sére < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) alebo klírens kreatinínu znížený na < 50 ml/min. u akéhokoľvek pacienta užívajúceho Atriplu, musí sa v priebehu jedného týždňa znova vyhodnotiť renálna funkcia vrátane meraní koncentrácií glukózy v krvi, krvného draslíka a glukózy v moči (pozri časť 4.8, proximálna tubulopatia). Pretože Atripla je kombinovaný liek a dávkový interval jeho jednotlivých zložiek nie je možné zmeniť, liečba Atriplou sa musí prerušiť u pacientov s potvrdeným klírensom kreatinínu < 50 ml/min. alebo poklesom fosfátu v sére na < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). Prerušenie liečby Atriplou sa má zvážiť aj v prípade progresívneho poklesu renálnej funkcie, pokiaľ sa nezistí žiadna iná príčina. Ak je potrebné vysadiť liečbu jednou zo zložiek Atriply alebo ak je potrebná úprava dávky, sú k dispozícii samostatné prípravky efavirenu, emtricitabínu a tenofovir-dizoproxilom.

Účinky na kosti

V 144-týždňovej kontrolovanej klinickej štúdií, ktorá porovnávala tenofovir-dizoproxil so stavudínom v kombinácii s lamivudínom a efavirenzom u pacientov predtým neliečených antiretrovírusovou liečbou, bol v oboch terapeutických skupinách pozorovaný malý pokles denzity kostného minerálu bedier a chrbtice. Pokles denzity kostného minerálu chrbtice a zmeny kostných biomarkerov oproti

východiskovým hodnotám boli v 144. týždni signifikantne väčšie v terapeutickej skupine s tenofovir-dizoproxilom. Pokles denzity kostného minerálu bedier bol signifikantne väčší v tejto skupine do 96. týždňa. V priebehu 144 týždňov sa však nezvýšilo riziko fraktúr, ani nedošlo k dôkazu klinicky relevantných abnormalít kostí.

V iných štúdiách (prospektívnych a prierezoých) sa najvýraznejšie poklesy BMD pozorovali u pacientov liečených tenofovir-dizoproxilom v rámci režimu liečby obsahujúceho posilnený proteázový inhibítor. U pacientov s osteoporózou, u ktorých existuje vysoké riziko zlomenín, sa majú zvážiť alternatívne režimy liečby.

Abnormality kostí (zriedka spôsobujúce fraktúry) môžu súvisieť s proximálnou obličkovou tubulopatiou (pozri časť 4.8). Pri podozrení na abnormality kostí sa má zaistiť patričná konzultácia.

Kožné reakcie

Pri jednotlivých zložkách Atriply bola hlásená mierna až stredne ťažká vyrážka. Vyrážka spojená s efavirenzovou zložkou zvyčajne ustúpi počas pokračujúcej liečby. Vhodné antihistaminiká a/alebo kortikosteroidy môžu zlepšiť znášanlivosť a urýchliť ústup vyrážky. U menej ako 1 % pacientov liečených efavirenzom bola hlásená vyrážka ťažkého stupňa spojená s pľuzgiermi, mokvavou deskvamáciou alebo ulceráciou (pozri časť 4.8). Incidencia erythema multiforme alebo Stevensovho-Johnsonovho syndrómu bola približne 0,1 %. Podávanie Atriply sa musí prerušiť u pacientov, u ktorých vznikne vyrážka ťažkého stupňa spojená s pľuzgiermi, deskvamáciou, postihnutím slizníc alebo horúčkou. Skúsenosti s efavirenzom u pacientov, ktorí vysadili iné antiretrovirálne látky triedy NNRTI, sú obmedzené. Atripla sa neodporúča u pacientov, ktorí mali život ohrozujúcu kožnú reakciu (napr. Stevensov-Johnsonov syndróm) pri užívaní látky z triedy NNRTI.

Telesná hmotnosť a metabolické parametre

Počas antiretrovirusovej liečby môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Takéto zmeny môžu čiastočne súvisieť s kontrolou ochorenia a životným štýlom. Pokiaľ ide o lipidy, v niektorých prípadoch sú dôkazy o vplyve liečby, kým pri prírastku telesnej hmotnosti nie sú silné dôkazy o tom, že súvisí s niektorou konkrétnou liečbou. Pri monitorovaní hladín lipidov a glukózy v krvi sa treba riadiť zavedenými odporúčaniami na liečbu infekcie HIV. Poruchy metabolizmu lipidov majú byť klinicky vhodne liečené.

Mitochondriálna dysfunkcia po expozícii *in utero*

Nukleoz(t)idové analógy môžu spôsobovať rôznu stupeň ovplyvnenia mitochondriálnej funkcie, čo sa najviac prejavuje so stavudínom, didanozínom a zidovudínom. Mitochondriálna dysfunkcia bola zaznamenaná u HIV negatívnych dojčiat vystavených nukleozidovým analógom *in utero* a/alebo postnatálne. Tieto hlásenia sa týkali prevažne liečebných režimov obsahujúcich zidovudín. Hlavné zaznamenané nežiaduce reakcie sú hematologické poruchy (anémia, neutropénia) a metabolické poruchy (hyperlaktatémia, hyperlipazémia). Tieto účinky boli často prechodné. Zriedkavo boli zaznamenané neurologické poruchy s oneskoreným nástupom (hypertónia, konvulzia, abnormálne správanie). V súčasnosti nie je známe, či sú tieto neurologické poruchy prechodné alebo trvalé. Tieto zistenia sa majú vziať do úvahy pre každé dieťa vystavené nukleoz(t)idovým analógom *in utero*, u ktorých sa vyskytnú závažné klinické nálezy neznámej etiológie, a to hlavne neurologické nálezy. Tieto zistenia neovplyvňujú súčasné národné odporúčania pre použitie antiretrovirusovej terapie u gravidných žien na zabránenie vertikálneho prenosu HIV.

Syndróm imunitnej reaktívacie

U HIV-infikovaných pacientov s ťažkou imunodeficienciou v čase nasadenia CART môže vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne patogény a spôsobiť závažné klinické stavy alebo zhoršenie symptómov. Takéto reakcie sú typicky pozorované počas prvých niekoľkých týždňov alebo mesiacov po nasadení CART. Relevantnými príkladmi sú cytomegalovírusová

retinitída, generalizované a/alebo fokálne mykobakteriálne infekcie a pneumónia *Pneumocystis jirovecii*. Akékoľvek zápalové symptómy sa majú zhodnotiť a v prípade potreby sa má nasadiť liečba.

Boli tiež zaznamenané aj poruchy imunitného systému (ako je Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída) objavujúce sa v dôsledku imunitnej reaktívácie; avšak zaznamenaný čas do ich nástupu je rôznorodejší a tieto udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby.

Osteonekróza

Aj keď sa etiológia považuje za mnohofaktorovú (vrátane používania kortikosteroidov, konzumácie alkoholu, ťažkej imunosupresie, vyššieho indexu telesnej hmotnosti), boli hlásené prípady osteonekrózy, najmä u pacientov s pokročilým HIV ochorením a/alebo dlhodobou expozíciou CART. Pacientom sa má odporučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak budú mať bolesť kĺbov, stuhnutosť kĺbov alebo ťažkosti s pohybom.

Pacienti s mutáciami HIV-1

U pacientov s HIV-1 mutáciami K65R, M184V/I alebo K103N je potrebné vyhnúť sa použitiu Atriply (pozri časti 4.1 a 5.1).

Starší pacienti

Atripla sa neštudovala u pacientov starších ako 65 rokov. U starších pacientov je pravdepodobnejšie zníženie funkcie pečene alebo obličiek, preto je pri liečbe starších pacientov Atriplou potrebná opatrnosť (pozri časti 4.2).

Pomocné látky

Tento liek obsahuje 23,6 mg sodíka na jednu dávku, čo zodpovedá 1,2 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Pretože Atripla obsahuje efavirenz, emtricitabín a tenofovir-dizoproxil, akékoľvek interakcie, ktoré boli zistené u týchto liečiv samostatne, sa môžu vyskytnúť aj pri Atriple. Interakčné štúdie s týmito liekmi sa uskutočnili len u dospelých.

Pretože Atripla je fixnou kombináciou, nesmie sa podávať súbežne s inými liekmi obsahujúcimi jej zložky: emtricitabín alebo tenofovir-dizoproxil. Atripla by sa nemala súbežne podávať s liekmi obsahujúcimi efavirenz, pokiaľ to nie je potrebné na úpravu dávkovania (napr. s rifampicínom – pozri časť 4.2). Kvôli podobnosti s emtricitabínom sa Atripla nesmie podávať súbežne s adefovir-dipivoxilom ani s inými liekmi s obsahom tenofovir alafenamidu.

Efavirenz je induktorom *in vivo* enzýmov CYP3A4, CYP2B6 a UGT1A1. Pri súbežnom podaní s efavirenzom môže dôjsť k zníženiu plazmatických koncentrácií látok, ktoré sú substrátmi týchto enzýmov. Efavirenz môže byť induktorom enzýmov CYP2C19 a CYP2C9, no v prostredí *in vitro* bola pozorovaná aj inhibícia a celkový účinok súbežného podania so substrátmi týchto enzýmov nie je jasný (pozri časť 5.2).

Expozícia efavirenu sa môže zvýšiť aj pri podaní s liekmi (napríklad ritonavírom) alebo jedlom (napríklad grapefruitovým džúsom), ktoré ovplyvňujú aktivitu enzýmu CYP3A4 alebo CYP2B6. Zlúčeniny alebo rastlinné prípravky (napríklad výťažky z *ginkgo biloba* a ľubovník bodkovaný), ktoré indukujú tieto enzýmy, môžu spôsobiť zníženie plazmatickej koncentrácie efavirenu. Súbežné užívanie ľubovníka bodkovaného je kontraindikované (pozri časť 4.3). Súbežné užívanie výťažkov z *ginkgo biloba* sa neodporúča (pozri časť 4.4).

In vitro a klinické farmakokinetické interakčné štúdie preukázali, že pravdepodobnosť CYP sprostredkovaných interakcií emtricitabínu a tenofovir-dizoproxilú s inými liekmi je malá.

Interakcia s testom na kanabinoidy

Efavirenz sa neviaže na kanabinooidné receptory. Pri niektorých skriningových testoch u neinfikovaných a HIV infikovaných pacientov, ktorí užívali efavirenz, boli hlásené falošne pozitívne výsledky testov na prítomnosť kanabinooidov v moči. V týchto prípadoch sa odporúča potvrdzujúce testovanie pomocou špecifickejších metód, ako je plynová chromatografia alebo hmotnostná spektrometria.

Kontraindikácie pri súbežnom používaní

Atripla sa nesmie podávať súbežne s terfenadínom, astemizolom, cisapridom, midazolamom, triazolamom, pimizidom, bepridilom alebo námeľovými alkaloidmi (napríklad ergotamínom, dihydroergotamínom, ergometrínom a metylergometrínom), pretože inhibícia ich metabolizmu môže viesť k závažným, život ohrozujúcim príhodám (pozri časť 4.3).

Elbasvir/grazoprevir: Súbežné podávanie Atriply s elbasvirom/grazoprevirom je kontraindikované, pretože to môže viesť k strate virologickej odpovede na elbasvir/grazoprevir (pozri časť 4.3 a tabuľku 1).

Vorikonazol: Súbežné podávanie štandardných dávok efavirenz a vorikonazolu je kontraindikované. Pretože Atripla je liek s fixnou kombináciou dávok, dávku efavirenz nie je možné meniť; preto sa vorikonazol a Atripla nesmú podávať súbežne (pozri časť 4.3 a tabuľku 1).

Lubovník bodkovaný (Hypericum perforatum): Súbežné podávanie Atriply a ľubovníka bodkovaného alebo rastlinných prípravkov obsahujúcich ľubovník bodkovaný je kontraindikované. Plazmatické hladiny efavirenz sa môžu pri súčasnom užívaní ľubovníka bodkovaného znížiť v dôsledku indukcie enzýmov metabolizujúcich liek a/alebo transportných proteínov účinkom ľubovníka bodkovaného. Ak už pacient ľubovník bodkovaný užíva, prerušte jeho užívanie, skontrolujte vírusové hladiny a ak je to možné, aj hladiny efavirenz. Pri prerušení užívania ľubovníka bodkovaného sa môžu hladiny efavirenz zvýšiť. Indukčný účinok ľubovníka bodkovaného môže pretrvávajúť najmenej počas 2 týždňov od prerušenia liečby (pozri časť 4.3).

Liečivá predlžujúce interval QT: Atripla je kontraindikovaná pri súbežnom užívaní liečiv, o ktorých je známe, že predlžujú QTc interval, a ktoré by mohli viesť ku vzniku Torsade de Pointes, ako sú: antiarytmiká triedy IA a III, neuroleptiká a antidepresíva, niektoré antibiotiká vrátane niektorých látok týchto tried: makrolidy, fluorchinolóny, imidazolové a triazolové antimykotiká, niektoré nesedatívne antihistaminiká (terfenadín, astemizol), cisaprid, flekainid, niektoré antimalariká a metadón (pozri časť 4.3).

Súbežné použitie sa neodporúča

Atazanavir/ritonavir: Nie sú k dispozícii dostatočné údaje, aby sa stanovilo odporúčanie pre dávkovanie atazanaviru/ritonaviru v kombinácii s Atriplou. Preto sa súbežné podávanie atazanaviru/ritonaviru a Atriply neodporúča (pozri tabuľku 1).

Didanozín: Súbežné podávanie Atriply a didanozínu sa neodporúča (pozri časť 4.4 a tabuľku 1).

Sofosbuvir/velpatasvir a sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir: Súbežné podávanie Atriply a sofosbuviru/velpatasviru alebo sofosbuviru/velpatasviru/voxilapreviru sa neodporúča (pozri časť 4.4 a tabuľku 1).

Lieky, ktoré sa eliminujú obličkami: Pretože emtricitabín a tenofovir sa eliminujú predovšetkým obličkami, súbežné podávanie Atriply s liekmi, ktoré znižujú renálnu funkciu alebo súťažia o aktívnu

tubulárnu sekréciu (napr. cidofovir), môže zvýšiť sérové koncentrácie emtricitabínu, tenofoviru a/alebo súbežne podávaných liekov.

Treba sa vyhnúť použitiu Atriply pri súbežnom alebo nedávnom použití nefrotoxických liekov. Niektoré príklady zahŕňajú, ale nie sú limitované na aminoglykozidy, amfotericín B, foskarnet, ganciklovir, pentamidín, vankomycín, cidofovir alebo interleukín-2 (pozri časť 4.4).

Iné interakcie

Interakcie medzi Atriplou alebo jej jednotlivou zložkou (zložkami) a inými liekmi sú uvedené nižšie v tabuľkách (nárast je označený ako „↑“, pokles ako „↓“, žiadna zmena ako „↔“, dvakrát denne ako „b.i.d.“, jedenkrát denne ako „q.d.“ a jedenkrát každých 8 hodín ako „q8h“). Ak sú dostupné, v zátvorkách sú uvedené 90 % intervaly spoľahlivosti.

Tabuľka 1: Interakcie medzi Atriplou alebo jej jednotlivými zložkami a inými liekmi

Liečivo podľa terapeutickej oblasti	Účinky na hladiny liečiva Priemerná percentuálna zmena AUC, C _{max} , C _{min} s 90 % intervalmi spoľahlivosti, ak sú dostupné (mechanizmus)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s Atriplou (efavirenz 600 mg, emtricitabín 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)
ANTIINFECTÍVA		
Antivirotiká proti HIV		
Inhibítory proteázy		
atazanavir/ritonavir/tenofovir-dizoproxil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	atazanavir: AUC: ↓ 25 % (↓ 42 až ↓ 3) C _{max} : ↓ 28 % (↓ 50 až ↑ 5) C _{min} : ↓ 26 % (↓ 46 až ↑ 10) Súbežné podávanie atazanaviru/ritonaviru s tenofovirom viedlo k zvýšenej expozícii tenofoviru. Vyššie koncentrácie tenofoviru by mohli potenciovať nežiaduce udalosti spojené s tenofovirom vrátane porúch obličiek.	Súbežné podávanie atazanaviru/ritonaviru a Atriply sa neodporúča .

<p>atazanavir/ritonavir/efavirenz (400 mg q.d./100 mg q.d./600 mg q.d., všetky dávky podané s jedlom)</p> <p>atazanavir/ritonavir/efavirenz (400 mg q.d./200 mg q.d./600 mg q.d., všetky dávky podané s jedlom)</p>	<p>atazanavir (popoludní): AUC: ↔* (↓ 9 % až ↑ 10 %) C_{max}: ↑ 17 %* (↑ 8 až ↑ 27) C_{min}: ↓ 42 %* (↓ 31 až ↓ 51)</p> <p>atazanavir (popoludní): AUC: ↔*/** (↓ 10 % až ↑ 26 %) C_{max}: ↔*/** (↓ 5 % až ↑ 26 %) C_{min}: ↑ 12 %*/** (↓ 16 až ↑ 49) (indukcia CYP3A4). * Pri porovnaní s podávaním atazanaviru 300 mg/ritonaviru 100 mg q.d. večer bez efavirenu. Tento pokles v hladine C_{min} atazanaviru môže negatívne vplyvať na účinnosť atazanaviru.</p> <p>** na základe porovnania údajov v anamnéze. Súčasné podávanie efavirenu s atazanavirom/ritonaviirom sa neodporúča.</p>	
<p>atazanavir/ritonavir/emtricitabín</p>	<p>Interakcia sa neštudovala.</p>	
<p>darunavir/ritonavir/efavirenz (300 mg b.i.d.*/100 mg b.i.d./600 mg q.d.)</p> <p>*nižšia ako odporúčané dávky; v prípade odporúčaných dávok sa očakávajú podobné výsledky.</p>	<p>darunavir: AUC: ↓ 13 % C_{min}: ↓ 31 % C_{max}: ↓ 15 % (indukcia CYP3A4)</p> <p>efavirenz: AUC: ↑ 21 % C_{min}: ↑ 17 % C_{max}: ↑ 15 % (inhibícia CYP3A4)</p>	<p>Atripla môže v kombinácii s darunavirom/ritonaviirom v množstve 800/100 mg raz denne spôsobiť zníženie koncentrácie C_{min}-darunaviru pod optimálnu hodnotu. V prípade podávania Atriply v kombinácii s darunavirom/ritonaviirom by sa mala užívať dávka darunaviru/ritonaviru 600/100 mg dvakrát denne.</p>
<p>darunavir/ritonavir/tenofovir-dizoproxil (300 mg b.i.d.*/100 mg b.i.d./245 mg q.d.)</p> <p>*nižšia ako odporúčaná dávka</p>	<p>darunavir: AUC: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>tenofovir: AUC: ↑ 22 % C_{min}: ↑ 37 %</p>	<p>Darunavir/ritonavir sa má v kombinácii s Atriplou užívať opatrne. Pozri riadok ritonavir nižšie. Môže byť indikované monitorovanie renálnej funkcie, najmä u pacientov s prebiehajúcim systémovým alebo obličkovým ochorením alebo u pacientov užívajúcich nefrotoxicke látky.</p>
<p>darunavir/ritonavir/emtricitabín</p>	<p>Interakcia sa neštudovala. Vzhľadom na rozličné cesty vylučovania sa interakcia neočakáva.</p>	<p>Darunavir/ritonavir sa má v kombinácii s Atriplou užívať opatrne. Pozri riadok ritonavir nižšie. Môže byť indikované monitorovanie renálnej funkcie, najmä u pacientov s prebiehajúcim systémovým alebo obličkovým ochorením alebo u pacientov užívajúcich nefrotoxicke látky.</p>
<p>fosamprenavir/ritonavir/efavirenz (700 mg b.i.d./100 mg b.i.d./600 mg q.d.)</p>	<p>Žiadna klinicky významná farmakokinetická interakcia.</p>	<p>Atripla a fosamprenavir/ritonavir môžu byť súčasne</p>
<p>fosamprenavir/ritonavir/emtricitabín</p>	<p>Interakcia sa neštudovala.</p>	

fosamprenavir/ritonavir/tenofovir-dizoproxil	Interakcia sa neštudovala.	podávané bez úpravy dávky. Pozri riadok ritonavir nižšie.
indinavir/efavirenz (800 mg q8h/200 mg q.d.)	efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ indinavir: AUC: ↓ 31 % (↓ 8 až ↓ 47) C _{min} : ↓ 40 % Keď bol indinavir 1 000 mg q8h podávaný s efavirenzom 600 mg q.d., bolo pozorované podobné zníženie v expozícii indinaviru. (indukcia CYP3A4) Pre súbežné podávanie efavirenz s nízkou dávkou ritonaviru v kombinácii s inhibítorom proteázy pozri nižšie uvedenú časť o ritonavire.	Nie sú k dispozícii dostatočné údaje na to, aby sa stanovili odporúčania pre dávkovanie indinaviru spolu s Atriplou. Hoci klinický význam poklesu koncentrácií indinaviru nebol stanovený, pri voľbe režimu obsahujúceho efavirenz, zložku Atriply, a indinavir treba brať do úvahy stupeň pozorovanej farmakokinetickej interakcie.
indinavir/emtricitabín (800 mg q8h/200 mg q.d.)	indinavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ emtricitabín: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
indinavir/tenofovir-dizoproxil (800 mg q8h/245 mg q.d.)	indinavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
lopinavir/ritonavir/tenofovir-dizoproxil (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d.)	lopinavir/ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ tenofovir: AUC: ↑ 32 % (↑ 25 až ↑ 38) C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51 % (↑ 37 až ↑ 66) Vyššie koncentrácie tenofoviru by mohli zosilňovať nežiaduce účinky spojené s tenofovirom vrátane porúch obličiek	Nie sú k dispozícii dostatočné údaje na stanovenie odporúčaní pre dávkovanie lopinaviru/ritonaviru s Atriplou. Súbežné podávanie lopinaviru/ritonaviru a Atriply sa neodporúča.

