

Lijek koji više nije odobren

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Atripla 600 mg/200 mg/245 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadržava 600 mg efavirenza, 200 mg emtricitabina i 245 mg tenofoviridizoproksila (u obliku tenofoviridizoproksilfumarata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Ružičasta, filmom obložena tableta u obliku kapsule veličine 20 mm x 10,4 mm s tisknutom oznakom „123” na jednoj strani i bez oznaka na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Atripla je kombinacija fiksne doze efavirenza, emtricitabina i tenofoviridizoproksilfumarata. Indicirana je za liječenje odraslih osoba u dobi od 18 godina i više koje su inficirane humanim virusom imunodeficijencije-1 (HIV-1), s virološkom supresijom plazma HIV-1 RNA na < 50 kopija/ml na trenutnoj kombiniranoj antiretrovirusnoj terapiji tijekom više od tri mjeseca. Prije započinjanja prvog režima antiretrovirusnog liječenja, bolesnici nisu smjeli doživjeti virološki neuspjeh na bilo koju raniju antiretrovirusnu terapiju i mora biti ustanovljeno da nisu nosili sojeve virusa s mutacijama koje pokazuju značajnu rezistenciju na bilo koju od tri komponente koje sadržava Atripla (vidjeti dio 4.4 i 5.1).

Dokaz koristi Atriple prvenstveno se temelji na podacima 48-tjednog kliničkog ispitivanja u kojem su bolesnici sa stabilnom virološkom supresijom na kombiniranoj antiretrovirusnoj terapiji prešli na uzimanje Atriple (vidjeti dio 5.1). Trenutno nema dostupnih podataka iz kliničkih ispitivanja Atriple na bolesnicima koji nisu bili prethodno liječeni, kao niti na onima sa značajnim prethodnim liječenjima.

Nema dostupnih podataka koji bi poduprli primjenu kombinacije Atriple i drugih antiretrovirusnih tvari.

4.2 Doziranje i način primjene

Terapiju mora započeti liječnik s iskustvom u liječenju infekcije HIV-om.

Doziranje

Odrasli

Preporučena doza Atriple je jedna tableta dnevno primijenjena peroralno.

Ako bolesnik propusti uzeti dozu Atriple, a prošlo je manje od 12 sati od uobičajenog vremena uzimanja, bolesnik treba što prije uzeti Atriplu i potom ju nastaviti uzimati prema svom normalnom rasporedu. Ako bolesnik propusti uzeti dozu Atriple, a prošlo je više od 12 sati i uskoro je vrijeme za uzimanje sljedeće doze, bolesnik ne treba uzeti propuštenu dozu nego jednostavno nastaviti uzimati lijek prema svom uobičajenom rasporedu.

U slučaju da bolesnik povraća unutar 1 sata od uzimanja Atriple, treba uzeti još jednu tabletu. Ako bolesnik povraća nakon više od 1 sata od uzimanja Atriple, nije potrebno uzeti još jednu dozu.

Preporučuje se uzimanje Atriple na prazan želudac jer hrana može povećati izloženost efavirenzu i može dovesti do povećane učestalosti nuspojava (vidjeti dio 4.4 i 4.8). Kako bi se povećala tolerancija na efavirenz s obzirom na nuspojave na živčanom sustavu, preporučuje se uzimanje prije spavanja (vidjeti dio 4.8).

Predviđa se izloženost tenofoviru (AUC) približno 30% manja nakon uzimanja Atriple na prazan želudac, u usporedbi s uzimanjem pojedinačne komponente tenofovirdizoproksila s hranom (vidjeti dio 5.2). Podaci o kliničkim učincima smanjenja farmakokinetičke izloženosti nisu dostupni. U bolesnika s virološkom supresijom može se očekivati ograničen klinički značaj ovog smanjenja (vidjeti dio 5.1).

Kada je indiciran prekid terapije jednom od komponenti Atriple ili kada je nužno prilagođavanje doze, postoje odvojeni pripravci efavirenza, emtricitabina i tenofovirdizoproksila. Molimo pročitajte Sažetke opisa svojstava lijekova tih lijekova.