<p>lopinavir/ritonavir mäkké kapsuly alebo perorálny roztok/efavirenz</p>	<p>Značný pokles expozície lopinaviru si vyžaduje úpravu dávkovania lopinaviru/ritonaviru. Pri použití v kombinácii s efavirenzom a dvoma NRTI dosiahli lopinavir/ritonavir (mäkké kapsuly) 533/133 mg dvakrát denne podobné plazmatické koncentrácie lopinaviru ako lopinavir/ritonavir (mäkké kapsuly) 400/100 mg dvakrát denne bez efavirenzom (historické údaje).</p>	
<p>lopinavir/ritonavir tablety/efavirenz (400/100 mg b.i.d./600 mg q.d.) (500/125 mg b.i.d./600 mg q.d.)</p>	<p>Koncentrácie lopinaviru: ↓ 30 – 40 % Koncentrácie lopinaviru: podobné ako pri dávke lopinavir/ritonavir 400/100 mg dvakrát denne bez efavirenzom. Nevyhnutná úprava dávkovania lopinaviru/ritonaviru pri podávaní s efavirenzom. Pre súčasné podávanie efavirenzom s nízkou dávkou ritonaviru v kombinácii s inhibítorom proteázy pozri nižšie uvedenú časť o ritonavire</p>	
<p>lopinavir/ritonavir/emtricitabín</p>	<p>Interakcia sa neštudovala.</p>	

<p>ritonavir/efavirenz (500 mg b.i.d./600 mg q.d.)</p>	<p>ritonavir: ráno AUC: ↑ 18 % (↑ 6 až ↑ 33) večer AUC: ↔ ráno C_{max}: ↑ 24 % (↑ 12 až ↑ 38) večer C_{max}: ↔ ráno C_{min}: ↑ 42 % (↑ 9 až ↑ 86) večer C_{min}: ↑ 24 % (↑ 3 až ↑ 50)</p> <p>efavirenz: AUC: ↑ 21 % (↑ 10 až ↑ 34) C_{max}: ↑ 14 % (↑ 4 až ↑ 26) C_{min}: ↑ 25 % (↑ 7 až ↑ 46) (inhibícia oxidačného metabolizmu sprostredkovaného CYP)</p> <p>Pri podaní efavirenu s ritonavírom v dávke 500 mg alebo 600 mg dvakrát denne nebola táto kombinácia dobre tolerovaná (vyskytli sa napríklad závrat, nauzea, parestézia a zvýšené pečeňové enzýmy). Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o znášanlivosti efavirenu s nízkou dávkou ritonaviru (100 mg, jedenkrát alebo dvakrát denne)..</p>	<p>Súbežné podávanie ritonaviru v dávkach 600 mg a lieku Atripla sa neodporúča. Pri užívaní Atriply s nízkou dávkou ritonaviru je potrebné brať do úvahy možnosť nárastu incidencie nežiaducich účinkov spojených s efavirenzom v dôsledku možnej farmakodynamickej interakcie.</p>
<p>ritonavir/emtricitabín</p>	<p>Interakcia sa neštudovala.</p>	
<p>ritonavir/tenofovir-dizoproxil</p>	<p>Interakcia sa neštudovala.</p>	
<p>sakvinavir/ritonavir/efavirenz</p>	<p>Interakcia sa neštudovala. Pre súbežné podávanie efavirenu s nízkou dávkou ritonaviru v kombinácii s inhibítorom proteázy pozri vyššie uvedené údaje o ritonavire.</p>	<p>Nie sú k dispozícii dostatočné údaje na stanovenie odporúčaní pre dávkovanie sakvinaviru/ritonaviru s Atriplou. Súbežné podávanie sakvinaviru/ritonaviru a Atriply sa neodporúča. Užívanie Atriply v kombinácii so sakvinavirom ako samotným inhibítorom proteázy sa neodporúča.</p>
<p>sakvinavir/ritonavir/tenofovir-dizoproxil</p>	<p>Súčasne podávanie tenofovir-dizoproxilu so sakvinavirom posilneným ritonavírom nevedlo k žiadnym farmakokinetickým interakciám.</p>	
<p>sakvinavir/ritonavir/emtricitabín</p>	<p>Interakcia sa neštudovala.</p>	
<p>Antagonista CCR5</p>		
<p>maraviroc/efavirenz (100 mg b.i.d./600 mg q.d.)</p>	<p>maraviroc: AUC_{12h}: ↓ 45 % (↓ 38 až ↓ 51) C_{max}: ↓ 51 % (↓ 37 až ↓ 62)</p> <p>Koncentrácie efavirenu namerané, nepredpokladá sa žiadny účinok.</p>	<p>Pozri súhrn charakteristických vlastností lieku pre liek obsahujúci maraviroc.</p>

maraviroc/tenofovir-dizoproxil (300 mg b.i.d./245 mg q.d.)	maraviroc: AUC _{12h} : ↔ C _{max} : ↔ Koncentrácie tenofoviru nemerané, nepredpokladá sa žiadny vplyv.	
maraviroc/emtricitabín	Interakcia sa neštudovala.	
Inhibítor prenosu reťazcov integrázou		
raltegravir/efavirenz (400 mg jedna dávka/-)	raltegravir: AUC: ↓ 36 % C _{12h} : ↓ 21 % C _{max} : ↓ 36 % (indukcia UGT1A1)	Atripla a raltegravir sa môžu súčasne podávať bez úpravy dávky.
raltegravir/tenofovir-dizoproxil (400 mg b.i.d./-)	raltegravir: AUC: ↑ 49 % C _{12h} : ↑ 3 % C _{max} : ↑ 64 % (neznámy mechanizmus interakcie) tenofovir: AUC: ↓ 10 % C _{12h} : ↓ 13 % C _{max} : ↓ 23 %	
raltegravir/emtricitabín	Interakcia sa neštudovala.	
NRTI a NNRTI		
NRTI/efavirenz	Neuskutočnili sa špecifické interakčné štúdie s efavirenzom a inými NRTI, ako lamivudínom, zidovudínom a tenofovir- dizoproxilom. Klinicky významné interakcie neboli zistené a neočakávajú sa, keďže NRTI sú metabolizované inou cestou ako efavirenz a je nepravdepodobné, že dôjde ku kompetícii o rovnaké metabolické enzýmy a eliminačné dráhy.	Vzhľadom na podobnosť medzi lamivudínom a emtricitabínom, zložkou Atriply, Atripla sa nemá podávať súčasne s lamivudínom (pozri časť 4.4).
NNRTI/efavirenz	Interakcia sa neštudovala.	Keďže sa pri použití dvoch NNRTI nedokázal prínos, pokiaľ ide o účinnosť a bezpečnosť, súbežné podávanie Atriply a ďalšieho NNRTI sa neodporúča.

didanozín/tenofovir-dizoproxil	Súbežné podávanie tenofovir-dizoproxilu a didanozínu vedie k 40 – 60 % zvýšeniu systémovej expozície didanozínu, čo môže zvýšiť riziko nežiaducich reakcií súvisiacich s didanozínom. Zriedkavo bola hlásená pankreatitída a laktátová acidóza, ktoré boli niekedy smrteľné. Súbežné podávanie tenofovir-dizoproxilu a didanozínu v dávke 400 mg denne bolo spojené s významným poklesom počtu CD4 buniek, pravdepodobne v dôsledku intracelulárnej interakcie zvyšujúcej fosforylovaný (t. j. aktívny) didanozín. Zníženie dávky didanozínu na 250 mg, ktorá bola podávaná súbežne s terapiou tenofovir-dizoproxilom, bolo spojené s hláseniami o vysokej miere virologického zlyhania v rámci viacerých testovaných kombinácií.	Súbežné podávanie Atriply a didanozínu sa neodporúča (pozri časť 4.4).
didanozín/efavirenz	Interakcia sa neštudovala.	
didanozín/emtricitabín	Interakcia sa neštudovala.	
Antivirotiká proti hepatitíde C		
elbasvir/grazoprevir + efavirenz	<p>elbasvir: AUC: ↓ 54 % C_{max}: ↓ 45 % (indukcia CYP3A4 alebo P-gp - účinok na elbasvir)</p> <p>grazoprevir: AUC: ↓ 83 % C_{max}: ↓ 87 % (indukcia CYP3A4 alebo P-gp - účinok na grazoprevir)</p> <p>efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p>	Súbežné podávanie Atriply s elbasvirom/grazoprevirom je kontraindikované, pretože to môže viesť k strate virologickej odpovede na elbasvir/grazoprevir. Táto strata je spôsobená významným znížením plazmatických koncentrácií elbasviru/grazopreviru spôsobeným indukciou CYP3A4 alebo P-gp. Ďalšie informácie sú uvedené v súhrne charakteristických vlastností lieku pre elbasvir/grazoprevir.

<p>boceprevir/efavirenz (800 mg každých 8 hodín/600 mg raz denne)</p>	<p>boceprevir: AUC: ↔ 19 %* C_{max}: ↔ 8 % C_{min}: ↓ 44 %</p> <p>efavirenz: AUC: ↔ 20 % C_{max}: ↔ 11 % (indukcia CYP3A – účinok na boceprevir) *0 – 8 hodín</p> <p>Žiadny účinok (↔) znamená zníženie odhadovaného priemerného pomeru o ≤ 20 % alebo zvýšenie odhadovaného priemerného pomeru o ≤ 25 %.</p>	<p>Pri podávaní s efavirenzom, zložkou lieku Atripla, boli plazmatické koncentrácie bocepreviru znížené. Klinický dôsledok tohto pozorovaného zníženia koncentrácií bocepreviru nebol priamo vyhodnotený.</p>
<p>ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>ledipasvir: AUC: ↓ 34 % (↓ 41 až ↓ 25) C_{max}: ↓ 34 % (↓ 41 až ↑ 25) C_{min}: ↓ 34 % (↓ 43 až ↑ 24)</p> <p>sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS 3310071¹: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>emtricitabín: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>tenofovir: AUC: ↑ 98 % (↑ 77 až ↑ 123) C_{max}: ↑ 79 % (↑ 56 až ↑ 104) C_{min}: ↑ 163 % (↑ 137 až ↑ 197)</p>	<p>Neodporúča sa žiadna úprava dávky. Zvýšené vystavenie tenofoviru môže zosilňovať nežiaduce účinky spojené s tenofovir-dizoproxilom, vrátane poškodenia obličiek. Funkcia obličiek má byť starostlivo sledovaná (pozri časť 4.4).</p>

sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 38 % (↑ 14 až ↑ 67) GS-331007 ¹ : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ velpatasvir: AUC: ↓ 53 % (↓ 61 až ↓ 43) C _{max} : ↓ 47 % (↓ 57 až ↓ 36) C _{min} : ↓ 57 % (↓ 64 až ↓ 48) efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ emtricitabín: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ tenofovir: AUC: ↑ 81 % (↑ 68 až ↑ 94) C _{max} : ↑ 77 % (↑ 53 až ↑ 104) C _{min} : ↑ 121 % (↑ 100 až ↑ 143)	Očakáva sa, že súbežné podávanie Atriply a sofosbuviru/velpatasviru alebo sofosbuviru/velpatasviru /voxilapreviru zníži koncentráciu velpatasviru a voxilapreviru v plazme. Súbežné podávanie Atriply so sofosbuvírom/ velpatasvírom alebo sofosbuvírom/velpatasvi rom/voxilaprevírom sa neodporúča (pozri časť 4.4).
sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg q.d.) + efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Interakcia sa študovala len so sofosbuvírom/velpatasvírom <i>Očakávaný výsledok:</i> Voxilaprevir: ↓	
sofosbuvir (400 mg q.d.) + efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 19 % (↓ 40 až ↑ 10) GS 331007 ¹ : AUC: ↔ C _{max} : ↓ 23 % (↓ 30 až ↑ 16) efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ emtricitabín: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25 % (↑ 8 až ↑ 45) C _{min} : ↔	Atripla a sofosbuvir môžu byť súbežne podané bez upravovania dávky.

simeprevir/efavirenz (150 mg q.d./600 mg q.d.)	<p>simeprevir: AUC: ↓ 71 % (↓ 67 až ↓ 74) C_{max}: ↓ 51 % (↓ 46 až ↓ 56) C_{min}: ↓ 91 % (↓ 88 až ↓ 92)</p> <p>efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Žiadny účinok (↔) znamená zníženie odhadovaného priemerného pomeru o ≤20 % alebo zvýšenie odhadovaného priemerného pomeru o ≤25 %. (Indukcia CYP3A4)</p>	Súbežné podávanie simepreviru s efavirenzom, zložkou lieku Atripla, viedlo k významnému zníženiu plazmatických koncentrácií simepreviru z dôvodu indukcie CYP3A efavirenzom, ktoré môže viesť k strate terapeutického účinku simepreviru. Súbežné podávanie simepreviru s Atriplou sa neodporúča.
simeprevir/emtricitabín	Interakcia sa neštudovala. Klinicky významné interakcie sa neočakávajú, nakoľko simeprevir a emtricitabín sa vylučujú rozdielnymi cestami.	
simeprevir/tenofovir-dizoproxil (150 mg q.d./245 mg q.d.)	<p>simeprevir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Žiadny účinok (↔) znamená zníženie odhadovaného priemerného pomeru o ≤20 % alebo zvýšenie odhadovaného priemerného pomeru o ≤25 %.</p>	
Antibiotiká		
klaritromycín/efavirenz (500 mg b.i.d./400 mg q.d.)	<p>klaritromycín: AUC: ↓ 39 % (↓ 30 až ↓ 46) C_{max}: ↓ 26 % (↓ 15 až ↓ 35)</p> <p>klaritromycín 14-hydroxy-metabolit: AUC: ↑ 34 % (↑ 18 až ↑ 53) C_{max}: ↑ 49 % (↑ 32 až ↑ 69)</p> <p>efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 11 % (↑ 3 až ↑ 19) (indukcia CYP3A4)</p> <p>Počas podávania efavirenzu a klaritromycínu došlo u 46 % neinfikovaných dobrovoľníkov k vzniku vyrážky.</p>	Klinický význam týchto zmien v plazmatických hladinách klaritromycínu nie je známy. Namiesto klaritromycínu možno zvážiť podanie alternatívneho lieku (napr. azitromycínu). Iné makrolidové antibiotiká, ako erytromycín, sa neštudovali v kombinácii s Atriplou.
klaritromycín/emtricitabín	Interakcia sa neštudovala.	
klaritromycín/tenofovir-dizoproxil	Interakcia sa neštudovala.	

Liečivá proti mykobaktériám		
rifabutín/efavirenz (300 mg q.d./600 mg q.d.)	rifabutín: AUC: ↓ 38 % (↓ 28 až ↓ 47) C _{max} : ↓ 32 % (↓ 15 až ↓ 46) C _{min} : ↓ 45 % (↓ 31 až ↓ 56) efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 12 % (↓ 24 až ↑ 1) (indukcia CYP3A4)	Pri podávaní Atriply sa má denná dávka rifabutínu zvýšiť o 50 %. Zvážte zdvojnásobenie dávky rifabutínu v režimoch, kde sa rifabutín podáva dva alebo trikrát týždenne v kombinácii s Atriplou. Klinický účinok tejto úpravy dávky sa dostatočne nevyhodnotil.
rifabutín/emtricitabín	Interakcia sa neštudovala.	Pri úprave dávky sa má zvážiť individuálna znášanlivosť a virologická odpoveď (pozri časť 5.2).
rifabutín/tenofovir-dizoproxil	Interakcia sa neštudovala.	Pri úprave dávky sa má zvážiť individuálna znášanlivosť a virologická odpoveď (pozri časť 5.2).
rifampicín/efavirenz (600 mg q.d./600 mg q.d.)	efavirenz: AUC: ↓ 26 % (↓ 15 až ↓ 36) C _{max} : ↓ 20 % (↓ 11 až ↓ 28) C _{min} : ↓ 32 % (↓ 15 až ↓ 46) (indukcia CYP3A4 a CYP2B6)	Pri podávaní Atriply s rifampicínom u pacientov s hmotnosťou 50 kg alebo vyššou môže dodatočná dávka 200 mg/deň (800 mg celkovo) efavirenzu spôsobiť expozíciu podobnú ako pri dennej dávke efavirenz 600 mg bez užívania rifampicínu. Klinický účinok takejto úpravy dávkovania nebol adekvátne vyhodnotený.
rifampicín/tenofovir-dizoproxil (600 mg q.d./245 mg q.d.)	rifampicín: AUC: ↔ C _{max} : ↔ tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Pri upravovaní dávky sa má do úvahy vziať individuálna tolerovateľnosť a virologická odpoveď (pozri časť 5.2). Pri podávaní Atriply sa neodporúča žiadna úprava dávky rifampicínu.
rifampicín/emtricitabín	Interakcia sa neštudovala.	Pri upravovaní dávky sa má do úvahy vziať individuálna tolerovateľnosť a virologická odpoveď (pozri časť 5.2). Pri podávaní Atriply sa neodporúča žiadna úprava dávky rifampicínu.
Antimykotiká		
itrakonazol/efavirenz (200 mg b.i.d./600 mg q.d.)	itrakonazol: AUC: ↓ 39 % (↓ 21 až ↓ 53) C _{max} : ↓ 37 % (↓ 20 až ↓ 51) C _{min} : ↓ 44 % (↓ 27 až ↓ 58) (pokles koncentrácií itrakonazolu: indukcia CYP3A4) hydroxyitrakonazol: AUC: ↓ 37 % (↓ 14 až ↓ 55) C _{max} : ↓ 35 % (↓ 12 až ↓ 52) C _{min} : ↓ 43 % (↓ 18 až ↓ 60) efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Keďže nie je možné stanoviť odporúčania pre dávkovanie pre užívanie itrakonazolu s Atriplou, mala by sa zvážiť alternatívna antimykotická liečba.
itrakonazol/emtricitabín	Interakcia sa neštudovala.	
itrakonazol/tenofovir-dizoproxil	Interakcia sa neštudovala.	

posakonazol/efavirenz (-/400 mg q.d.)	posakonazol: AUC: ↓ 50 % C _{max} : ↓ 45 % (UDP-G indukcia)	Pokiaľ výhody pre pacienta neprevážia riziká, súčasnému podávaniu posakonazolu s Atriplou sa má vyhnúť.
posakonazol/emtricitabín	Interakcia sa neštudovala.	
posakonazol/tenofovir-dizoproxil	Interakcia sa neštudovala.	
vorikonazol/efavirenz (200 mg b.i.d./400 mg q.d.)	vorikonazol: AUC: ↓ 77 % C _{max} : ↓ 61 % efavirenz: AUC: ↑ 44 % C _{max} : ↑ 38 % (kompetitívna inhibícia oxidačného metabolizmu) Súbežné podanie štandardných dávok efavirenz a vorikonazolu je kontraindikované (pozri časť 4.3).	Pretože Atripla je liek s fixnou kombináciou dávok, nie je možné meniť dávku efavirenz; preto sa vorikonazol a Atripla nesmú podávať súbežne.
vorikonazol/emtricitabín	Interakcia sa neštudovala.	
vorikonazol/tenofovir-dizoproxil	Interakcia sa neštudovala.	

Antimalariká		
artemeter/lumefantrín/efavirenz (20/120 mg tableta, 6 dávok po 4 tablety v každej na 3 dni/600 mg q.d.)	artemeter: AUC: ↓ 51 % C _{max} : ↓ 21 % dihydroartemisinín (aktívny metabolit): AUC: ↓ 46 % C _{max} : ↓ 38 % lumefantrín: AUC: ↓ 21 % C _{max} : ↔ efavirenz: AUC: ↓ 17 % C _{max} : ↔ (indukcia CYP3A4)	Keďže znížené koncentrácie artemeteru, dihydroartemisinínu alebo lumefantrínu môžu spôsobiť zníženie účinnosti antimalarik, odporúča sa opatrnosť pri podávaní Atriply súbežne s tabletami obsahujúcimi artemeter/lumefantrín.
artemeter/lumefantrín/emtricitabín	Interakcia sa neštudovala.	
artemeter/lumefantrín/tenofovir-dizoproxil	Interakcia sa neštudovala.	
atovakvon a progvanil hydrochlorid/efavirenz (250/100 mg jedna dávka/600 mg denne)	atovakvon: AUC: ↓ 75 % (↓ 62 až ↓ 84) C _{max} : ↓ 44 % (↓ 20 až ↓ 61) progvanil: AUC: ↓ 43 % (↓ 7 až ↓ 65) C _{max} : ↔	Atripla by sa nemala súbežne podávať s atovakvonom/progvanilom.
atovakvon a progvanil hydrochlorid/emtricitabín	Interakcia sa neštudovala.	
atovakvon a progvanil hydrochlorid/tenofovir-dizoproxil	Interakcia sa neštudovala.	
ANTIKONVULZÍVA		
karbamazepín/efavirenz (400 mg q.d./600 mg q.d.)	karbamazepín: AUC: ↓ 27 % (↓ 20 až ↓ 33) C _{max} : ↓ 20 % (↓ 15 až ↓ 24) C _{min} : ↓ 35 % (↓ 24 až ↓ 44) efavirenz: AUC: ↓ 36 % (↓ 32 až ↓ 40) C _{max} : ↓ 21 % (↓ 15 až ↓ 26) C _{min} : ↓ 47 % (↓ 41 až ↓ 53) (pokles koncentrácií karbamazepínu: indukcia CYP3A4; pokles koncentrácií efavirenz: indukcia CYP3A4 a CYP2B6) Súbežné podávanie vyšších dávok efavirenz alebo karbamazepínu sa neštudovalo.	Nie je možné stanoviť odporúčania pre dávkovanie pri použití Atriply s karbamazepínom. Malo by sa zväziť použitie alternatívneho antikonvulzíva. Je potrebné pravidelne monitorovať plazmatické hladiny karbamazepínu.
karbamazepín/emtricitabín	Interakcia sa neštudovala.	
karbamazepín/tenofovir-dizoproxil	Interakcia sa neštudovala.	

fenytoín, fenobarbital a iné antikonvulzíva, ktoré sú substrátmi izozým CYP	Interakcia s efavirenzom, emtricitabínom alebo tenofovir-dizoproxilom sa neštudovala. Pri podávaní s efavirenzom existuje možnosť zníženia alebo zvýšenia plazmatických koncentrácií fenytoínu, fenobarbitalu a iných antikonvulzív, ktoré sú substrátmi izozým CYP.	Keď sa Atripla podáva súbežne s antikonvulzívom, ktoré je substrátom izozým CYP, majú sa pravidelne monitorovať hladiny antikonvulzíva.
kyselina valproová/efavirenz (250 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Žiadny klinicky významný účinok na farmakokinetiku efavirenz. Obmedzené množstvo údajov naznačuje, že neexistuje klinicky významný účinok na farmakokinetiku kyseliny valproovej.	Atripla a kyselina valproová sa môžu podávať súbežne bez úpravy dávky. Pacienti majú byť sledovaní za účelom kontroly záchvatov.
kyselina valproová/emtricitabín	Interakcia sa neštudovala.	
kyselina valproová/tenofovir-dizoproxil	Interakcia sa neštudovala.	
vigabatrín/efavirenz gabapentín/efavirenz	Interakcia sa neštudovala. Klinicky významné interakcie sa nepredpokladajú, pretože vigabatrín a gabapentín sa výhradne vylučujú nezmenené v moči a je nepravdepodobné, že budú súťažiť o rovnaké metabolické enzýmy a eliminačné dráhy ako efavirenz.	Atripla a vigabatrín alebo gabapentín sa môžu podávať súbežne bez úpravy dávky.
vigabatrín/emtricitabín gabapentín/emtricitabín	Interakcia sa neštudovala.	
vigabatrín/tenofovir-dizoproxil gabapentín/tenofovir-dizoproxil	Interakcia sa neštudovala.	
ANTIKOAGULANTY		
warfarín/efavirenz acenokumarol/efavirenz	Interakcia sa neštudovala. Plazmatické koncentrácie a účinky warfarínu alebo acenokumarolu môže efavirenz potenciálne zvyšovať alebo znižovať.	Pri súbežnom podávaní s Atriplou môže byť potrebná úprava dávky warfarínu alebo acenokumarolu.
ANTIDEPRESÍVA		
Inhibítory spätného vychytávania serotonínu (SSRI)		
sertralín/efavirenz (50 mg q.d./600 mg q.d.)	sertralín: AUC: ↓ 39 % (↓ 27 až ↓ 50) C _{max} : ↓ 29 % (↓ 15 až ↓ 40) C _{min} : ↓ 46 % (↓ 31 až ↓ 58) efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11 % (↑ 6 až ↑ 16) C _{min} : ↔ (indukcia CYP3A4)	Zvýšenie dávok sertralínu sa má riadiť klinickou odpoveďou, keď sa podáva súbežne s Atriplou.
sertralín/emtricitabín	Interakcia sa neštudovala.	
sertralín/tenofovir-dizoproxil	Interakcia sa neštudovala.	

paroxetín/efavirenz (20 mg q.d./600 mg q.d.)	paroxetín: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Atripla a paroxetín sa môžu podávať súbežne bez úpravy dávky.
paroxetín/emtricitabín	Interakcia sa neštudovala.	
paroxetín/tenofovir-dizoproxil	Interakcia sa neštudovala.	
fluoxetín/efavirenz	Interakcia sa neštudovala. Pretože fluoxetín má podobný metabolický profil s paroxetínom, t. j. silný inhibičný účinok na CYP2D6, predpokladá sa podobné chýbanie interakcie pre fluoxetín.	Atripla a fluoxetín sa môžu podávať súbežne bez úpravy dávky.
fluoxetín/emtricitabín	Interakcia sa neštudovala.	
fluoxetín/tenofovir-dizoproxil	Interakcia sa neštudovala.	
Inhibítora spätného vychytávania noradrenalínu a dopamínu		
bupropion/efavirenz [150 mg, jedna dávka (s riadeným uvoľňovaním)/600 mg denne]	bupropion: AUC: ↓ 55 % (↓ 48 až ↓ 62) C _{max} : ↓ 34 % (↓ 21 až ↓ 47) hydroxybupropion: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 50 % (↑ 20 až ↑ 80) (indukcia CYP2B6)	Zvýšenie dávky bupropionu by sa malo riadiť klinickou reakciou, avšak nemala by sa prekročiť maximálna odporúčaná dávka bupropionu. V dávkovaní efavirenz nie je nutná žiadna úprava.
bupropion/emtricitabín	Interakcia sa neštudovala.	
bupropion/tenofovir-dizoproxil	Interakcia sa neštudovala.	
LIEČIVÁ NA KARDIOVASKULÁRNY SYSTÉM		
Blokátory kalciového kanála		
diltiazem/efavirenz (240 mg q.d./600 mg q.d.)	diltiazem: AUC: ↓ 69 % (↓ 55 až ↓ 79) C _{max} : ↓ 60 % (↓ 50 až ↓ 68) C _{min} : ↓ 63 % (↓ 44 až ↓ 75) desacetyldiltiazem: AUC: ↓ 75 % (↓ 59 až ↓ 84) C _{max} : ↓ 64 % (↓ 57 až ↓ 69) C _{min} : ↓ 62 % (↓ 44 až ↓ 75) N-monodesmetyldiltiazem: AUC: ↓ 37 % (↓ 17 až ↓ 52) C _{max} : ↓ 28 % (↓ 7 až ↓ 44) C _{min} : ↓ 37 % (↓ 17 až ↓ 52) efavirenz: AUC: ↑ 11 % (↑ 5 až ↑ 18) C _{max} : ↑ 16 % (↑ 6 až ↑ 26) C _{min} : ↑ 13 % (↑ 1 až ↑ 26) (indukcia CYP3A4) Nárast farmakokinetických parametrov efavirenz sa nepovažuje za klinicky významný.	Úpravy dávok diltiazemu sa majú riadiť klinickou odpoveďou, keď sa podáva súbežne s Atriplou (pozri súhrn charakteristických vlastností lieku pre diltiazem).

diltiazem/emtricitabín	Interakcia sa neštudovala.	
diltiazem/tenofovir-dizoproxil	Interakcia sa neštudovala.	
verapamil, felodipín, nifedipín a nikardipín	Interakcia s efavirenzom, emtricitabínom alebo tenofovir-dizoproxilom sa neštudovala. Pri súbežnom podávaní efavirensu s blokátorom kalciového kanála, ktorý je substrátom enzýmu CYP3A4, existuje možnosť zníženia plazmatických koncentrácií blokátora kalciového kanála.	Úpravy dávok blokátora kalciového kanála sa majú riadiť klinickou odpoveďou, keď sa podáva súbežne s Atriplou (pozri súhrn charakteristických vlastností lieku pre blokátor kalciového kanála).
LIEČIVÁ ZNIŽUJÚCE LIPIDY		
Inhibítory HMG Co-A reductázy		
atorvastatín/efavirens (10 mg q.d./600 mg q.d.)	atorvastatín: AUC: ↓ 43 % (↓ 34 až ↓ 50) C _{max} : ↓ 12 % (↓ 1 až ↓ 26) 2-hydroxyatorvastatín: AUC: ↓ 35 % (↓ 13 až ↓ 40) C _{max} : ↓ 13 % (↓ 0 až ↓ 23) 4-hydroxyatorvastatín: AUC: ↓ 4 % (↓ 0 až ↓ 31) C _{max} : ↓ 47 % (↓ 9 až ↓ 51) celkovo aktívne inhibítory HMG Co-A reductázy: AUC: ↓ 34 % (↓ 21 až ↓ 41) C _{max} : ↓ 20 % (↓ 2 až ↓ 26)	Hladiny cholesterolu sa majú pravidelne sledovať. Keď sa atorvastatín podáva súbežne s Atriplou, môže byť potrebná úprava dávkovania atorvastatínu (pozri súhrn charakteristických vlastností lieku pre atorvastatín).
atorvastatín/emtricitabín	Interakcia sa neštudovala.	
atorvastatín/tenofovir-dizoproxil	Interakcia sa neštudovala.	
pravastatín/efavirens (40 mg q.d./600 mg q.d.)	pravastatín: AUC: ↓ 40 % (↓ 26 až ↓ 57) C _{max} : ↓ 18 % (↓ 59 až ↑ 12)	Hladiny cholesterolu sa majú pravidelne sledovať. Keď sa pravastatín podáva súbežne s Atriplou, môže byť potrebná úprava dávkovania pravastatínu (pozri súhrn charakteristických vlastností lieku pre pravastatín).
pravastatín/emtricitabín	Interakcia sa neštudovala.	
pravastatín/tenofovir-dizoproxil	Interakcia sa neštudovala.	

simvastatín/efavirenz (40 mg q.d./600 mg q.d.)	<p>simvastatín: AUC: ↓ 69 % (↓ 62 až ↓ 73) C_{max}: ↓ 76 % (↓ 63 až ↓ 79)</p> <p>kyselina simvastatínová: AUC: ↓ 58 % (↓ 39 až ↓ 68) C_{max}: ↓ 51 % (↓ 32 až ↓ 58)</p> <p>celkovo aktívne inhibítory HMG Co-A reduktázy: AUC: ↓ 60 % (↓ 52 až ↓ 68) C_{max}: ↓ 62 % (↓ 55 až ↓ 78) (indukcia CYP3A4)</p> <p>Súbežné podávanie efavirenu s atorvastatínom, pravastatínom alebo simvastatínom neovplyvnilo hodnoty AUC alebo C_{max} efavirenu.</p>	Hladiny cholesterolu sa majú pravidelne sledovať. Keď sa simvastatín podáva súbežne s Atriplou, môže byť potrebná úprava dávkovania simvastatínu (pozri súhrn charakteristických vlastností lieku pre simvastatín).
simvastatín/emtricitabín	Interakcia sa neštudovala.	
simvastatín/tenofovir-dizoproxil	Interakcia sa neštudovala.	
rosuvastatín/efavirenz	Interakcia sa neštudovala. Rosuvastatín je prevažne vylučovaný v nezmenenej forme stolicou, preto sa interakcia s efavirenzom nepredpokladá.	Atripla a rosuvastatín sa môžu podávať súbežne bez úpravy dávky.
rosuvastatín/emtricitabín	Interakcia sa neštudovala.	
rosuvastatín/tenofovir-dizoproxil	Interakcia sa neštudovala.	
HORMONÁLNE KONTRACEPTÍVA		
Orálne: etinylestradiol+norgestimát/efavirenz (0,035 mg+0,25 mg q.d./600 mg q.d.)	<p>etinylestradiol: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 8 % (↑ 14 to ↓ 25)</p> <p>norelgestromín (aktívny metabolit): AUC: ↓ 64 % (↓ 62 až ↓ 67) C_{max}: ↓ 46 % (↓ 39 až ↓ 52) C_{min}: ↓ 82 % (↓ 79 až ↓ 85)</p> <p>levonorgestrel (aktívny metabolit): AUC: ↓ 83 % (↓ 79 až ↓ 87) C_{max}: ↓ 80 % (↓ 77 až ↓ 83) C_{min}: ↓ 86 % (↓ 80 až ↓ 90) (indukcia metabolizmu)</p> <p>efavirenz: žiadna klinicky významná interakcia. Klinický význam týchto účinkov nie je známy.</p>	Okrem hormonálnych kontraceptív sa musí používať spoľahlivá metóda bariérovej antikoncepcie (pozri časť 4.6).
etinylestradiol/tenofovir-dizoproxil (-/245 mg q.d.)	<p>etinylestradiol: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p>	
norgestimát/etinylestradiol/ emtricitabín	Interakcia sa neštudovala.	