U slučaju prekida terapije Atriplom, nužno je uzeti u obzir dugo poluvrijeme efavirenza (vidjeti dio 5.2) te duga unutarstanična poluvremena emtricitabina i tenofovira. Zbog varijabilnosti ovih parametara među bolesnicima i mogućnosti razvoja rezistencije moraju se konzultirati smjernice za liječenje inficiranih HIV-om, a treba uzeti u obzir i razlog prekida terapije.

Prilagođavanje doze: Ako se Atripla primjenjuje istodobno s rifampinom u bolesnika tjelesne težine 50 kg ili više, može se uzeti u obzir davanje dodatnih 200 mg efavirenza dnevno (ukupno 800 mg) (vidjeti dio 4.5).

Posebne populacije

Starije osobe

Atripla se starijim osobama treba davati u običnoj dozi (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega

Ne preporučuje se davanje Atriple bolesnicima s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina (CrCl) $< 50 \text{ ml/min}$). U bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega nužno je prilagođavanje intervala doziranja emtricitabina i tenofovirdizoproksila što se ne može postići kombiniranim tabletom (vidjeti dio 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetika Atriple nije ispitana u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Bolesnici s blagom bolešću jetre (Child-Pugh-Turcotte (CPT), stadij A) mogu se liječiti uobičajenom preporučenom dozom Atriple (vidjeti dio 4.3, 4.4 i 5.2). Nužno je pomno pratiti dolazi li u bolesnika do razvoja nuspojava, naročito do simptoma od strane živčanog sustava povezanih s efavirenzom (vidjeti dio 4.3 i 4.4).

Ako se prekine liječenje Atriplom u bolesnika koji su istodobno inficirani virusima HIV-a i HBV-a te bolesnike treba pomno nadzirati zbog pojave znakova egzacerbacije hepatitisa (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost Atriple u djece mlađe od 18 godina nisu ustanovljene (vidjeti dio 5.2).

Način primjene

Tablete Atriple treba cijele progutati s vodom, jednom dnevno.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Teško oštećenje jetre (CPT, stadij C) (vidjeti dio 5.2).

Istodobna primjena s terfenadinom, astemizolom, cisapridom, midazolamom, triazolamom, pimozidom, bepridilom ili ergot alkaloidima (na primjer, ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin i metilergonovin). Kompeticija efavirenza za citokrom P450 (CYP) 3A4 može dovesti do inhibicije metabolizma i stvoriti mogućnost ozbiljnih i/ili po život opasnih nuspojava (na primjer, srčanih aritmija, produljene sedacije ili respiratorne depresije) (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena s elbasvirom/grazoprevirom zbog očekivanih značajnih smanjenja koncentracija elbasvira i grazoprevira u plazmi. Do ovog učinka dolazi zbog indukcije CYP3A4 ili P-glikoproteina (P-gp) efavirenzom i može dovesti do gubitka terapijskog učinka elbasvira/grazoprevira (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena s vorikonazolom. Efavirenz značajno smanjuje koncentraciju vorikonazola u plazmi, dok vorikonazol značajno povećava koncentraciju efavirenza u plazmi. Budući da je Atripla kombinirani lijek s fiksnim dozama, doza efavirenza ne može se mijenjati (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena s biljnim pripravcima koji sadržavaju gospinu travu (*Hypericum perforatum*) zbog rizika smanjenih koncentracija u plazmi i smanjenih kliničkih učinaka efavirenza (vidjeti dio 4.5).

Primjena u bolesnika koji imaju:

- u obiteljskoj anamnezi iznenadnu smrt ili kongenitalno produljenje QTc intervala na elektrokardiogramu ili neko drugo kliničko stanje za koje je poznato da produljuje QTc interval
- anamnezu simptomatskih srčanih aritmija ili klinički značajne bradikardije ili kongestivnog srčanog zatajenja popraćenog smanjenom ejectionskom frakcijom lijeve klijetke
- teške poremećaje ravnoteže elektrolita, npr. hipokalijemiju ili hipomagnezijemiju.

Istodobna primjena s lijekovima za koje je poznato da produljuju QTc interval (proaritmici).