Injekcia: depomedroxyprogesterón acetát (DMPA)/efavirenz (150 mg i.m. jedna dávka DMPA)	V 3-mesačnej štúdií zameranej na interakciu liekov neboli pozorované významné rozdiely v MPA farmakokinetických parametroch medzi pacientmi užívajúcimi antiretrovirálnu liečbu obsahujúcu efavirenz a pacientmi bez antiretrovirálnej liečby. Podobné výsledky zistili aj iní skúšajúci, hoci plazmatické hladiny MPA boli v druhej štúdií premenlivejšie. V oboch štúdiách zostali hladiny progesterónu v plazme u pacientov užívajúcich efavirenz a DMPA nízke v súlade s potlačením ovulácie.	Vzhľadom na obmedzené množstvo dostupných informácií sa okrem hormonálnych kontraceptív musí používať spoľahlivá metóda bariérovej antikoncepcie (pozri časť 4.6).
DMPA/tenofovir-dizoproxil	Interakcia sa neštudovala.	
DMPA/emtricitabín	Interakcia sa neštudovala.	
Implantát: etonogestrel/efavirenz	Interakcia sa neštudovala. Môže sa očakávať znížená expozícia etonogestrelu (indukcia CYP3A4). Ojedinele sa vyskytli postmarketingové hlásenia o zlyhaní antikoncepcie s etonogestrelom u pacientov vystavených efavirenz.	Okrem hormonálnych kontraceptív sa musí používať spoľahlivá metóda bariérovej antikoncepcie (pozri časť 4.6).
etonogestrel/tenofovir-dizoproxil	Interakcia sa neštudovala.	
etonogestrel/emtricitabín	Interakcia sa neštudovala.	
IMUNOSUPRESÍVA		
Imunosupresíva metabolizované CYP3A4 (napr. cyklosporín, takrolimus, sirolimus)/efavirenz	Interakcia sa neštudovala. ↓ expozícia imunosupresíva sa dá očakávať (indukcia CYP3A4). Pri týchto imunosupresívach sa nepredpokladá, že budú mať účinok na expozíciu efavirenz.	Môže sa vyžadovať úprava dávkovania imunosupresíva. Po začatí alebo ukončení liečby Atriplou sa odporúča podrobné monitorovanie koncentrácie imunosupresíva minimálne dva týždne (kým sa koncentrácia neustáli).
takrolimus/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil (0,1 mg/kg q.d./200 mg/245 mg q.d.)	takrolimus: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔ emtricitabín: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔ tenofovir-dizoproxil: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔	

OPIOIDY		
metadón/efavirenz (35 – 100 mg q.d./600 mg q.d.)	metadón: AUC: ↓ 52 % (↓ 33 až ↓ 66) C _{max} : ↓ 45 % (↓ 25 až ↓ 59) (indukcia CYP3A4) V štúdií HIV infikovaných narkomanov viedlo súbežné podanie efavirenz s metadónom k zníženiu plazmatických hladín metadónu a k opioidným abstinenčným príznakom. Aby sa zmiernili abstinenčné príznaky, bola dávka metadónu zvýšená priemerne o 22 %.	Je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu spolu s Atriplou vzhľadom na riziko predĺženia QTc intervalu (pozri časť 4.3).
metadón/tenofovir-dizoproxil (40 – 110 mg q.d./245 mg q.d.)	metadón: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	
metadón/emtricitabín	Interakcia sa neštudovala.	
buprenorfín/naloxón/efavirenz	buprenorfín: AUC: ↓ 50 % norbuprenorfín: AUC: ↓ 71 % efavirenz: Žiadna klinicky významná farmakokinetická interakcia.	Napriek zníženiu expozície buprenorfínu sa u žiadnych pacientov neprejavili abstinenčné príznaky. Pri súbežnom podávaní s Atriplou nemusí byť úprava dávky buprenorfínu nevyhnutná.
buprenorfín/naloxón/emtricitabín	Interakcia sa neštudovala.	
buprenorfín/naloxón/tenofovir-dizoproxil	Interakcia sa neštudovala.	

¹ Predominantný cirkulujúci metabolit sofosbuviru.

Štúdie uskutočnené s inými liekmi

Pri podávaní efavirenz s azitromycínom, cetirizínom, fosamprenavirom/ritonavriom, lorazepamom, nelfinavirom, zidovudínom, antacidami obsahujúcimi hydroxid hlinitý/hydroxid horečnatý, famotidínom alebo flukonazolom nedošlo k žiadnym klinicky významným farmakokinetickým interakciám. Možnosť interakcií efavirenz s inými azolovými antimykotikami, napr. ketokonazolom, sa neskúmala.

Pri podávaní emtricitabínu so stavudínom, zidovudínom alebo famciklovirom nedošlo ku klinicky významným farmakokinetickým interakciám. Pri súbežnom podávaní tenofovir-dizoproxilu s emtricitabínom, nelfinavirom alebo ribavirínom sa nevyskytli žiadne klinicky významné farmaceutické interakcie.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v reprodukčnom veku (pozri nižšie a časť 5.3)

Ženy užívajúce Atriplu sa majú vyhnúť otehotneniu. Ženy v reprodukčnom veku majú pred nasadením Atriplu absolvovať tehotenský test.

Antikoncepcia u mužov a žien

Počas liečby Atriplou je vždy potrebné používať bariérovú antikoncepciu v kombinácii s inými antikoncepčnými metódami (napríklad perorálne alebo iné hormonálne kontraceptíva, pozri časť 4.5). Vzhľadom na dlhý polčas efavirenz sa počas 12 týždňov po ukončení užívania Atriply odporúča použitie primeraných antikoncepčných opatrení.

Gravidita

Efavirenz: Vyskytlo sa sedem retrospektívnych hlásení o nálezoch konzistentných s defektmi neurálnej trubice vrátane meningomyelokély, všetky u matiek vystavených režimom obsahujúcim efavirenz (okrem akýchkoľvek tabliet obsahujúcich fixnú kombináciu dávky efavirenz) v prvom trimestri. Dva ďalšie prípady (1 prospektívny a 1 retrospektívny), vrátane udalostí konzistentných s defektmi neurálnej trubice, boli hlásené pri tablete obsahujúcej fixnú kombináciu efavirenz, emtricitabínu a tenofovir-dizoproxil. Kauzálny vzťah týchto príhod k používaniu efavirenz nebol stanovený a menovateľ nie je známy. Keďže sa defekty neurálnej trubice vyskytujú počas prvých 4 týždňov fetálneho vývoja (obdobie počas ktorého sa neurálne trubice uzatvárajú), toto možné riziko by sa týkalo žien vystavených efavirenz počas prvého trimestra gravidity.

Do júla 2013 dostal Register gravidít s antiretrovirusovou liečbou (APR) prospektívne hlásenia o 904 graviditách s expozíciou režimom obsahujúcim efavirenz počas prvého trimestra, končiacich sa 766 živými pôrodnami. U jedného dieťaťa sa hlásil defekt neurálnej trubice a frekvencia a typ ostatných vrodených chýb boli podobné chybám, ktoré sa pozorovali u detí vystavených režimom bez efavirenz, ako aj chybám v HIV negatívnych kontrolných skupinách. Výskyt defektov neurálnej trubice sa vo všeobecnej populácii pohybuje od 0,5 – 1 prípadu na 1 000 živých pôrodov.

Malformácie boli pozorované na plodoch opíc liečených efavirenzom (pozri časť 5.3).

Emtricitabín a tenofovir-dizoproxil: Veľké množstvo údajov u gravidných žien (viac ako 1 000 ukončených gravidít) nepoukazuje na malformácie alebo fetálnu/neonatálnu toxicitu, spájanú s emtricitabínom a tenofovir-dizoproxilom. Štúdie na zvieratách s emtricitabínom a tenofovir-dizoproxilom nepoukazujú na reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Atripla sa nemá používať počas tehotenstva, pokiaľ si klinický stav ženy nevyžaduje liečbu efavirenzom, emtricitabínom alebo tenofovir-dizoproxilom.

Dojčenie

Preukázalo sa, že efavirenz, emtricitabín a tenofovir sa vylučujú do ľudského mlieka. Nie sú dostatočné informácie o účinkoch efavirenz, emtricitabínu a tenofoviru u novorodencov/dojčiat. Riziko hroziace dojčatám nie je možné vylúčiť. Preto sa Atripla nemá užívať počas laktácie.

Vo všeobecnosti sa odporúča aby ženy, infikované HIV nedoјčili svoje deti, aby nedošlo k prenosu HIV na dieťa.

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne ľudské údaje o účinkoch Atriply. Štúdie na zvieratách neoznačujú žiadne nepriaznivé účinky efavirenz, emtricitabínu alebo tenofovir-dizoproxilom na fertilitu.

4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Počas liečby efavirenzom, emtricitabínom a tenofovir-dizoproxilom bol však hlásený závrat. Efavirenz môže tiež spôsobiť poruchu koncentrácie a/alebo somnolenciu. Pacientov je potrebné poučiť, že ak sa u nich vyskytnú tieto príznaky, nemajú vykonávať potenciálne nebezpečné úlohy, napr. viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Kombinácia efavirenzu, emtricitabínu a tenofovir-dizoproxilú sa študovala na 460 pacientoch ako kombinácia tablety Atripla buď s pevnou dávkou (štúdia AI266073) alebo ako zložené produkty (štúdia GS-01-934). Nežiaduce reakcie boli všeobecne veľmi konzistentné s tými, ktoré sa vyskytli v predchádzajúcich štúdiách jednotlivých zložiek. Najčastejšie nežiaduce reakcie, ktoré sa považovali za snád' alebo pravdepodobne súvisiace s užívaním Atriply u pacientov liečených až 48 týždňov v štúdiu AI266073, boli psychiatrické poruchy (16 %), poruchy nervovej sústavy (13 %) a gastrointestinálne poruchy (7 %).

Hlásené boli závažné kožné reakcie ako Stevensov-Johnsonov syndróm a multiformný erytém, neuropsychiatrické nežiaduce reakcie (vrátane hlbokých depresí, samovrážd, správania podobného psychóze, záchvatov), závažné hepatické príhody, pankreatické a laktátové acidózy (v niektorých prípadoch fatálne).

Tiež boli hlásené zriedkavé prípady renálneho poškodenia, renálneho zlyhania a menej časté prípady proximálnej renálnej tubulopatie (vrátane Fanconiho syndrómu), čo niekedy viedlo ku kostným abnormalitám (niekedy prispievali k zlomeninám). Monitorovanie renálnej funkcie sa odporúča u pacientov užívajúcich Atriplu (pozri časť 4.4).

Zastavenie liečby Atriplou u pacientov infikovaných HIV a zároveň aj HBV môže súvisieť s ťažkým akútnym zhoršením hepatitídy (pozri časť 4.4).

Užívanie Atriply s jedlom môže zvýšiť expozíciu efavirenzu a viesť k zvýšeniu frekvencie výskytu nežiaducich reakcií (pozri časti 4.4 a 5.2).

Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

Nežiaduce reakcie z klinickej štúdie a po uvedení Atriply a jednotlivých zložiek Atriply na trh, a to v antiretrovirusovej kombinovanej terapii, sú uvedené nižšie v tabuľke 2 podľa triedy orgánových systémov, frekvencie a zložky (zložiek) Atriply, ktorým sa pripisujú nežiaduce reakcie. V rámci každej skupiny frekvencie sa nežiaduce účinky uvádzajú v poradí klesajúcej závažnosti. Frekvencie sú definované ako veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$) alebo zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ to $< 1/1000$).

Nežiaduce reakcie súvisiace s užívaním Atriply:

Nežiaduce reakcie vyžadujúce si liečbu hlásené v rámci štúdie AI266073 (po dobu 48 týždňov, n = 203), ktoré sa považovali za možno alebo pravdepodobne súvisiace s Atriplou, ktoré však nesúviseli so žiadnou z jednotlivých zložiek Atriply, zahŕňali:

Časté: - anorexia

Menej časté: - sucho v ústach
- nesúvislá reč
- zvýšená chuť na jedlo
- znížené libido
- myalgia

Tabuľka 2: Nežiaduce reakcie súvisiace s Atriplou uvedené podľa zložky (zložiek) Atriply, ktorej (ktorým) sa pripisujú nežiaduce reakcie.

Atripla			
	Efavirenz	Emtricitabín	Tenofovir-dizoproxil
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému:</i>			
Časté		neutropénia	
Menej časté		anémia ¹	
<i>Poruchy imunitného systému:</i>			
Časté		alergická reakcia	
Menej časté	precitlivenosť ²		
<i>Poruchy metabolizmu a výživy:</i>			
Veľmi časté			hypofosfátémia ²
Časté	hypertriglyceridémia ³	hyperglykémia, hypertriglyceridémia	
Menej časté	hypercholesterolémia ³		hypokaliémia ²
Zriedkavé			laktátová acidóza
<i>Psychické poruchy</i>			
Časté	depresia (závažná v 1,6 %) ³ , úzkosť ³ , abnormálne sny ³ , insomniá ³	abnormálne sny, insomniá	
Menej časté	pokusy o samovraždu ³ , predstavy o samovražde ³ , psychóza ³ , mánia ³ , paranoja ³ , halucinácie ³ , euforická nálada ³ , citová labilita ³ , stav zmätenosti ³ , agresia ³ , katatónia ³		
Zriedkavé	uskutočnená samovražda ^{3,4} , bludy ^{3,4} , neuróza ^{3,4}		
<i>Poruchy nervového systému:</i>			
Veľmi časté		bolesť hlavy	závrat
Časté	poruchy cerebrálnej koordinácie a rovnováhy ³ , somnolencia (2,0 %) ³ , bolesť hlavy (5,7 %) ³ , porucha pozornosti (3,6 %) ³ , závrat (8,5 %) ³	závrat	bolesť hlavy
Menej časté	kŕče ³ , amnézia ³ , poruchy myslenia ³ , ataxia ³ , poruchy koordinácie ³ , agitácia ³ , tremor		
<i>Poruchy oka:</i>			
Menej časté	nejasné videnie		
<i>Poruchy ucha a labyrintu:</i>			
Menej časté	tinitus, vertigo		
<i>Poruchy ciev</i>			
Menej časté	sčervenanie		

<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu:</i>			
Veľmi časté		hnačka, nauzea	hnačka, vracanie, nauzea
Časté	hnačka, vracanie, bolesť brucha, nauzea	zvýšená amyláza vrátane zvýšenia pankreatickej amylázy, zvýšená sérová lipáza, vracanie, bolesť brucha, dyspepsia	bolesti brucha, abdominálna distenzia, flatulencia
Menej časté	pankreatitída		pankreatitída
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest:</i>			
Časté	zvýšená asparátaminotransferáza (AST), zvýšená alanínaminotransferáza (ALT), zvýšená glutamyltransferáza (GGT)	zvýšená sérová AST alebo zvýšená sérová ALT, hyperbilirubínémia	zvýšené transaminázy
Menej časté	akútna hepatitída		
Zriedkavé	zlyhanie pečene ^{3,4}		hepatická steatóza, hepatitída
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva:</i>			
Veľmi časté	vyrážka (mierna až ťažká 11,6 %, všetky stupne, 18%) ³		vyrážka
Časté	pruritus	vezikulobulózna vyrážka, pustulárna vyrážka, makulopapulárna vyrážka, vyrážka, pruritus, urtikária, zmena sfarbenia kože (zvýšená pigmentácia) ¹	
Menej časté	Stevensov-Johnsonov syndróm, multiformný erytém ³ , ťažká vyrážka (< 1 %)	angioedém ⁴	
Zriedkavé	fotoalergická dermatitída		angioedém
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva:</i>			
Veľmi časté		zvýšená kreatínkináza	
Menej časté			rabdomyolýza ² , svalová slabosť ²
Zriedkavé			osteomalácia (uvádzaná ako bolesť kostí a zriedka spôsobujúca fraktúry) ^{2,4} , myopatia ²

<i>Poruchy obličiek a močových ciest:</i>			
Menej časté			zvýšený kreatinín, proteínúria, proximálna renálna tubulopatia vrátane Fanconioho syndrómu
Zriedkavé			zlyhanie obličiek (akútne či chronické), akútna tubulárna nekróza, nefritída (vrátane akútnej intersticiálnej nefritídy) ⁴ , nefrogénny diabetes insipidus
<i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov:</i>			
Menej časté	gynekomastia		
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:</i>			
Veľmi časté			asténia
Časté	únava	bolesť, asténia	

¹ Anémia bola častá a zmena sfarbenia pokožky (zvýšená pigmentácia) bola veľmi častá po podaní emtricitabínu detským pacientom.

² Táto nežiaduca reakcia sa môže vyskytnúť ako dôsledok proximálnej renálnej tubulopatie. Nepovažuje sa za príčinne súvisiacu s tenofovir-dizoproxilom v neprítomnosti proximálnej obličkovej tubulopatie.

³ Ďalšie podrobnosti nájdete v časti 4.8 Opis vybraných nežiaducich reakcií.

⁴ Táto nežiaduca reakcia bola identifikovaná po uvedení na trh v sledovaní buď efavirenzou, ambicitabínu alebo tenofovir-dizoproxilom. Frekvenčná kategória bola odhadovaná zo štatistického výpočtu na základe celkového počtu pacientov liečených efavirenzom v klinických skúšaniach (n = 3969) alebo pacientov s expozíciou embitricitabínu v randomizovaných kontrolovaných klinických skúšaniach (n = 1563) alebo pacientov s expozíciou tenofovir-dizoproxilom v randomizovaných kontrolovaných skúšaniach a v rozšírenom prístupovom programe (n = 7319).

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Vyrážka: V klinických skúšaniach efavirenzou boli vyrážky spravidla mierne až stredne ťažké makulopapulárne kožné erupcie, ktoré sa vyskytli v priebehu prvých dvoch týždňov od začiatku terapie efavirenzom. U väčšiny pacientov vyrážka ustúpila pri pokračujúcej liečbe efavirenzom v priebehu jedného mesiaca. Pacientom, ktorí prerušili terapiu kvôli vyrážke, je možné znovu nasadiť Atriplu. Pri opätovnom nasadení Atriply sa odporúča použiť vhodné antihistaminiká a/alebo kortikosteroidy.

Psychiatrické príznaky: U pacientov s anamnézou psychiatrických porúch je väčšie riziko závažných psychiatrických nežiaducich reakcií, ktoré sú uvedené v stĺpci efavirenzou v tabuľke 2.

Príznaky zo strany nervového systému: Príznaky v nervovom systéme sú časté pri efavirenze, jednej zo zložiek Atriply. V klinicky kontrolovaných štúdiách efavirenzou sa vyskytli príznaky v nervovom systéme miernej až závažnej intenzity u 19 % (závažné – 2 %) pacientov a u 2 % pacientov sa prerušila liečba pre tieto príznaky. Príznaky zo strany nervového systému sa obvykle vyskytnú počas prvého dňa alebo počas prvých dvoch dní liečby efavirenzom a zvyčajne ustúpia po prvých dvoch až štyroch týždňoch. Môžu sa vyskytnúť častejšie, keď sa Atripla užíva súčasne s jedlom, pravdepodobne z dôvodu zvýšenia plazmatických hladín efavirenzou (pozri časť 5.2). Zdá sa, že podávanie lieku večer pred spaním zlepšuje znášanlivosť týchto príznakov (pozri časť 4.2).

Zlyhanie pečene pri užívaní efavirenzou: Zlyhanie pečene, ktoré sa uvádzajú v hláseniach po uvedení na trh, vrátane prípadov u pacientov s dovtedy neexistujúcim ochorením pečene alebo inými identifikovateľnými faktormi boli niekedy charakterizované prudkým priebehom, ktorý vyústil v niektorých prípadoch do transplantácie alebo úmrtia.

Poškodenie obličiek: Keďže Atripla môže spôsobovať renálne poškodenie, odporúča sa monitorovanie renálnej funkcie (pozri časti 4.4 a 4.8 Súhrn bezpečnostného profilu). Proximálna renálna tubulopatia sa vo všeobecnosti vyriešila alebo zlepšila po ukončení podávania tenofovir-dizoproxil. U niektorých pacientov sa však poklesy klírensu kreatinínu úplne nevyriešili napriek vysadeniu tenofovir-dizoproxil. U pacientov ohrozených poškodením funkcie obličiek (napríklad pacienti s východiskovými renálnymi rizikovými faktormi, pokročilým HIV ochorením alebo pacienti, ktorým sú súbežne podávané nefrotoxické lieky) existuje zvýšené riziko výskytu neúplného obnovenia renálnej funkcie napriek vysadeniu tenofovir-dizoproxil (pozri časť 4.4).

Interakcia s didanozínom: Súbežné užívanie Atriply a didanozínu sa neodporúča, lebo to vyústi do 40 – 60 % zvýšenia systémovej expozície didanozínu, ktoré môže zvýšiť riziko nežiaducich reakcií súvisiacich s didanozínom (pozri časť 4.5). Zriedkavo bola hlásená pankreatitída a laktátová acidóza, v niektorých prípadoch fatálna.

Metabolické parametre: Počas antiretrovírusovej liečby sa môže zvýšiť telesná hmotnosť a hladiny lipidov a glukózy v krvi (pozri časť 4.4).

Syndróm imunitnej reaktívácie: U pacientov infikovaných vírusom HIV s ťažkou imunodeficienciou môže v čase nasadenia CART vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne infekcie. Boli tiež zaznamenané aj poruchy imunitného systému (ako je Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída); avšak zaznamenaný čas do ich nástupu je rôznorodejší a tieto udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby (pozri časť 4.4).

Osteonekróza: Boli hlásené prípady osteonekrózy, obzvlášť u pacientov so všeobecne uznávanými rizikovými faktormi, pokročilým HIV ochorením alebo s dlhodobou expozíciou CART. Frekvencia osteonekrózy nie je známa (pozri časť 4.4).

Deti a dospelí

U detí do 18 rokov nie je k dispozícii dostatok údajov o bezpečnosti. Atripla sa v tejto populácii neodporúča (pozri časť 4.2).

Iné osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti: Atripla sa neštudovala u pacientov starších ako 65 rokov. U starších pacientov sa pravdepodobnejšie vyskytuje zhoršenie hepatickej alebo renálnej funkcie, a preto pri liečbe starších pacientov Atriplou treba byť opatrný (pozri časti 4.2).

Pacienti s poškodením funkcie obličiek: Keďže tenofovir-dizoproxil môže spôsobiť renálnu toxicitu, odporúča sa dôkladné sledovanie renálnej funkcie u každého pacienta s nezávažným renálnym poškodením liečeného Atriplou (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.2).

Pacienti súbežne infikovaní vírusmi HIV/HSV alebo HCV: Počas štúdie GS-01-934 sa súbežne infikoval vírusom HSV (n = 13) alebo HCV (n = 26) iba obmedzený počet pacientov. Profil nežiaducich reakcií efavirenzu, emtricitabínu a tenofovir-dizoproxil u pacientov súbežne infikovaných vírusmi HIV/HSV alebo HIV/HCV bol podobný profilu, ktorý bol pozorovaný u pacientov infikovaných vírusom HIV bez súbežnej infekcie. Zvýšenia AST a ALT sa však podľa očakávania vyskytli v tejto populácii pacientov častejšie ako v bežnej populácii infikovanej vírusom HIV.

Exacerbácie hepatitídy po vysadení liečby: U HIV infikovaných pacientov so súčasnou infekciou HSV sa môžu po vysadení liečby objaviť klinické a laboratórne príznaky hepatitídy (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

U niektorých pacientov, ktorí náhodne užili 600 mg efavirentu dvakrát denne, bol hlásený nárast príznakov zo strany nervového systému. U jedného pacienta sa vyskytli mimovoľné svalové kontrakcie.

Ak dôjde k predávkovaniu, pacient sa musí sledovať na symptómy toxicity (pozri časť 4.8) a v prípade potreby sa musí aplikovať štandardná podporná liečba.

Na odstránenie nevstrebáneho efavirentu je možné podať aktívne uhlie. Špecifické antidotum na predávkovanie efavirentom neexistuje. Vzhľadom na to, že efavirent sa silne viaže na proteíny, je nepravdepodobné, že by sa dialýzou podarilo odstrániť významnejšie množstvá liečiva z krvi.

Až 30 % dávky emtricitabínu a približne 10 % dávky tenofoviru môže byť odstránených hemodialýzou. Nie je známe, či sa emtricitabín alebo tenofovir môže odstrániť peritoneálnou dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotiká na systémové použitie, antivirotiká na liečbu infekcií HIV, kombinácie,
ATC kód: J05AR06

Mechanizmus účinku a farmakodynamické účinky

Efavirent je NNRTI HIV-1. Efavirent nekompetitívne inhibuje HIV-1 reverznú transkriptázu (RT) a významne neinhibuje RT alebo bunkové polymerázy (α , β , γ , and δ) kyseliny deoxyribonukleovej (DNA) vírusu ľudskej imunodeficiencie-2 (HIV-2). Emtricitabín je nukleozidový analóg cytidínu. Tenofovir-dizoproxil sa *in vivo* konvertuje na tenofovir, nukleozidomonofosfátový (nukleotidový) analóg adenzínmonofosfátu.

Emtricitabín sa fosforyluje celulárnymi enzýmami na emtricitabíntrifosfát a tenofovir sa fosforyluje na tenofovirdifosfát. Štúdie *in vitro* ukázali, že emtricitabín aj tenofovir sa môžu pri vzájomnej kombinácii v bunkách plne fosforylovať. Emtricitabíntrifosfát a tenofovirdifosfát kompetitívne inhibujú reverznú transkriptázu HIV-1, čo vedie k ukončeniu DNA reťazca.

Emtricitabíntrifosfát aj tenofovirdifosfát sú slabými inhibítormi DNA polymeráz cicavcov a *in vitro* a *in vivo* sa nevyskytol žiaden dôkaz toxicity na mitochondrie.

Elektrofyziológia srdca

Účinok efavirentu na QTc interval bol hodnotený v nezaslepenom, pozitívnom a placebom kontrolovanom prekríženom skúšaní zameranom na QT s obdobím s jednou fixnou sekvenciou 3 s 3 liečbami u 58 zdravých účastníkov obohatených o polymorfizmus CYP2B6. Stredná hodnota C_{max} efavirentu u účastníkov s CYP2B6 *6/*6 genotypom po podávaní 600 mg dennej dávky po dobu 14 dní bola 2,25-násobkom strednej hodnoty C_{max} pozorovanej u účastníkov s CYP2B6 *1/*1 genotypom. Bol pozorovaný pozitívny súvis medzi koncentráciou efavirentu a predĺžením QTc intervalu. Na základe súvisu medzi koncentráciou a QTc intervalom stredná hodnota predĺženia QTc

intervalu a jeho horný limit 90 % intervalu spoľahlivosti je 8,7 ms a 11,3 ms u účastníkov s CYP2B6*6/*6 genotypom po podávaní 600 mg denne dávky po dobu 14 dní (pozri časť 4.5).

Antivírusová aktivita *in vitro*

Efavirenz preukázal antivírusovú aktivitu proti väčšine izolátov, ktoré nepatria do vetvy B (subtypy A, AE, AG, C, D, F, G, J a N), ale mal zníženú antivírusovú aktivitu proti vírusom skupiny O. Emtricitabín vykazoval antivírusovú aktivitu proti HIV-1 vetvám A, B, C, D, E, F a G. Tenofovir vykazoval antivírusovú aktivitu proti HIV-1 skupinám A, B, C, D, E, F, G a O. Emtricitabín aj tenofovir preukázali špecifickú kmeňovú aktivitu proti HIV-2 a antivírusovú aktivitu proti HBV.

V štúdiách kombinácií *in vitro* hodnotiacich antivírusovú aktivitu efavirenu v kombinácii s emtricitabínom, efavirenu v kombinácii s tenofovirom a emtricitabínu v kombinácii s tenofovirom boli pozorované aditívne až synergické antivírusové účinky.

Rezistencia

Rezistencia na efavirenz môže byť selektovaná *in vitro* a viedla k samostatným alebo mnohopočetným substitúciám aminokyselín v HIV-1 RT vrátane L100I, V108I, V179D a Y181C. K103N bola najčastejšie pozorovaná substitúcia v RT v izolátoch vírusu od pacientov, u ktorých došlo k opätovnému zvýšeniu vírusovej záťaže počas klinických štúdií s efavirenzom. Pozorovali sa aj substitúcie v RT v polohách 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 alebo 225, ale v nižšej frekvencii a často len v kombinácii s K103N. Profily skríženej rezistencie na efavirenz, nevirapín a delavirdín *in vitro* preukázali, že substitúcia K103N je zodpovedná za stratu citlivosti voči všetkým trom NNRTI.

Možnosť vzniku skríženej rezistencie medzi efavirenzom a NRTI je nízka, keďže ide o rozdielne cieľové väzobné miesta a rozdielny mechanizmus účinku. Možnosť vzniku skríženej rezistencie medzi efavirenzom a PI je malá, pretože ide o rozdielne cieľové enzýmy.

Rezistencia na emtricitabín alebo tenofovir sa pozorovala *in vitro* a u niektorých HIV-1 infikovaných pacientov v dôsledku vzniku M184V alebo M184I substitúcie v RT s emtricitabínom alebo K65R substitúcie v RT s tenofovirom. Vírusy rezistentné voči emtricitabínu s M184V/I mutáciou boli skrížene rezistentné voči lamivudínu, ale zachovali si citlivosť voči didanozínu, stavudínu, tenofoviru a zidovudínu. K65R mutácia sa môže tiež selektovať abakavirom alebo didanozínom a vedie k zníženej citlivosti voči týmto látkam a voči lamivudínu, emtricitabínu a tenofoviru. U pacientov s HIV-1 mutáciou K65R je potrebné vyhnúť sa užívaniu tenofovir-dizoproxil. K65R mutácia aj M184V/I mutácia sú naďalej plne citlivé na efavirenz. Ďalej, K70E substitúcia v HIV-1 RT bola selektovaná tenofovirom a vedie k malému zníženiu citlivosti voči abakaviru, emtricitabínu, lamivudínu a tenofoviru.

Pacienti s HIV-1, u ktorých sa exprimovali tri alebo viac mutácií spojených s tymidínovými analógmi (thymidine analogue associated mutations, TAM), ktoré zahŕňali buď M41L, alebo L210W substitúciu v RT, vykazovali zníženú citlivosť na tenofovir-dizoproxil.

In vivo rezistencia (pacienti bez predchádzajúcej skúsenosti s antiretrovírusovou liečbou): Určoval sa genotyp na plazmatických izolátoch HIV-1 od všetkých pacientov, ktorí mali v 144. týždni potvrdenú HIV RNA > 400 kópií/ml alebo ktorí predčasne ukončili liečbu študovaným liekom v 144-týždňovej otvorenej randomizovanej klinickej štúdií (GS-01-934), v ktorej sa používali efavirenz, emtricitabín a tenofovir-dizoproxil ako samostatné liekové formy (alebo ako efavirenz a fixná dvojkombinácia emtricitabínu a tenofovir-dizoproxil (Truvada) od 96. do 144. týždňa) u pacientov bez predchádzajúcej skúsenosti s antiretrovírusovou liečbou (pozri časť *Klinická skúsenosť*). Od 144. týždňa:

- mutácia M184V/I sa pozorovala v 2/19 (10,5 %) analyzovaných izolátoch pacientov zo skupiny s efavirenzom/emtricitabínom/tenofovir-dizoproxilom a v 10/29 (34,5 %) analyzovaných izolátoch pacientov zo skupiny, ktorá dostávala efavirenz + lamivudín/zidovudín (hodnota $p < 0,05$, Fisherov presný test porovnávajúci skupinu

s emtricitabínom + tenofovir-dizoproxilom so skupinou s lamivudínom/zidovudínom medzi všetkými pacientmi),

- pri analýze sa nezistil žiaden vírus s mutáciou K65R alebo K70E,
- genotypová rezistencia na efavirenz, prednostne mutácia K103N, sa vyvinula na víruse od 13/19 (68 %) pacientov skupiny s efavirenzom/emtricitabínom/tenofovir-dizoproxilom a na víruse od 21/29 (72 %) pacientov zo skupiny s efavirenzom + lamivudínom/zidovudínom. Tabuľka č. 3 zobrazuje prehľad vývoja mutácie rezistencie.

Tabuľka č. 3: Vývoj rezistencie v štúdií GS-01-934 v priebehu 144. týždňa

	Efavirenz + emtricitabín + tenofovir-dizoproxil (N = 244)		Efavirenz + lamivudín/zidovudín (N = 243)	
Analýza rezistencie do 144. týždňa	19		31	
Genotypy pri liečbe	19	(100 %)	29	(100 %)
Rezistencia na efavirenz 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 %)

* hodnota $p < 0,05$, Fisherov presný test porovnávajúci skupinu s efavirenzom + emtricitabínom + tenofovir-dizoproxilom so skupinou s efavirenzom + lamivudínom/zidovudínom medzi všetkými pacientmi.

¹ Iné mutácie rezistencie na efavirenz zahŕňali A98G (n = 1), K103E (n = 1), V179D (n = 1) a M230L (n = 1).

² Mutácie spojené s tymidínovými analógmi zahŕňali D67N (n = 1) a K70R (n = 1).

V otvorenej predĺženej fáze štúdie GS-01-934, v ktorej bol liek Atripla podávaný na prázdny žalúdok, sa vyskytli 3 ďalšie prípady rezistencie. Všetci traja pacienti dostávali kombináciu lamivudínu a zidovudínu (Combivir) a efavirenu s pevnou dávkou po dobu 144 týždňov a potom prešli na liek Atripla. U dvoch pacientov s potvrdenou virologickou recidívou sa vyvinuli náhrady efavirenu súvisiace s rezistenciou voči NNRTI vrátane náhrad reverznej transkriptázy K103N, V106V/I/M a Y188Y/C v 240. týždni (po 96 týždňoch užívania lieku Atripla) a v 204. týždni (po 60 týždňoch užívania lieku Atripla). U tretieho pacienta sa nachádzali už existujúce náhrady efavirenu súvisiace s rezistenciou voči NNRTI a náhrada emtricitabínu súvisiaca s rezistenciou voči reverznej transkriptáze M184V, ktoré boli prítomné pri vstupe do predĺženej fázy štúdie liečiva Atripla. Tento pacient zaznamenal neuspokojivú virologickú reakciu a v 180. týždni (po 36 týždňoch užívania lieku Atripla) sa uňho vyvinuli náhrady K65K/R, S68N a K70K/E súvisiace s rezistenciou voči NRTI. Ďalšie informácie týkajúce sa rezistencie na jednotlivé liečivá *in vivo* pozri v súhrne charakteristických vlastností lieku týchto zložiek.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

V 144-týždňovej otvorenej randomizovanej klinickej štúdií (GS-01-934) dostávali pacienti infikovaní HIV-1 bez predchádzajúcej skúsenosti s antiretrovírusovou liečbou buď režim s efavirenzom, emtricitabínom a tenofovir-dizoproxilom jedenkrát denne alebo fixnú kombináciu lamivudínu a zidovudínu (Combivir) podávanú dvakrát denne a efavirenz jedenkrát denne (pozri súhrn charakteristických vlastností lieku Truvada). Pacientom, ktorí absolvovali 144 týždňov liečby v jednom z liečebných ramien v štúdií GS-01-934, sa umožnilo pokračovať v otvorenej predĺženej fáze štúdie s Atriplou podávaným na prázdny žalúdok.

K dispozícii sú údaje pochádzajúce od 286 pacientov, ktorí prešli na liek Atripla: 160 z nich predtým užívalo efavirenz, emtricitabín a tenofovir-dizoproxil a 126 z nich predtým užívalo Combivir

a efavirenz. U oboch skupín úvodnej liečby, ktorým bol podávaný liek Atripla v otvorenej predĺženej fáze štúdie, bola udržiavaná vysoká úroveň virologickej supresie. Po 96 týždňoch liečby pomocou lieku Atripla sa u 82 % pacientov udržali plazmatické kópie HIV-1 RNA < 50 kópií/ml a u 85 % pacientov < 400 kópií/ml (analýza úmyslu liečiť sa (intention to treat – ITT), chýbajúci=zlyhanie).

Štúdia AI266073 bola 48-týždňová otvorená randomizovaná klinická štúdia u pacientov infikovaných HIV porovnávajúca účinnosť Atriply s antiretrovírusovou liečbou pozostávajúcou najmenej z dvoch nukleozidových alebo nukleotidových inhibítorov reverznej transkriptázy (NRTI) s proteázovým inhibítorom alebo nenukleozidovým inhibítorom reverznej transkriptázy, avšak bez režimu obsahujúceho zložky Atriply (efavirenz, emtricitabín a tenofovir-dizoproxil). Atripla sa podávala nalačno (pozri časť 4.2). U pacientov počas predchádzajúcej antiretrovírusovej liečby nikdy nedošlo k virologickému zlyhaniu, nemali žiadne známe mutácie HIV-1, ktoré sú zodpovedné za rezistenciu na ktorúkoľvek z troch zložiek Atriply a pri vstupe do štúdie boli virologicky suprimovaní počas minimálne troch mesiacov. Pacientom sa liečba buď nahradila Atriplou (N = 203) alebo pokračovali vo svojom pôvodnom antiretrovírusovom liečebnom režime (N = 97). Údaje zo štyridsiatich ôsmich týždňov ukázali, že u pacientov, ktorí boli randomizovaní na zmenu liečby Atriplou, sa udržali vysoké úrovne virologickej supresie, porovnateľné s pôvodným liečebným režimom (pozri tabuľku č. 4).

Tabuľka č. 4: Údaje o 48-týždňovej účinnosti zo štúdie AI266073, v ktorej sa Atripla podávala pacientom virologicky suprimovaným počas kombinovanej antiretrovírusovej liečby

Cieľový ukazovateľ	Liečebná skupina		Rozdiel medzi Atriplou a pôvodným liečebným režimom (95 % IS)
	Atripla (N = 203) n/N (%)	Pôvodný liečebný režim (N = 97) n/N (%)	
Pacienti s HIV-1 RNA < 50 kópií/ml			
PVR (KM)	94,5 %	85,5 %	8,9 % (-7,7 % až 25,6 %)
M = vylúčení	179/181 (98,9 %)	85/87 (97,7 %)	1,2 % (-2,3 % až 6,7 %)
M = zlyhanie	179/203 (88,2 %)	85/97 (87,6 %)	0,5 % (-7,0 % až 9,3 %)
Modifikovaná LOCF	190/203 (93,6 %)	94/97 (96,9 %)	-3,3 % (-8,3 % až 2,7 %)
Pacienti s HIV-1 RNA < 200 kópií/ml			
PVR (KM)	98,4 %	98,9 %	-0,5 % (-3,2 % až 2,2 %)
M = vylúčení	181/181 (100 %)	87/87 (100 %)	0 % (-2,4 % až 4,2 %)
M = zlyhanie	181/203 (89,2 %)	87/97 (89,7 %)	-0,5 % (-7,6 % až 7,9 %)

PVR (KM): Čistá virologická odpoveď (pure virologic response) hodnotená Kaplanovou Meierovou (KM) metódou.

M: Chýbajúci.

Modifikovaná LOCF: Post-hoc analýza, v ktorej pacienti, ktorí virologicky zlyhali alebo ukončili liečbu z dôvodu nežiaducich účinkov, boli liečení ako zlyhanie, v prípade ostatných vypadnutí (drop-outs) sa aplikovala metóda LOCF (posledné uskutočnené pozorovanie).

Ak sa analyzujú dve vetvy oddelene, hodnoty odpovede vo vetve s predchádzajúcou PI liečbou boli numericky nižšie pre pacientov prevedených na Atriplu [92,4 % versus 94,0 % pre PVR (analýza senzitivity) pre pacientov užívajúcich Atriplu a SBR, rozdiel (95 % CI) na úrovni -1,6 % (-10,0 %, 6,7 %)]. Vo vetve s predchádzajúcou NNRTI liečbou boli hodnoty odpovede 98,9 % vs 97,4 % pre pacientov liečených Atriplou a SBR, rozdiel (95 % CI) na úrovni 1,4 % (-4,0 %, 6,9 %).