Ti lijekovi uključuju:

- antiaritmike skupina IA i III
- neuroleptike, antidepresive
- određene antibiotike uključujući neke lijekove iz sljedećih skupina: makrolidi, fluorokinoloni, antimikotici derivati imidazola i triazola
- određeni nesedativni antihistaminici (terfenadin, astemizol)
- cisaprid
- flekainid
- određeni antimalarici
- metadon (vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 5.1).

4.4 Potrebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Istodobna primjena s drugim lijekovima

Atripla se, kao fiksna kombinacija, ne smije primjenjivati istodobno s drugim lijekovima koji sadržavaju iste djelatne komponentne, emtricitabin ili tenofovirdizoproksil. Atripla se ne smije primjenjivati istodobno s lijekovima koji sadrže efavirenz, osim kada je to potrebno zbog prilagodbe doze, npr. kod istodobne primjene rifampicina (vidjeti dio 4.2). Zbog sličnosti s emtricitabinom, Atripla se ne smije primjenjivati zajedno s drugim analozima citidina, kao što je lamivudin (vidjeti dio 4.5). Atripla se ne smije primjenjivati istodobno s adefovirdipivoksilom ili s lijekovima koji sadrže tenofovirafenamid.

Ne preporučuje se istodobna primjena Atriple i didanozina (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena Atriple i sofosbuvira/velpatasvira ili sofosbuvira/velpatasvira/voksilaprevira se ne preporučuje jer se očekuje da će se koncentracija velpatasvira i voksilaprevira u plazmi smanjiti nakon istodobne primjene s efavirenzom što će dovesti do smanjenog terapijskog učinka sofosbuvira/velpatasvira ili sofosbuvira/velpatasvira/voksilaprevira (vidjeti dio 4.5).

Nema dostupnih podataka o sigurnosti i djelotvornosti Atriple u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima.

Ne preporučuje se istodobna primjena ekstrakta *Ginkgo bilobe* (vidjeti dio 4.5).

Prelazak s režima antiretrovirusne terapije na osnovi inhibitora proteaze (IP)

Trenutno raspoloživi podaci ukazuju na sljedeći trend: u bolesnika koji se liječe režimom antiretrovirusne terapije na osnovi inhibitora proteaze prelazak na Atriplu može dovesti do smanjenog odgovora na terapiju (vidjeti dio 5.1). Te bolesnike nužno je pomno pratiti radi mogućnosti povećanja virusnog opterećenja te, budući da se sigurnosni profil efavirenza razlikuje od profila inhibitora proteaze, potrebno ih je pratiti radi moguće pojave nuspojava.

Oportunističke infekcije

U bolesnika koji primaju Atriplu ili neku drugu antiretrovirusnu terapiju mogu se i dalje razvijati oportunističke infekcije i druge komplikacije infekcije HIV-om, pa bi zbog toga trebali ostati pod strogim kliničkim nadzorom liječnika koji imaju iskustva u liječenju bolesnika s bolestima povezanim s HIV-om.

Prijenos HIV-a

Iako je dokazano da učinkovita virusna supresija antiretrovirusnom terapijom značajno smanjuje rizik od prijenosa bolesti spolnim putem, ne može se isključiti rezidualni rizik. Treba poduzeti mjere opreza za sprječavanje prijenosa bolesti u skladu s nacionalnim smjernicama.

Učinak hrane

Uzimanje Atriple s hranom može povećati izloženost efavirenu (vidjeti dio 5.2) te može dovesti do povećane učestalosti nuspojava (vidjeti dio 4.8). Preporučuje se uzimanje Atriple na prazan želudac, po mogućnosti prije spavanja.

Bolest jetre

Nisu ustanovljene farmakokinetika, sigurnost i djelotvornost Atriple u bolesnika sa značajnim postojećim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2). Atripla je kontraindicirana u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.3) i ne preporučuje se bolesnicima s umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Budući da se efavirenz primarno metabolizira putem CYP sustava, potreban je oprez pri davanju Atriple bolesnicima s blagim oštećenjem jetre. Te bolesnike potrebno je pomno pratiti radi pojave nuspojava efavirenza, naročito simptoma na živčanom sustavu. Nužno je periodički vršiti laboratorijske testove kako bi se procijenila njihova bolest jetre (vidjeti dio 4.2).