Podobná tendencia bola pozorovaná v analýze podskupiny pacientov so skúsenosťou s liečbou s východiskovou hodnotou HIV-1 RNA < 75 kópií/ml z retrospektívnej kohortnej štúdie (údaje zozbierané za obdobie 20 mesiacov, pozri tabuľku č. 5).

Tabuľka č. 5: Udržanie čistej virologickej odpovede (Kaplanova Meierova metóda – % (štandardná chyba) [95 % interval spoľahlivosti]) v 48. týždni u pacientov so skúsenosťou s liečbou s východiskovou hodnotou HIV-1 RNA < 75 kópií / ml, u ktorých nastala zmena liečby na užívanie Atriply v závislosti od druhu antiretrovirového režimu v predchádzajúcom období (databáza pacientov spoločnosti Kaiser Permanente)

Zložky Atriply v predchádzajúcom období (N=299)	NNRTI režim v predchádzajúcom období (N=104)	PI režim v predchádzajúcom období (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 %]

V súčasnosti nie sú dostupné údaje z klinických štúdií s Atriplou u pacientov, ktorí doteraz nemali skúsenosť s liečbou alebo ktorí boli intenzívne predliečení. Nie je klinická skúsenosť s Atriplou u pacientov, u ktorých dochádza k virologickému zlyhaniu počas antiretrovirového liečebného režimu prvej voľby alebo pri kombinácii s inými antiretrovirovými liečivami.

Pacienti súbežne infikovaní vírusmi HIV a HBV

Obmedzené klinické skúsenosti u pacientov súbežne infikovaných vírusmi HIV a HBV naznačujú, že liečba emtricitabínom alebo tenofovir-dizoproxilom v kombinovanej antiretrovirovej terapii na kontrolu HIV infekcie vedie tiež k redukcii HBV DNA (redukcia 3 log₁₀, resp. redukcia 4 až 5 log₁₀) (pozri časť 4.4).

Deti a dospelí

Bezpečnosť a účinnosť Atriply u detí mladších ako 18 rokov nebola stanovená.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Na stanovenie farmakokinetiky efavirenzu, emtricitabínu a tenofovir-dizoproxilumu samostatne podaných pacientom infikovaným vírusom HIV boli použité samostatné liekové formy efavirenzu, emtricitabínu a tenofovir-dizoproxilumu. Bioekvivalencia jednej filmom obalenej tablety Atriply s jednou filmom obalenou tabletou efavirenzu 600 mg spolu s jednou tvrdou kapsulou emtricitabínu 200 mg a spolu s jednou filmom obalenou tabletou tenofovir-dizoproxilumu 245 mg (ekvivalentnej 300 mg tenofovir-dizoproxilfumarátu) podaných naraz sa stanovila po podaní jednej dávky nalačno zdravým jedincom v štúdiu GS-US-177-0105 (pozri tabuľku č. 6).

Tabuľka č. 6: Súhrn farmakokinetických údajov zo štúdie GS-US-177-0105

Parametre	Efavirenz (n = 45)			Emtricitabín (n = 45)			Tenofovir-dizoproxil (n = 45)		
	Test	Referencia	PGP (%) (90 % IS)	Test	Referencia	PGP (%) (90 % IS)	Test	Referencia	PGP (%) (90 % IS)
C_{max} (ng/ml)	2 264,3 (26,8)	2 308,6 (30,3)	98,79 (92,28, 105,76)	2 130,6 (25,3)	2 384,4 (20,4)	88,84 (84,02, 93,94)	325,1 (34,2)	352,9 (29,6)	91,46 (84,64, 98,83)
AUC_{0-last} (ng·h/ml)	125 623,6 (25,7)	132 795,7 (27,0)	95,84 (90,73, 101,23)	10 682,6 (18,1)	10 874,4 (14,9)	97,98 (94,90, 101,16)	1 948,8 (32,9)	1 969,0 (32,8)	99,29 (91,02, 108,32)
AUC_{inf} (ng·h/ml)	146 074,9 (33,1)	155 518,6 (34,6)	95,87 (89,63, 102,55)	10 854,9 (17,9)	11 054,3 (14,9)	97,96 (94,86, 101,16)	2 314,0 (29,2)	2 319,4 (30,3)	100,45 (93,22, 108,23)
T_{1/2} (h)	180,6 (45,3)	182,5 (38,3)		14,5 (53,8)	14,6 (47,8)		18,9 (20,8)	17,8 (22,6)	

Test: jedna kombinovaná tableta s fixnou dávkou užitá v stave nalačno.

Referencia: jednotlivé podanie tablety efavirenu 600 mg, kapsuly emtricitabínu 200 mg a tablety tenofovir-dizoproxil 300 mg na lačno.

Hodnoty pre test a referenciu dávky sú priemerné hodnoty (% variačný koeficient).

PGP: pomer geometrických priemerov najmenších štvorcov, IS = interval spoľahlivosti.

Absorpcia

U HIV infikovaných vírusom HIV sa maximálne plazmatické koncentrácie efavirenu dosiahli do 5 hodín a koncentrácie rovnovážneho stavu sa dosiahli do 6 až 7 dní. U 35 pacientov užívajúcich efavirenz 600 mg jedenkrát denne bola maximálna koncentrácia (C_{max}) v rovnovážnom stave $12,9 \pm 3,7 \mu\text{M}$ (29 %) [priemer \pm štandardná odchýlka (SD) (variačný koeficient (% CV))], C_{min} v rovnovážnom stave bola $5,6 \pm 3,2 \mu\text{M}$ (57 %) a AUC bola $184 \pm 73 \mu\text{M}\cdot\text{h}$ (40 %).

Emtricitabín sa rýchlo absorbuje a maximálne plazmatické koncentrácie dosahuje za 1 až 2 hodiny po podaní dávky. Po viacnásobnom perorálnom podaní dávky emtricitabínu 20 infikovaným vírusom HIV bola C_{max} v rovnovážnom stave $1,8 \pm 0,7 \mu\text{g/ml}$ (priemer \pm SD) (39 % CV), C_{min} v rovnovážnom stave $0,09 \pm 0,07 \mu\text{g/ml}$ (80 %) a AUC $10,0 \pm 3,1 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (31 %) počas 24-hodinového dávkovacieho intervalu.

Po perorálnom podaní jednorazovej 300-mg dávky tenofovir-dizoproxil HIV-1 infikovaným pacientom nalačno sa maximálne koncentrácie tenofoviru dosiahli v priebehu jednej hodiny a hodnota C_{max} bola $296 \pm 90 \text{ ng/ml}$ (30 %) (priemer \pm SD) (% CV) a hodnota AUC bola $2 287 \pm 685 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$ (30 %). Perorálna biologická dostupnosť tenofoviru z tenofovir-dizoproxil u pacientov, ktorí ho užívali nalačno, bola približne 25 %.

Vplyv jedla

Atripla sa nehodnotila vo vzťahu k príjmu potravy.

Podanie kapsúl efavirenu s jedlom s vysokým obsahom tuku zvýšilo v porovnaní s podaním nalačno priemernú AUC efavirenu o 28 % a C_{max} o 79 %. V porovnaní s podaním nalačno, zvýšilo podanie tenofovir-dizoproxil a emtricitabínu v kombinácii s jedlom s vysokým obsahom tuku alebo s ľahkým jedlom priemernú AUC tenofoviru o 43,6 % a 40,5 % a C_{max} o 16 % a 13,5 % bez ovplyvnenia expozícií emtricitabínu.

Atripla sa odporúča podávať na prázdny žalúdok, pretože jedlo môže zvýšiť expozíciu efavirenu a môže viesť k nárastu frekvencie nežiaducich reakcií (pozri časti 4.4 a 4.8). Po podaní Atriply na prázdny žalúdok sa predpokladá približne o 30 % nižšia expozícia (AUC) tenofoviru ako pri podaní jeho samostatnej zložky tenofovir-dizoproxil spolu s jedlom (pozri časť 5.1).

Distribúcia

Efavirenz sa silne viaže (> 99 %) na bielkoviny ľudskej plazmy, predovšetkým albumín.

Väzba emtricitabínu na ľudské plazmatické proteíny *in vitro* je < 4 % a v rozmedzí 0,02 až 200 µg/ml nezávisela od koncentrácie. Po intravenóznom podaní bol distribučný objem emtricitabínu približne 1,4 l/kg. Po perorálnom podaní sa emtricitabín rozsiahlo distribuuje do celého organizmu. Priemerný pomer koncentrácie v plazme v porovnaní s krvou bol približne 1,0 a priemerný pomer koncentrácie v semene oproti plazme bol približne 4,0.

Väzba tenofoviru na ľudské plazmatické proteíny *in vitro* je < 0,7 % a na sérové proteíny *in vitro* je 7,2 % v rozmedzí koncentrácií tenofoviru 0,01 až 25 µg/ml. Po intravenóznom podaní bol distribučný objem tenofoviru približne 800 ml/kg. Po perorálnom podaní sa tenofovir rozsiahlo distribuuje do celého organizmu.

Biotransformácia

Štúdie u ľudí a štúdie *in vitro* s mikrozómami ľudskej pečene preukázali, že sa efavirenz v prvom rade metabolizuje systémom CYP na hydroxylované metabolity s následnou glukuronidáciou týchto hydroxylovaných metabolitov. Tieto metabolity sú v podstate neúčinné proti HIV-1. Štúdie *in vitro* poukazujú na to, že CYP3A4 a CYP2B6 sú hlavné izozýmy zodpovedné za metabolizmus efavirenu a že efavirenz inhibuje izozýmy 2C9, 2C19 a 3A4 systému CYP. V *in vitro* štúdiách efavirenz neinhiboval CYP2E1, pričom CYP2D6 a CYP1A2 inhiboval výlučne v koncentráciách značne prevyšujúcich tie, ktoré sa dosiahli klinicky.

U pacientov s homozygotným genetickým variantom G516T izozýmu CYP2B6 môže byť plazmatická expozícia efavirenu zvýšená. Klinické dôsledky takejto súvislosti nie sú známe. Nedá sa však vylúčiť možnosť zvýšenej frekvencie a závažnosti nežiaducich účinkov súvisiacich s efavirenom.

Zistilo sa, že efavirenz indukuje enzýmy CYP3A4 a CYP2B6, čo vedie k indukcii jeho vlastného metabolizmu, ktorý môže byť pre niektorých pacientov klinicky relevantný. U neinfikovaných dobrovoľníkov viedlo podávanie opakovaných dávok 200 až 400 mg denne počas 10 dní k nižšej miere kumulácie, než sa očakávalo (nižšia o 22 až 42 %), a ku kratšiemu terminálnemu polčasu 40 až 55 hodín (polčas po podaní jednorazovej dávky 52 až 76 hodín).

Zistilo sa tiež, že efavirenz indukuje enzým UGT1A1. Expozície raltegraviru (substrátu UGT1A1) sú v prítomnosti efavirenu znížené (pozri časť 4.5, tabuľka 1). I keď údaje *in vitro* naznačujú, že efavirenz inhibuje CYP2C9 a CYP2C19, vyskytli sa protikladné správy o zvýšení i znížení expozície substrátov týchto enzýmov pri súčasnom podávaní s efavirenom *in vivo*. Celkový efekt súčasného podávania nie je jasný.

Metabolizmus emtricitabínu je obmedzený. Biotransformácia emtricitabínu zahŕňa oxidáciu tiolovej časti s tvorbou 3'-sulfoxid diastereomérov (približne 9 % dávky) a konjugáciu s kyselinou glukurónovou s tvorbou 2'-O-glukuronidu (približne 4 % dávky). *In vitro* štúdie preukázali, že ani tenofovir-dizoproxil, ani tenofovir nie sú substrátmi pre enzýmy CYP. Ani emtricitabín ani tenofovir neinhibovali *in vitro* metabolizmus lieku sprostredkovaný niektorou z hlavných ľudských izoforiem CYP zúčastňujúcich sa na biotransformácii lieku. Emtricitabín neinhiboval ani uridín-5'-difosfoglukonyltransferázu, enzým zodpovedný za glukuronidáciu.

Eliminácia

Efavirenz má relatívne dlhý terminálny polčas, minimálne 52 hodín po jednorazových dávkach (pozri tiež údaje z vyššie opísanej štúdie bioekvivalencie) a 40 až 55 hodín po viacnásobných dávkach. Približne 14 až 34 % rádioaktívne značenej dávky efavirenu sa vylúčilo do moču a menej ako 1 % dávky sa vylúčilo do moču ako nezmenený efavirenz.

Eliminačný polčas emtricitabínu po perorálnom podaní je približne 10 hodín. Emtricitabín sa primárne vylučuje obličkami s kompletným vylúčením dávky dosiahnutým v moči (približne 86 %) a v stolici

(približne 14 %). Trinásť percent dávky emtricitabínu sa vylúčilo v moči vo forme troch metabolitov. Systémový klírens emtricitabínu bol v priemere 307 ml/min.

Eliminačný polčas tenofoviru po perorálnom podaní je približne 12 až 18 hodín. Tenofovir sa primárne vylučuje obličkami prostredníctvom filtrácie, ako aj aktívnym tubulárnym transportným systémom, pričom približne 70 až 80 % dávky sa po intravenóznom podaní vylúči nezmenených v moči. Zjavný klírens tenofoviru bol v priemere približne 307 ml/min. Renálny klírens sa odhadom stanovil na približne 210 ml/min., čo je nad mieru glomerulárnej filtrácie. To poukazuje na to, že aktívna tubulárna sekrécia je dôležitou súčasťou eliminácie tenofoviru.

Framakokinetika v špeciálnych populáciách

Vek

Farmakokinetické štúdie s efavirenzom, emtricitabínom alebo tenofovirom sa u starších pacientov (starších ako 65 rokov veku) nevykonali.

Pohlavie

Farmakokinetika emtricitabínu a tenofoviru je u ženských a mužských pacientov podobná. Obmedzené údaje naznačujú možnosť zvýšenej expozície efavirenu u žien, ale nezdá sa, že efavirenz znášajú horšie.

Etnická príslušnosť

Obmedzené údaje naznačujú možnosť zvýšenej expozície efavirenu u pacientov z Ázie a Tichomoria, nezdá sa ale, že by efavirenz znášali horšie.

Deti a dospelajúci

Farmakokinetické štúdie s Atriplou sa u dojčiat a detí vo veku do 18 rokov neuskutočnili (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie obličiek

Farmakokinetika efavirenu, emtricitabínu a tenofovir-dizoproxil po súčasnom podaní jednotlivých liekových foriem alebo ako Atriply sa u pacientov infikovaných vírusom HIV s poškodením funkcie obličiek neskúmala.

Farmakokinetické parametre sa stanovili po podaní jednorazových dávok jednotlivých prípravkov emtricitabínu 200 mg alebo tenofovir-dizoproxilu 245 mg pacientom neinfikovaným vírusom HIV s rôznymi stupňami poškodenia funkcie obličiek. Stupeň poškodenia funkcie obličiek bol definovaný podľa východiskovej hodnoty klírnsu kreatinínu (normálna funkcia obličiek pri klírense kreatinínu > 80 ml/min.; mierne poškodenie pri klírense kreatinínu = 50 až 79 ml/min.; stredne ťažké poškodenie pri klírense kreatinínu = 30 až 49 ml/min. a ťažké poškodenie pri klírense kreatinínu = 10 až 29 ml/min.).

Priemerná expozícia emtricitabínu (CV v %) sa zvýšila z 12 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (25 %) u osôb s normálnou renálnou funkciou na 20 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (6 %) u pacientov s miernym poškodením funkcie obličiek, na 25 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (23 %) u pacientov so stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek a na 34 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (6 %) u pacientov s ťažkým renálnym poškodením.

Priemerná expozícia tenofoviru (CV v %) sa zvýšila z 2 185 $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (12 %) u pacientov s normálnou renálnou funkciou na 3 064 $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (30 %) u pacientov s miernym poškodením funkcie obličiek, na 6 009 $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (42 %) u pacientov so stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek a na 15 985 $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (45 %) u pacientov s ťažkým renálnym poškodením.

U pacientov v konečnom štádiu renálneho ochorenia (end-stage renal disease, ESRD) vyžadujúcich hemodialýzu sa expozícia lieku medzi dialýzami výrazne zvýšila počas 72 hodín na 53 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (19 %) emtricitabínu a počas 48 hodín na 42 857 $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (29 %) tenofoviru.

Farmakokinetika efavirenzu sa u pacientov s poškodením funkcie obličiek neskúmala. Do moču sa však vylučuje menej ako 1 % dávky efavirenzu v nezmenenej podobe, takže dopad renálneho poškodenia na expozíciu efavirenzu je pravdepodobne minimálny.

Atripla sa neodporúča pacientom so stredne ťažkým alebo ťažkým poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 50 ml/min.). Pacienti so stredne ťažkým alebo ťažkým renálnym poškodením si vyžadujú úpravu dávkovacieho intervalu emtricitabínu a tenofovir-dizoproxil, ktorú nie je možné uskutočniť s kombinovanou tabletou (pozri časti 4.2 a 4.4).

Poškodenie funkcie pečene

Farmakokinetika Atriply sa neskúmala u pacientov infikovaných vírusom HIV s poškodením funkcie pečene. Atripla sa má pacientom s miernym hepatálnym poškodením podávať s opatnosťou (pozri časti 4.3 a 4.4).

Atripla sa nesmie používať u pacientov s ťažkým hepatálnym poškodením (pozri časť 4.3) a neodporúča sa u pacientov s miernym poškodením funkcie pečene. V štúdií s jednou dávkou efavirenzu sa u jedného sledovaného pacienta s ťažkým hepatálnym poškodením (Child-Pugh, trieda C) počas efavirenzu zdvojnásobil, čo poukazuje na možnosť podstatne vyššieho stupňa kumulácie. V štúdií s viacerými dávkami efavirenzu sa u pacientov s miernym hepatálnym poškodením (Child-Pugh, trieda A) v porovnaní s kontrolnými hodnotami nepreukázal žiaden významný vplyv na farmakokinetiku efavirenzu. Nebol dostatok údajov na určenie toho, či mierne alebo ťažké hepatálne poškodenie (Child-Pugh, trieda B alebo C) vplyvajú na farmakokinetiku efavirenzu.

U pacientov neinfikovaných HBV s rôznymi stupňami hepatálnej insuficiencie sa farmakokinetika emtricitabínu neštudovala. U HBV infikovaných pacientov bola farmakokinetika emtricitabínu vo všeobecnosti podobná farmakokinetike u zdravých jedincov a u pacientov infikovaných vírusom HIV.