Bolesnici s otprije postojećim poremećajem funkcije jetre, uključujući kronični aktivni hepatitis, imaju povećanu učestalost abnormalnosti funkcije jetre tijekom kombinirane antiretrovirusne terapije (engl. *combination antiretroviral therapy*, CART), pa ih treba nadzirati u skladu sa standardnom praksom. Postoje li dokazi o pogoršanju bolesti jetre ili stalno povišenje serumskih transaminaza za više od 5 puta iznad gornje granice normalnog raspona, nužno je procijeniti koristi nastavka terapije Atriplom naprema mogućim rizicima značajne toksičnosti za jetru. U tih bolesnika mora se razmotriti privremeni ili trajni prekid terapije (vidjeti dio 4.8).

Praćenje jetrenih enzima preporučuje se i u bolesnika koji primaju druge lijekove uz koje je vezana toksičnost za jetru.

Događaji povezani s jetrom

Iz razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet postoje izvješća o zatajenju jetre i u bolesnika bez prethodno postojećih bolesti jetre ili drugih prepoznatljivih faktora rizika (vidjeti dio 4.8). Nužno je uzeti u obzir praćenje jetrenih enzima kod svih bolesnika, bez obzira na prethodno postojeće poremećaje funkcije jetre ili druge faktore rizika.

Bolesnici s istodobnom infekcijom virusom HIV-a i virusom hepatitisa B (HBV) ili C (HCV)

Bolesnici s kroničnim hepatitisom B ili C liječeni CART-om izloženi su povećanom riziku od teških i potencijalno smrtonosnih jetrenih nuspojava.

U cilju optimalnog liječenja infekcije HIV-om u bolesnika koji su istodobno zaraženi virusom HBV, liječnici se trebaju pridržavati trenutno važećih smjernica za liječenje HIV-a.

U slučaju istodobne antivirusne terapije hepatitisa B ili C, potrebno je također pročitati smjernice o niza svojstava lijeka za te lijekove.

Nije provedeno ispitivanje sigurnosti i djelotvornosti primjene Atriple u liječenju kronične infekcije virusom HBV-a. Emtricitabin i tenofovir su u farmakodinamičkim ispitivanjima pojedinačno i u kombinaciji pokazali aktivnost protiv HBV-a (vidjeti dio 5.1). Ograničeno kliničko iskustvo navodi na zaključak da emtricitabin i tenofovir dizoproksil posjeduju anti-HBV aktivnost kada se upotrebljavaju u antiretrovirusnoj kombiniranoj terapiji za kontrolu infekcije HIV-om. Prekid liječenja Atriplom u bolesnika istodobno inficiranih HIV-om i HBV-om može biti povezan s teškim akutnim egzacerbacijama hepatitisa. Bolesnike istodobno inficirane HIV-om i HBV-om koji prekinu liječenje Atriplom treba pažljivo klinički i laboratorijski pratiti najmanje četiri mjeseca nakon prekida liječenja Atriplom. Ako je to prikladno, može biti opravdano nastaviti terapiju za hepatitis B. U bolesnika s uznapredovalom bolesti jetre ili cirozom jetre ne preporučuje se prekid liječenja, jer egzacerbacija hepatitisa nakon liječenja može dovesti do dekompenzacije jetre.

Produljenje QTc intervala

Opaženo je produljenje Qc intervala kod primjene efavirenza (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1). Za bolesnike s povećanim rizikom od *torsade de pointes* ili koji primaju lijekove za koje je poznat rizik od razvoja *torsade de pointes* potrebno je razmotriti zamjenu za lijek Atripla.

Psihijatrijski simptomi

Postoje izvješća o psihijatrijskim nuspojavama u bolesnika koji su uzimali efavirenz. Čini se da u bolesnika s povijest bolesti i psihijatrijskih poremećaja postoji veći rizik od ozbiljnih psihijatrijskih nuspojava. Posebno je uočena češća teška depresija u osoba s depresijom u anamnezi. Iz razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet postoje izvješća o teškoj depresiji, samoubojstvu, halucinacijama, ponašanju sličnom psihozi i katatoniji. Bolesnike treba uputiti da se, osjete li simptome poput teške depresije, pomisli na samoubojstvo ili samoubilačkih ideja, moraju odmah obratiti svojem liječniku radi procjene moguće povezanosti tih simptoma s upotrebom efavirenza te, ako je tako, radi utvrđivanja nadmašuje li rizik uslijed nastavka terapije koristi od terapije (vidjeti dio 4.8).

Simptomi vezani uz živčani sustav

U bolesnika koji su tijekom kliničkih ispitivanja primali 600 mg efavirenza dnevno često su uočene nuspojave koje između ostalog uključuju omaglicu, nesanicu, somnolenciju, smanjenu koncentraciju i abnormalne snove. Omaglica je uočena i u kliničkim ispitivanjima s emtricitabinom i tenofovir dizoproksilom. U kliničkim ispitivanjima s emtricitabinom prijavljeni su slučajevi glavobolje (vidjeti dio 4.8). Simptomi od strane živčanog sustava povezani s efavirenzom obično počinju tijekom prvog, ili prva dva dana terapije i uglavnom nestaju nakon prva dva do četiri tjedna. Bolesnicima treba objasniti da će se, ukoliko se pojave, ti česti simptomi vjerojatno ublažiti tijekom trajanja terapije te da se na temelju njih ne može predvidjeti naknadna pojava bilo kakvih manje čestih psihijatrijskih simptoma.

Napadaji

U bolesnika koji primaju efavirenz uočene su konvulzije, obično uz pozitivnu anamnezu napadaja. U bolesnika koji istodobno primaju antikonvulzivne lijekove koji se primarno metaboliziraju u jetri, poput fenitoina, karbamazepina i fenobarbitala, može postojati potreba za periodičkom kontrolom razine ovih lijekova u plazmi. U ispitivanju interakcija među lijekovima, koncentracije karbamazepina u plazmi smanjile su se kada je karbamazepin primjenjivan istodobno s efavirenzom (vidjeti dio 4.5). Oprez je potreban kod svih bolesnika s napadajima u anamnezi.

Oštećenje funkcije bubrega

Ne preporučuje se davanje Atriple bolesnicima s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 50 ml/min). U bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega nužno je prilagođavanje doziranja emtricitabina i tenofovirdizoproksila, što se ne može postići kombiniranim tabletom (vidjeti dio 4.2 i 5.2). Treba izbjegavati primjenu Atriple istodobno s primjenom ili nakon nedavne primjene nefrotoksičnog lijeka. Ako se ne može izbjeći istodobna primjena Atriple i nefrotoksičnih lijekova (npr. aminoglikozida, amfotericina B, fankarneta, ganciklovira, pentamidina, vankomicina, cidofovira, interleukina-2), nužno je jednom tjedno provjeravati funkciju bubrega (vidjeti dio 4.5).

Zabilježeni su slučajevi akutnog zatajenja bubrega u bolesnika s čimbenicima rizika za poremećaj funkcije bubrega koji su liječeni tenofovirdizoproksilom nakon uvođenja visokih doza ili više nesteroidnih antiinflatornih lijekova (NSAIL). Ako se Atripla primjenjuje istodobno s NSAIL-om, potrebno je provjeravati funkciju bubrega na odgovarajući način.

Pri primjeni tenofovirdizoproksila u kliničkoj praksi, zabilježeno je zatajenje bubrega, oštećenje funkcije bubrega, povišen kreatinin, hipofosfatemija i proksimalna tubulopatija (uključujući Fanconijev sindrom) (vidjeti dio 4.8).

Preporučuje se izračunati klirens kreatinina u svih bolesnika prije nego se započne terapija Atriplom te pratiti funkciju bubrega (klirens kreatinina i razinu fosfata u serumu) nakon dva do četiri tjedna liječenja, nakon tri mjeseca liječenja i svakih tri do šest mjeseci nakon toga u bolesnika bez bubrežnih čimbenika rizika. U bolesnika s anamnezom bubrežne disfunkcije ili rizikom od poremećaja funkcije bubrega potrebno je češće pratiti funkciju bubrega.