Jednorazová 245-mg dávka tenofovir-dizoproxil bola podaná pacientom neinfikovaným vírusom HIV s rôznymi stupňami hepatálneho poškodenia definovaného podľa CPT klasifikácie. U jedincov s hepatálnym poškodením sa farmakokinetika tenofoviru výrazne nezmenila, čo poukazuje na to, že u týchto pacientov sa úprava dávky tenofovira-dizoproxil nevyžaduje.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Efavirenz: Predklinické farmakologické štúdie bezpečnosti efavirenzu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. V štúdiách toxicity po opakovanom podávaní bola u makakov, ktorí dostávali efavirenz počas ≥ 1 roka v dávke, ktorá viedla k priemerným hodnotám AUC približne 2-násobne vyšším ako u ľudí po odporúčanej dávke, sa pozorovala biliárna hyperplázia. Po skončení podávania biliárna hyperplázia regredovala. U potkanov sa pozorovala biliárna fibróza. U niektorých opíc užívajúcich efavirenz ≥ 1 rok v dávkach dosahujúcich plazmatické hodnoty AUC 4- až 13-násobne vyššie ako u ľudí po odporúčanej dávke sa pozorovali prerušované kŕčovité záchvaty (pozri časti 4.4 a 4.8).

Efavirenz nevykazoval v klasických testoch genotoxicity ani mutagénne ani klastogénne vlastnosti. Štúdie karcinogenity preukázali zvýšenie incidencie hepatálnych a pulmonálnych nádorov u samíc myší, ale nie u samcov. Mechanizmus tvorby nádorov a potenciálny význam pre ľudí nie je známy. Štúdie karcinogenity u samcov myší, u samcov a samíc potkanov boli negatívne.

Štúdie reprodukčnej toxicity preukázali zvýšenie fetálnej resorpcie u potkanov. U plodov potkanov a králikov, ktorým sa podával efavirenz, sa nepozorovali žiadne malformácie. Napriek tomu malformácie boli pozorované u 3 z 20 plodov/novorodených opíc druhu macacus, ktorých rodičia dostávali efavirenz v dávkach, ktorými sa dosahovali koncentrácie efavirenzu v plazme podobné koncentráciám dosahovaným u ľudí. U jedného plodu sa vyskytla anencefalia a jednostranná anoftalmia so sekundárnym zväčšením jazyka, u ďalšieho plodu sa pozorovala mikroftalmia a u tretieho rásžtep podnebia.

Emtricitabín: Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu, reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Tenofovir-dizoproxil: Predklinické farmakologické štúdie bezpečnosti tenofovir-dizoproxilu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Zistenia v štúdiách toxicity po opakovanom podávaní na potkanoch, psoch a opiciach pri vyšších alebo rovnakých úrovniach expozície ako pri klinických úrovniach expozície a s možnou relevanciou pre klinické použitie zahŕňajú obličkové a kostné zmeny a zníženie koncentrácie fosfátov v sére.

Toxický účinok na kosti sa diagnostikoval ako osteomalácia (opice) a znížená hustota minerálov v kostiach (potkany a psy). Toxický účinok na kosti u mladých a dospelých potkanov sa vyskytoval pri dávkach 5-násobne vyšších, ako sú dávky pre pediatrických alebo dospelých pacientov, toxický účinok na kosti sa vyskytoval u mladých infikovaných opíc pri veľmi vysokých dávkach po subkutánnom dávkovaní (≥ 40 -násobok expozície u pacientov). Výsledky štúdií na potkanoch a opiciach poukázali na pokles intestinálnej absorpcie fosfátov s potenciálnou sekundárnou redukciou hustoty minerálov v kostiach súvisiaci s liečivom.

Štúdie genotoxicity odhalili pozitívne výsledky v *in vitro* vzorke myšieho lymfómu, jednoznačné výsledky v jednom z kmeňov použitých v Amesovom teste a slabo pozitívne výsledky v USD teste na primárne hematocyty potkanov. Napriek tomu boli negatívne v *in vivo* mikronukleárnom teste kostnej drene myši.

Štúdie perorálnej karcinogenity na potkanoch a myšiach odhalili nízku incidenciu duodenálnych tumorov u myši pri extrémne vysokých dávkach. Relevancia týchto výsledkov je pre ľudí nepravdepodobná.

Štúdie reprodukčnej toxicity na potkanoch a králikoch nepreukázali žiadny vplyv na parametre párenia, fertility, gravidity alebo plodu. Napriek tomu tenofovir-dizoproxil znižoval index viability a hmotnosť mláďat v peri-postnatálnych štúdiách toxicity pri dávkach, ktoré boli toxické pre matku.

Kombinácia emtricitabínu a tenofovir-dizoproxilu: Štúdie genotoxicity a štúdie toxicity po opakovanom podávaní týchto dvoch zložiek v trvaní jedného mesiaca alebo menej neodhalili žiadnu exacerbáciu toxikologických účinkov v porovnaní so štúdiami so samostatnými zložkami.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

Sodná soľ kroskarmelózy

Hyprolóza

Magnéziumstearát (E572)

Mikrokryštalická celulóza (E460)

Nátriumlaurylsulfát

Filmový obal

Čierny oxid železitý

Červený oxid železitý

Makrogol 3350

Polyvinylalkohol

Mastenec

Oxid titaničitý (E171)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúce v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou. Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fľaša z vysokodenzitného polyetylénu (HDPE) s polypropylénovým detským bezpečnostným uzáverom obsahujúca 30 filmom obalených tabliet a silikagel ako vysúšadlo.

K dispozícii sú nasledujúce veľkosti balenia: škatule obsahujúce 1 fľašu 30 filmom obalených tabliet a 90 (3 fľaše po 30) filmom obalených tabliet.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/07/430/001

EU/1/07/430/002

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 13. december 2007

Dátum posledného predĺženia: 17. september 2012

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku viazaný na lekárske predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) uvedenom v ods. 7 článku 107c smernice 2001/83/ES a v rámci všetkých ďalších aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky;
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III
OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE

OZNAČENIE FĽAŠE A ŠKATULE

1. NÁZOV LIEKU

Atripla 600 mg/200 mg/245 mg filmom obalené tablety
Efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil

2. LIEČIVÁ

Každá filmom obalená tableta obsahuje 600 mg efavirenzu, 200 mg emtricitabínu a 245 mg tenofovir-dizoproxilu (ako fumarát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje sodík. Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľov.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 filmom obalených tabliet
90 (3 fľaše po 30) filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou. Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/07/430/001 30 filmom obalených tabliet
EU/1/07/430/002 90 (3 fľaše 30) filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Atripla
[len na vonkajšom obale]

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom. [len na vonkajšom obale]

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC: {číslo}
SN: {číslo}
NN: {číslo}
[len na vonkajšom obale]

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Písomná informácia pre používateľa

Atripla 600 mg/200 mg/245 mg filmom obalené tablety

Efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre Vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba Vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako Vy.
- Ak sa u Vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Atripla a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Atriplu
3. Ako užívať Atriplu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Atriplu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Atripla a na čo sa používa

Atripla obsahuje tri liečivá, ktoré sa používajú na liečbu infekcie vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti (HIV):

- Efavirenz je nenukleozidový inhibítor reverznej transkriptázy (NNRTI).
- Emtricitabín je nukleozidový inhibítor reverznej transkriptázy (NRTI).
- Tenofovir je nukleotidový inhibítor reverznej transkriptázy (NtRTI).

Každé z týchto liečiv, známych tiež ako antiretrovirové liečivá, účinkuje na princípe narušenia enzýmu (reverznej transkriptázy), ktorý je rozhodujúci pre množenie vírusu.

Atripla je určená na liečbu infekcie vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti (HIV) u dospelých vo veku 18 rokov a starších, ktorí už boli liečení inými antiretrovirovými liekmi a ich infekcia HIV-1 je minimálne tri mesiace pod kontrolou. U pacientov nesmeli dôjsť k zlyhaniu predchádzajúcej liečby HIV.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Atriplu

Neužívajte Atriplu

- **ak ste alergický** na efavirenz, emtricitabín, tenofovir, tenofovir-dizoproxil alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku uvedených v časti 6.
- **ak máte ťažké ochorenie pečene.**
- **ak máte ochorenie srdca, ako je abnormálny elektrický signál nazývaný predĺženie intervalu QT, pre ktoré vám hrozí vysoké riziko vzniku ťažkostí so srdcovým rytmom (Torsade de Pointes).**

- ak ktorýkoľvek člen vašej rodiny (rodičia, starí rodičia, súrodenci) náhle zomreli v dôsledku ťažkosti so srdcom alebo sa narodili so srdcovými ťažkosťami.
- ak vám lekár povedal, že máte vysokú alebo nízku hladinu elektrolytov v krvi, ako je draslík a horčík.
- **ak v súčasnosti užívate** niektoré z nasledujúcich liečiv (pozri tiež časť „Iné lieky a Atripla“):
 - **astemizol alebo terfenadín** (používané na liečbu sennej nádchy alebo iných alergií),
 - **bepiridil** (používaný na liečbu srdcových ochorení),
 - **cisaprid** (používaný na liečbu pálenia záhy),
 - **elbasvir/grazoprevir** (používané na liečbu hepatitídy C),
 - **námel'ové alkaloidy** (napríklad ergotamín, dihydroergotamín, ergometrín a metylergometrín) (používané na liečbu migrény a klastrovej bolesti hlavy),
 - **midazolam alebo triazolam** (používané na pomoc pri zaspávaní),
 - **pimozid, imipramín, amitriptylín alebo klomipramín** (používané na liečbu niektorých duševných stavov),
 - **ľubovník bodkovaný** (*Hypericum perforatum*) (rastlinný prípravok používaný pri depresii a úzkosti),
 - **vorikonazol** (používaný na liečbu plesňových infekcií),
 - **flekainid, metoprolol** (používané na liečbu nepravidelného srdcového rytmu),
 - **niektoré antibiotiká** (makrolidy, fluorochinolóny, imidazol),
 - **triazolové antimykotiká,**
 - **niektoré antimalariká,**
 - **metadón** (používaný na liečbu závislosti na opiátoch).

→ Ak užívate niektoré z týchto liečiv, okamžite to oznámte svojmu lekárovi. Užívanie týchto liečiv s Atriplou môže viesť k závažným alebo život ohrozujúcim vedľajším účinkom alebo môže brániť náležitému účinkovaniu týchto liečiv.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Atriplu, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika

- **Infekciu HIV môžete preniesť** napriek tomu, že užívate tento liek, hoci účinná antiretrovírusová liečba toto riziko znižuje. Porozprávajte sa so svojím lekárom o opatreniach potrebných na zabránenie nakazeniu iných ľudí. Tento liek nevylieči infekciu HIV. Počas užívania Atriply môže u vás aj naďalej dôjsť k vzniku infekcií alebo iných ochorení spojených s HIV infekciou.
- Počas užívania Atriply musíte aj naďalej zostať v starostlivosti svojho lekára.
- **Informujte svojho lekára:**
 - **ak užívate iné lieky**, ktoré obsahujú efavirenz, emtricitabín, tenofovir-dizoproxil, tenofovir alafenamid, lamivudín alebo adefovir-dipivoxil. Atripla sa nemá užívať so žiadnym z týchto liekov.
 - **ak máte alebo ste v minulosti mali ochorenie obličiek** alebo ak testy odhalili problémy s obličkami. Atripla sa neodporúča, ak máte stredne ťažké až ťažké ochorenie obličiek.

Atripla môže poškodiť vaše obličky. Skôr ako začnete liečbu, lekár vám môže nariadiť krvné testy, aby mohol posúdiť funkciu obličiek. Váš lekár si môže vyžiadať krvné testy aj počas liečby, aby mohol sledovať vaše obličky.

Atripla sa zvyčajne nepodáva s inými liekmi, ktoré môžu poškodiť vaše obličky (pozri *Iné lieky a Atripla*). Ak sa tomu nedá vyhnúť, bude váš lekár jedenkrát týždenne sledovať funkciu vašich obličiek.

- **ak máte ochorenie srdca, ako je abnormálny elektrický signál nazývaný predĺženie intervalu QT.**
- **ak máte v anamnéze duševnú chorobu** vrátane depresie alebo závislosti na návykových látkach alebo alkohole. Ak máte depresiu, samovražedné úmysly alebo nezvyčajné myšlienky, okamžite o tom informujte svojho lekára (pozri časť 4, *Možné vedľajšie účinky*).
- **ak máte v anamnéze konvulzie (krče alebo záchvaty)** alebo ak ste liečený antikonvulzivnou liečbou, ako napr. karbamazepínom, fenobarbitalom a fenytoínom. Ak užívate niektoré z týchto liečiv, váš lekár bude možno potrebovať skontrolovať hladinu antikonvulzivného lieku vo vašej krvi, aby sa uistil, že počas užívania Atriply nie je ovplyvnená. Lekár vám možno nasadí iné antikonvulzívum.
- **ak máte v anamnéze ochorenie pečene vrátane chronickej aktívnej hepatitídy.** U pacientov s ochorením pečene vrátane chronickej hepatitídy B alebo C, ktorí sú liečení kombinovanou antiretrovírusovou liečbou, je väčšie riziko vzniku ťažkých a potenciálne život ohrozujúcich pečenných problémov. Lekár vám môže urobiť krvné testy, aby preveril, či vám správne funguje pečeň alebo vám môže zmeniť liek. **ak máte ťažké ochorenie pečene, neužívajte Atriplu** (pozri vyššie v časti 2, *Neužívajte liek Atripla*).
- Ak máte infekciu hepatitídy B, lekár dôkladne zváži pre vás najlepší režim liečby. Tenofovir-dizoproxil a emtricitabín, dve z liečiv obsiahnutých v Atriple, vykazujú určitú aktivitu proti vírusu hepatitídy B, hoci emtricitabín nie je schválený na liečbu infekcie hepatitídou B. Po vysadení Atriply sa príznaky hepatitídy môžu zhoršiť. V takom prípade vám môže lekár v pravidelných intervaloch urobiť krvné testy, aby preveril správnu funkciu vašej pečene (pozri časť 3, *Ak prestanete užívať Atriplu*).
- Nezávisle od vášho ochorenia pečene v anamnéze lekár u vás môže zvážiť pravidelné krvné testy, aby zistil, ako vám funguje pečeň.
- **ak ste starší ako 65 rokov.** Nebolo skúmané dostatočné množstvo pacientov starších ako 65 rokov. Ak máte viac ako 65 rokov a lekár vám predpísal Atriplu, bude vás starostlivo sledovať.
- **Len čo začnete užívať Atriplu, dávajte si pozor na:**
 - **známky závratu, ťažkosti so spánkom, ospalosť, ťažkosti s koncentráciou alebo abnormálne snenie.** Tieto vedľajšie účinky môžu začať v prvom alebo prvých dvoch dňoch liečby a zvyčajne ustúpia po prvých 2 až 4 týždňoch.
 - **akékoľvek známky kožnej vyrážky.** Atripla môže spôsobiť vyrážky. Ak spozorujete akékoľvek známky ťažkej vyrážky s pluzgiermi alebo horúčkou, prestaňte užívať Atriplu a povedzte to okamžite svojmu lekárovi. Ak ste mali pri užívaní iného NNRTI vyrážku, môže byť u vás vyššie riziko vzniku vyrážky pri užívaní Atriply.
 - **akékoľvek známky zápalu alebo infekcie.** U niektorých pacientov s pokročilou HIV infekciou (AIDS) a oportúnnou infekciou v anamnéze môže čoskoro po začiatku liečby proti HIV dôjsť ku vzniku známk a príznakov zápalu z predchádzajúcich infekcií. Predpokladá sa, že k týmto príznakom dochádza v dôsledku zlepšenia imunitnej reakcie organizmu umožňujúcej organizmu bojovať proti infekciám, ktoré mohli byť prítomné bez zjavných príznakov. Ak spozorujete akékoľvek príznaky infekcie, okamžite to, prosím, povedzte svojmu lekárovi.

Potom, ako začnete užívať lieky na liečbu infekcie HIV, ktorou trpíte, sa môžu okrem oportunistických infekcií objaviť poruchy imunitného systému (ochorenie, ktoré sa objavuje, keď imunitný systém napáda zdravé telesné tkanivo). Poruchy imunitného systému sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby. Ak zaznamenáte akékoľvek príznaky infekcie alebo nejaké ďalšie príznaky ako je svalová slabosť, slabosť začínajúca v rukách a chodidlách, ktorá sa posúva smerom nahor k trupu, palpitácie, tremor alebo hyperaktivitu, informujte o tom prosím bezodkladne svojho lekára, aby ste dostali potrebnú liečbu.

- **problémy s kosťami.** U niektorých pacientov, ktorí užívajú kombinovanú antiretrovírusovú liečbu, môže dôjsť k vzniku ochorenia kostí nazývaného osteonekróza (odumretie kostného tkaniva spôsobené stratou prísunu krvi do kosti). Niektoré z mnohých rizikových faktorov pre vznik tohto ochorenia môžu byť, okrem iného, dĺžka kombinovanej antiretrovírusovej liečby, užívanie kortikosteroidov, konzumácia alkoholu, ťažká imunosupresia, vyšší index telesnej hmotnosti. Príznaky osteonekrózy sú stuhnutosť kĺbov, bolesť (obzvlášť v bedre, kolene a ramene) a ťažkosti pri pohybe. Ak spozorujete ktorýkoľvek z týchto príznakov, informujte o tom, prosím, svojho lekára. Problémy s kosťami (niekedy vedúce k zlomeninám) sa môžu vyskytnúť aj kvôli poškodeniu kanálikových obličkových buniek (pozri časť 4 – *Možné vedľajšie účinky*).

Deti a dospievajúci

Nepodávajte Atriplu deťom a dospievajúcim mladším ako 18 rokov. Použitie Atriply u detí a dospievajúcich sa neskúmalo.

Iné lieky a Atripla

Atriplu nesmiete užívať s niektorými liekmi. Tieto lieky sú uvedené v časti *Neužívajte Atriplu*, na začiatku časti 2. Patria medzi ne niektoré bežné lieky a niektoré rastlinné prípravky (vrátane Ľubovníka bodkovaného), ktoré môžu spôsobiť závažné interakcie.

Ak užívate, v poslednom čase ste užívali alebo možno užijete ešte iné lieky, **oznámte to, prosím, svojmu lekárovi** alebo lekárnikovi.

Atripla sa tiež nesmie užívať s akýmkoľvek inými liekmi, ktoré obsahujú efavirenz (s výnimkou prípadov, v ktorých to odporučí lekár), emtricitabín, tenofovir-dizoproxil, tenofovir alafenamid, lamivudín alebo adefovir-dipivoxil.

Informujte svojho lekára, ak užívate ďalšie lieky, ktoré môžu poškodiť vaše obličky. Patria medzi ne napríklad:

- aminoglykozidy, vankomycín (lieky proti bakteriálnym infekciám),
- foskarnet, ganciklovir, cidofovir (lieky proti vírusovým infekciám),
- amfotericín B, pentamidín (lieky proti plesňovým infekciám),
- interleukín-2 (na liečbu rakoviny).
- nesteroidné protizápalové lieky (NSAID, na úľavu od bolesti kostí alebo svalov).