Ako je razina fosfata u serumu $< 1,5$ mg/dl (0,48 mmol/l) ili ako se klirens kreatinina smanji na < 50 ml/min u bilo kojeg bolesnika koji prima Atriplu, unutar jednoga tjedna treba ponovno ocijeniti funkciju bubrega, uključujući mjerenja koncentracije glukoze u krvi, kalija u krvi i glukoze u mokraći (vidjeti dio 4.8, proksimalna tubulopatija). Budući da je Atripla kombinirani lijek i intervali doziranja pojedinačnih komponenti ne mogu se mijenjati, liječenje Atriplom mora se prekinuti u bolesnika u kojih je potvrđen klirens kreatinina < 50 ml/min ili u kojih je razina fosfata u serumu snižena na $< 1,0$ mg/dl (0,33 mmol/l). Prekid liječenja Atriplom također treba razmotriti u slučaju progresivnog slabljenja funkcije bubrega ako se nije utvrdio niti jedan drugi uzrok. Kada je indiciran prekid terapije jednom od komponenti Atriple ili ako je potrebno prilagoditi dozu, postoje odvojeni pripravci efavirenza, emtricitabina i tenofovirdizoproksila.

Učinci na kosti

Abnormalnosti na kostima, poput osteomalacije, koje se mogu očitovati kao perzistentni ili pogoršavajući bolovi u kostima te rijetko pridonose prijelomima, mogu biti povezane s proksimalnom bubrežnom tubulopatijom uzrokovanom primjenom tenofovirdizoproksila (vidjeti dio 4.8).

Tenofovirdizoproksil ujedno može izazvati smanjenje mineralne gustoće kostiju (engl. *bone mineral density*, BMD). U kontroliranom kliničkom ispitivanju koje je trajalo 144 tjedna i u kojem je uspoređivan tenofovirdizoproksil sa stavudinom u kombinaciji s lamivudinom i efavirenzom u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni antiretrovirusnim lijekovima, u obje je liječene skupine

zapaženo malo smanjenje BMD-a kuka i kralježnice. Smanjenje mineralne gustoće kosti kralježnice i promjene koštanih biomarkera od početne vrijednosti bile su pri 144 tjedna značajno veće u skupini liječenoj tenofovirdizoproksilom. Smanjenje mineralne gustoće kosti kuka bilo je značajno veće u toj skupini do 96-og tjedna. Međutim, u ovom ispitivanju, tijekom 144 tjedna nije bilo povećanog rizika od prijeloma ili znakova klinički važnih abnormalnosti kosti.

U drugim ispitivanjima (prospektivnim i presječnim), najizraženija smanjenja BMD-a bila su opažena u bolesnika liječenih tenofovirdizoproksilom u sklopu režima koji je sadržavao pojačan inhibitor proteaze. Ukupno gledano, u bolesnika s osteoporozom i visokim rizikom od prijeloma potrebno je razmotriti druge režime liječenja s obzirom na abnormalnosti na kostima povezane s primjenom tenofovirdizoproksila i ograničenja dugoročnih podataka o utjecaju tenofovirdizoproksila na zdravlje kosti i rizik od prijeloma.

U slučaju sumnje na ili otkrivanja abnormalnosti na kostima, potrebno je odgovarajuće se koristiti kultivacijom.

Reakcije na koži

Zabilježen je blag do umjeren osip pri uzimanju pojedinačnih komponenti Atriple. Osip povezan s komponentom efavirenzom obično nestaje u nastavku terapije. Odgovarajući antihistaminici i/ili kortikosteroidi mogu poboljšati podnošljivost i ubrzati nestajanje osipa. U manje od 1% bolesnika liječenih efavirenzom zabilježen je teški oblik osipa s mjehurima, vlažna deskvamacija ili ulceracija (vidjeti dio 4.8). Incidencija multififormnog eritema ili Stevens-Johnsonovog sindroma bila je približno 0,1%. Primjena Atriple mora se prekinuti ako se u bolesnika razvije težak osip povezan s nastajanjem mjehura, deskvamacija, uključenost sluznica ili povišena tjelesna temperatura. Iskustva s efavirenzom u bolesnika koji su prekinuli uzimanje drugih antiretrovirusnih lijekova klase NNRTI ograničena su. Uzimanje Atriple ne preporučuje se bolesnicima u kojih se tijekom uzimanja NNRTI lijekova pojavila po život opasna kožna reakcija (npr. Stevens-Johnsonov sindrom).