Atripla sa môže vzájomne ovplyvňovať s inými liekmi vrátane rastlinných prípravkov, ako sú výťažky z *Ginkgo biloba*. Výsledkom je možné ovplyvnenie hladín Atriply alebo iných liekov vo vašej krvi. To môže zabrániť správne účinkovaniu vašich liekov alebo to môže zhoršiť akékoľvek vedľajšie účinky. V niektorých prípadoch bude váš lekár potrebovať upraviť vašu dávku alebo skontrolovať hladiny v krvi. **Ak užívate niektorý z nasledovných liekov, je dôležité, aby ste o tom informovali svojho lekára alebo lekárnika:**

- **Lieky obsahujúce didanozín (proti infekcii HIV):** Užívanie Atriply s inými antivírusovými liekmi, ktoré obsahujú didanozín, môže zvýšiť hladiny didanozínu v krvi a môže znížiť počet CD4 buniek. Pri súbežnom užívaní liekov obsahujúcich tenofovir-dizoproxil a didanozín bol

- zriedkavo hlásený zápal pankreasu a laktátová acidóza (nadbytok kyseliny mliečnej v krvi), ktorá mala niekedy smrteľné následky. Váš lekár starostlivo zváži, či vás bude liečiť liekmi obsahujúcimi tenofovir a didanozín.
- **Iné lieky určené na liečbu HIV infekcie:** Nasledujúce inhibítory proteázy: darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir alebo ritonavírom posilnený atazanavir alebo sakvinavir. Váš lekár možno zváži podávanie alternatívneho lieku alebo zmenu dávky inhibítorov proteázy. Tiež povedzte svojmu lekárovi, ak užívate maraviroc.
 - **Lieky určené na liečbu infekcie spôsobenej vírusom hepatitídy typu C:** boceprevir, elbasvir/grazoprevir, simeprevir, sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir.
 - **Lieky určené na zníženie množstva tuku v krvi (nazývané tiež statíny):** Atorvastatín, pravastatín, simvastatín. Atripla môže znížiť hladinu statínov vo vašej krvi. Váš lekár skontroluje hladiny vášho cholesterolu a podľa potreby zváži zmenu vašej dávky statínu.
 - **Lieky používané na liečbu konvulzií/záchvatov (antikonzulzíva):** Karbamazepín, fenytoín, fenobarbital. Atripla môže znížiť hladinu antikonzulzív vo vašej krvi. Karbamazepín môže znížiť hladinu efavirenz, jednej zo zložiek Atriply, vo vašej krvi. Lekár bude možno potrebovať zvážiť, či vám nenasadí iné antikonzulzívm.
 - **Lieky na liečbu bakteriálnych infekcií vrátane tuberkulózy a infekcie komplexom mycobacterium avium** spojenej s AIDS: klaritromycín, rifabutín, rifampicín. Váš lekár bude možno potrebovať zvážiť zmenu vašej dávky alebo nasadenie alternatívneho antibiotika. Okrem toho môže váš lekár zvážiť aj podávanie ďalšej dávky efavirenz na liečbu vašej HIV infekcie.
 - **Lieky používané na liečbu plesňových infekcií (antimykotiká):** Itrakonazol alebo prosakonazol. Atripla môže znížiť hladinu itrakonazolu alebo prosakonazolu vo vašej krvi. Váš lekár možno zváži podávanie iného antimykotika.
 - **Lieky používané na liečbu malárie:** atovakvon/progvaniil alebo artemeter/lumefantrín. Atripla môže znížiť množstvo atovakvonu alebo progvanilu alebo artemeteru/lumefantrínu v krvi.
 - **Hormonálnu antikoncepciu, ako pilulky na kontrolu počatia, injekčne podávanú antikoncepciu (napr. Depo-Provera) alebo antikoncepčný implantát (napr. Implanon):** Musíte používať aj spoľahlivú metódu bariérovej antikoncepcie (pozri časť *Tehotenstvo a dojčenie*). Atripla môže spôsobiť, že hormonálna antikoncepcia bude menej účinná. K otehotneniu došlo u žien užívajúcich efavirenz, zložky Atriply, počas užívania antikoncepčného implantátu, aj keď nebolo stanovené, že zlyhanie antikoncepcie nastalo v dôsledku liečby efavirenzom.
 - **Sertralín,** liek používaný na liečbu depresie, pretože váš lekár bude možno potrebovať zmeniť vašu dávku sertralínu.
 - **Bupropion,** liek používaný na liečbu depresie alebo na odvykanie od fajčenia, pretože váš lekár bude možno potrebovať zmeniť vašu dávku bupropionu.
 - **Diltiazem alebo podobné lieky (nazývané blokátory kalciového kanála):** Keď začínate užívať Atriplu, lekár vám možno bude musieť upraviť dávku blokátora kalciového kanála.
 - **Lieky užívané na prevenciu odmietnutia orgánu po transplantácii (nazývané aj imunosupresíva),** ako je cyklosporín, sirolimus alebo takrolimus. Na začiatku alebo na konci užívania Atriply vám lekár bude podrobne monitorovať množstvo imunosupresíva v plazme a je možné, že vám upraví jeho dávkovanie.
 - **Warfarín alebo acenokumarol** (liek na zníženie zrážanlivosti krvi): Váš lekár možno upraví dávku warfarínu alebo acenokumarolu.
 - Výťažky z Ginkgo biloba (rastlinný prípravok)

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná, alebo dojdete, ak si myslíte, že ste tehotná alebo plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Počas liečby Atriplou a 12 týždňov po nej ženy nesmú otehotnieť. Pred začiatkom liečby Atriplou vám lekár môže nariadiť vykonanie tehotenského testu, aby sa uistil, že nie ste tehotná.

Ak by ste mohli počas užívania Atriply otehotnieť, je potrebné, aby ste používali spoľahlivú formu bariérovej antikoncepcie (napríklad prezervatív) s ďalšími metódami antikoncepcie vrátane perorálnej

(tablety) alebo inej hormonálnej antikoncepcie (napríklad implantáty, injekcie). Efavirenz, jedno z liečiv Atriply, môže po určitý čas po ukončení liečby zostať vo vašej krvi. Preto je potrebné, aby ste dodržiavali antikoncepcné opatrenia, ako je uvedené vyššie, počas 12 týždňov po ukončení užívania Atriply.

Ak ste tehotná alebo plánujete otehotnieť, okamžite o tom informujte svojho lekára. Ak ste tehotná, užívajte Atripla len vtedy, ak vy a váš lekár usúdite, že je to evidentne nevyhnutné.

U nenarodených plodov zvierat a novorodencov žien liečených efavirenzom počas tehotenstva sa vyskytli závažné vrodené chyby.

Skôr ako začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom.

Ak ste Atripla užívali počas tehotenstva, váš lekár môže požadovať pravidelné krvné testy a ďalšie diagnostické testy na sledovanie vývoja vášho dieťaťa. U detí, ktorých matky počas tehotenstva užívali NRTIs, prínos z ochrany proti HIV prevážil riziko vedľajších účinkov.

Počas liečby Atriplou nedojčíte. HIV aj zložky Atriply môžu prechádzať do materského mlieka a spôsobiť vášmu dieťaťu závažné poškodenie.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Atripla môže spôsobiť závrat, poruchu koncentrácie a ospalosť. Ak sa tieto príznaky u vás vyskytnú, nevedzte vozidlo a nepoužívajte žiadne nástroje alebo neobsluhujte stroje.

Atripla obsahuje sodík

Tento liek obsahuje 23,6 mg sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli) v každej tablete. To sa rovná 1,2 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých.

3. Ako užívať Atriplu

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka je:

Jedna tableta denne užívaná ústami. Atripla sa má užívať nalačno (všeobecne definovaný ako 1 hodina pred alebo 2 hodiny po jedle) najlepšie večer pred spaním. To môže zmierniť priebeh niektorých vedľajších účinkov (ako napríklad závraty, ospalosť). Prehltnite celú tabletu Atriply a zapite ju vodou.

Atripla sa musí užívať každý deň.

Ak sa váš lekár rozhodne ukončiť podávanie jednej zo zložiek Atriply, môžete dostať efavirenz, emtricitabín a/alebo tenofovir-dizoproxil vo forme samostatných prípravkov alebo s inými liekmi na liečbu HIV infekcie.

Ak užijete viac lieku Atripla ako máte

Ak náhodne užijete priveľa tabliet lieku Atripla, riziko výskytu možných vedľajších účinkov súvisiacich s týmto liekom sa môže zvýšiť (pozri časť 4. *Možné vedľajšie účinky*). Kontaktujte svojho lekára alebo najbližšie oddelenie pohotovosti, aby vám poradili. Vezmite si fľašu od tabliet so sebou, aby ste mohli ľahšie popísať, čo ste užili.

Ak zabudnete užiť Atriplu

Je dôležité nevynechať dávku Atriply.

Ak vynecháte dávku Atriply v rámci 12 hodín od bežného užívania, užite ju čo najskôr a následne užite ďalšiu dávku v obvyklom čase.

Ak je už takmer čas na vašu nasledujúcu dávku (menej ako 12 hodín), neužívajte vynechanú dávku. Počkajte a užite nasledujúcu dávku v obvyklom čase. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú tabletu.

Ak ste vydávali tabletu (do 1 hodiny po užití Atriply), mali by ste užiť ďalšiu tabletu. Nečakajte až do času pre vašu nasledujúcu dávku. Nemusíte si vziať ďalšiu tabletu, ak sa cítite zle viac ako 1 hodinu po užití Atriply.

Ak prestanete užívať Atriplu

Neprestaňte užívať Atriplu bez toho, aby ste o tom informovali svojho lekára. Ukončenie užívania Atriply môže závažne ovplyvniť vašu reakciu na budúcu liečbu. Ak ste prestali užívať Atriplu, poraďte sa so svojim lekárom skôr, než začnete znovu užívať tablety Atriply. Váš lekár môže zväziť podávanie jednotlivých zložiek Atriply samostatne v prípade, že máte problémy alebo potrebujete úpravu dávky.

Keď sa vám začne mňať zásoba Atriply, obstarajte si ďalší od svojho lekára alebo lekárnikovi. Je to veľmi dôležité, pretože ak prestanete užívať liek čo i len na krátku dobu, množstvo vírusu sa môže začať zvyšovať. Potom sa môže stať, že sa infekcia bude ťažšie liečiť.

Ak máte súbežne HIV infekciu aj hepatitídu B, je obzvlášť dôležité, aby ste neukončili liečbu liekom Atripla bez toho, aby ste o tom najprv povedali svojmu lekárovi. Niektorí pacienti mali krvné testy alebo príznaky naznačujúce, že sa ich hepatitída zhoršila po ukončení liečby emtricitabínom alebo tenofovir-dizoproxilom (dve z troch zložiek Atriply). Ak prestanete užívať Atriplu, lekár vám môže odporučiť obnovenie liečby hepatitídy typu B. Počas 4 mesiacov po ukončení liečby sa môžu vyžadovať krvné testy na kontrolu funkcie vašej pečene. U niektorých pacientov s pokročilým ochorením pečene alebo s cirhózou sa ukončenie liečby neodporúča, pretože to môže viesť k zhoršeniu priebehu hepatitídy a k ohrozeniu života.

→ Okamžite informujte svojho lekára o nových alebo nezvyčajných príznakoch po ukončení liečby, najmä o príznakoch, ktoré spájate s infekciou hepatitídy B.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

4. Možné nežiaduce účinky

Počas liečby infekcie HIV môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Toto čiastočne súvisí so zlepšeným zdravotným stavom a so životným štýlom a v prípade hladín lipidov v krvi to niekedy súvisí so samotnými liekmi proti infekcii HIV. Váš lekár vás bude vyšetrovať kvôli týmto zmenám.

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Možné závažné vedľajšie účinky: okamžite informujte Vášho lekára.

- **Laktátová acidóza** (nadbytok kyseliny mliečnej v krvi) je zriedkavý, ale závažný vedľajší účinok (môže sa objaviť u 1 z 1000 ľudí), ktorý môže byť fatálny. Nasledovné vedľajšie účinky môžu byť príznakmi laktátovej acidózy:
 - - hlboké rýchle dýchanie
 - - únava
 - - žalúdočná nevoľnosť (nauzea), vracanie a bolesť žalúdka

→ Ak sa domnievate, že máte laktátovú acidózu, ihneď sa spojte so svojim lekárom.

Iné možné závažné vedľajšie účinky

Nasledujúce vedľajšie účinky sú **menej časté** (tieto môžu postihnúť do 1 zo 100 pacientov):

- alergická reakcia (precitlivenosť), ktorá môže spôsobiť závažné kožné reakcie (Stevensov-Johnsonov syndróm, multiformný erytém, pozri časť 2)
- opuch tváre, pier, jazyka alebo hrdla
- zlostné správanie, samovražedné úmysly, nezvyčajné myšlienky, paranoja, neschopnosť jasne myslieť, náladovosť, zrakové a sluchové vnemy, ktoré v skutočnosti neexistujú (halucinácie), pokus o samovraždu, zmeny osobnosti (psychóza), katatónia (ochorenie, pri ktorom sa pacient na určitú dobu prestane hýbať a rozprávať)
- bolesť brucha (žalúdka), spôsobená zápalom pankreasu
- zábudlivosť, zmätenosť, záchvaty, nesúvislý rečový prejav, tremor (triaska)
- žltá koža alebo oči, svrbenie alebo bolesť brucha (žalúdka) spôsobené zápalom pečene
- poškodenie obličkových kanálikov.

Psychiatrické vedľajšie účinky popri uvedených zahŕňajú aj bludy (falošné predstavy), neurózu. Niektorí pacienti spáchali samovraždu. Tieto problémy sa zvyčajne vyskytujú častejšie u pacientov s duševným ochorením v anamnéze. Ak sa u vás vyskytnú tieto príznaky, ihneď upovedomte lekára.

Vedľajšie účinky na pečeň: Ak ste okrem toho infikovaný vírusom hepatitídy B, môže sa u vás po prerušení liečby vyskytnúť zhoršenie hepatitídy (pozri časť 3).

Nasledujúce vedľajšie účinky sú **zriedkavé** (tieto môžu postihnúť 1 z 1 000 pacientov):

- zlyhanie pečene, ktoré vedie v niektorých prípadoch až k úmrtiu alebo transplantácii pečene. Väčšina prípadov sa vyskytla u pacientov, ktorí už mali predtým ochorenie pečene, ale je pár prípadov u pacientov bez súčasného ochorenia pečene
- zápal obličiek, zvýšené močenie a pocit smädu
- bolesti chrbta spôsobené ťažkosťami s obličkami vrátane zlyhaním obličiek. Lekár môže u vás vykonať vyšetrenia krvi, aby zistil, či vám obličky fungujú správne.
- mäknutie kostí (s bolesťami v kostiach a niekedy až so zlomeninami), ktoré môže vzniknúť v dôsledku poškodenia tubulových buniek obličiek.
- stukovatenie pečene

→ Ak sa domnievate, že máte niektorý zo závažných vedľajších účinkov, poraďte sa so svojim lekárom.

Najčastejšie vedľajšie účinky

Nasledujúce vedľajšie účinky sú **veľmi časté** (tieto môžu postihovať viac ako 1 z 10 pacientov)

- závrat, bolesť hlavy, hnačka, žalúdočná nevoľnosť (nauzea), vracanie
- vyrážky (vrátane červených flakov alebo škvrn niekedy s pluzgiermi a opuchom kože), ktoré môžu byť alergickými reakciami
- pocit slabosti

Testy môžu preukázať tiež:

- pokles hladín fosfátu v krvi
- zvýšenie hladín kreatínkinázy v krvi, ktoré môže viesť k bolesti svalov a slabosti

Iné možné vedľajšie účinky

Nasledujúce vedľajšie účinky sú **časté** (tieto môžu postihovať menej ako 1 z 10 pacientov)

- alergické reakcie

- poruchy koordinácie a rovnováhy
- pocit strachu alebo depresie
- ťažkosti so spánkom, abnormálne sny, ťažkosti pri sústredení, ospalivosť
- bolesť, bolesť žalúdka
- problémy s trávením vyúsťujúce do ťažkostí po jedle, pocity nadúvania, vetry (plynatosť)
- nechutenstvo
- únava
- svrbenie
- zmeny sfarbenia kože vrátane škvrnitého stmavnutia kože, ktoré často začínajú na rukách a na spodnej časti chodidiel

Testy môžu preukázať tiež:

- nízky počet bielych krviniek (zníženie počtu bielych krviniek môže viesť ku zvýšenej náchylnosti na infekciu)
- problémy s pečeňou alebo pankreasom
- zvýšenie hladín mastných kyselín (triglyceridov), bilirubínu alebo cukru v krvi

Nasledujúce vedľajšie účinky sú **menej časté** (tieto môžu postihovať menej ako 1 zo 100 pacientov):

- svalový kolaps, bolesť svalov alebo svalová slabosť
- anémia (nízky počet červených krviniek)
- pocit závratu alebo točenia sa (vertigo), pískanie, zvonenie alebo iný pretrvávajúci zvuk v ušiach
- nejasné videnie
- zimnica
- zväčšenie prsníkov u mužov
- znížená sexuálna žiadostivosť
- sčervenanie
- sucho v ústach
- zvýšená chuť na jedlo

Testy tiež môžu ukázať:

- zníženie hladiny draslíka v krvi
- zvýšenie hladiny kreatinínu v krvi
- bielkoviny v moči
- zvýšenie cholesterolu v krvi

Svalový kolaps, mäknutie kostí (s bolesťami v kostiach a niekedy až so zlomeninami), svalová bolesť, svalová slabosť a zníženie draslíka alebo fosforečnanu v krvi môžu vzniknúť v dôsledku poškodenia tubulových buniek obličiek.

Nasledujúce vedľajšie účinky sú **zriedkavé** (tieto môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 pacientov)

- svrbiaca vyrážka na pokožke spôsobená reakciou na slnečné svetlo

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárničku. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Atriplu

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na fľaši a škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.

Uchovávajújte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou. Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú.

Nelikvidujte odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Informujte sa u svojho lekárnik ako zlikvidovať lieky, ktoré už nepoužijete. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a iné informácie

Čo Atripla obsahuje

- Liečivá sú efavirenz, emtricitabín a tenofovir-dizoproxil. Každá filmom obalená tableta Atriply obsahuje 600 mg efavirenzu, 200 mg emtricitabínu a 245 mg tenofovir-dizoproxil (ako fumarát).
- Ďalšie zložky v tablete sú sodná soľ kroskarmelózy, hyprolóza, magnésiumstearát, mikrokryštalická celulóza, natriumlaurilsulfát. Pozri časť 2 „Atripla obsahuje sodík“.
- Ďalšie zložky filmového obalu tablety sú čierny oxid železitý, červený oxid železitý, makrogol 3350, polyvinylalkohol, mastenec, oxid titaničitý.

Ako Atripla vyzerá a obsah balenia

Atripla filmom obalené tablety sú ružové tablety v tvare kapsúl, na jednej strane s vyrazeným číslom „123“ a na druhej strane hladké. Liek Atripla sa dodáva vo fľašiach po 30 tabliet (s vreckom silikagélu, ktoré musí zostať vo fľaši, aby pomáhalo chrániť vaše tablety). Silikagélové vysúšadlo sa nachádza v samostatnom vrecku a nesmie sa prehltnúť.

K dispozícii sú nasledujúce veľkosti balenia: škatule s 1 fľašou 30 filmom obalených tabliet a 90 (3 fľaše po 30) filmom obalených tabliet. Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:
Bristol-Myers Squibb and Gilead Sciences Limited
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Írsko

Výrobca:
Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Írsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v .

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry :
<http://www.ema.europa.eu>.