Tjelesna težina i metabolički parametri

Povećanje tjelesne težine i razina lipida i glukoze u krvi mogu se pojaviti tijekom antiretrovirusne terapije. Te promjene mogu biti djelomično povezane s kontrolom bolesti i stilom života. Za lipide, u nekim slučajevima postoji dokaz o učinku liječenja, dok za debljanje nema čvrstog dokaza povezanog s bilo kojim posebnim liječenjem. Za praćenje lipida i glukoze u krvi date su preporuke u utvrđenim smjernicama za liječenje HIV-a. Poremećaje lipida potrebno je prikladno klinički liječiti.

Poremećaj funkcije mitohondrija nakon izloženosti *in utero*

Analozi nukleozida i nukleotida mogu u različitom stupnju utjecati na funkciju mitohondrija, a taj je utjecaj najizraženiji kod stavudin, didanozin i zidovudin. Postoje izvješća o poremećaju funkcije mitohondrija kod HIV-negativne dojenčadi koja je bila *in utero* i/ili postnatalno izložena analogima nukleozida; ova izvješća su se pretežno odnosila na liječenje režimima koji su sadržavali zidovudin. Glavne zabilježene nuspojave su hematološki poremećaji (anemija, neutropenija) i metabolički poremećaji (hiperlaktatemija, hiperlipazemija). Ti su događaji često bili prolazni. Rijetko su zabilježeni neurološki poremećaji s kasnim nastupom (hipertenzija, konvulzija, abnormalno ponašanje). Trenutno nije poznato jesu li takvi neurološki poremećaji prolazni ili trajni. Te nalaze treba uzeti u obzir u svakog djeteta koje je *in utero* bilo izloženo analogima nukleozida i nukleotida, a koje je imalo tešku kliničku sliku nepoznate etiologije, osobito neurološke nalaze. Ti nalazi ne utječu na trenutno važeće nacionalne preporuke za primjenu antiretrovirusne terapije u trudnica u cilju sprječavanja vertikalnog prijenosa HIV-a.

Sindrom imunološke reaktivacije

U bolesnika inficiranih HIV-om s teškom imunodeficijencom u vrijeme uvođenja CART-a može doći do upalne reakcije na asimptomatske ili rezidualne oportunističke patogene koja može uzrokovati ozbiljna klinička stanja ili pogoršanje simptoma. Takve su reakcije tipično zapažene unutar prvih nekoliko tjedana ili mjeseci po uvođenju kombinirane antiretrovirusne terapije. Relevantni primjeri su

citomegalovirusni retinitis, generalizirane i/ili žarišne mikobakterijske infekcije te upala pluća uzrokovana s *Pneumocystis jirovecii*. Svaki upalni simptom treba procijeniti i, kada je to potrebno, uvesti liječenje.

Autoimuni poremećaji (poput Gravesove bolesti i autoimunog hepatitisa) također su zabilježeni u okruženju imunološke reaktivacije; međutim, prijavljeno vrijeme do nastupa poremećaja više varira i ti događaji mogu se pojaviti puno mjeseci nakon početka liječenja.

Osteonekroza

Iako se smatra da je etiologija multifaktorska (uključujući primjenu kortikosteroida, konzumaciju alkohola, tešku imunosupresiju, veći indeks tjelesne mase), zabilježeni su slučajevi osteonekroze osobito u bolesnika s uznapredovalom HIV-bolešću i/ili dugotrajnom izloženosti CART-u. Bolesnike treba uputiti da se obrate liječniku ako osjete bolove u zglobovima, ukočenost zglobova ili poteškoće pri kretanju.

Bolesnici s mutacijama virusa HIV-1

Primjenu Atriple treba izbjegavati u bolesnika inficiranih virusom HIV-1 s mutacijama K65R, M184V/I ili K103N (vidjeti dio 4.1 i 5.1).

Starije osobe

Atripla nije ispitivana u bolesnika starijih od 65 godina. Kod starijih bolesnika veća vjerojatnost smanjene bubrežne ili jetrene funkcije pa je stoga nužan oprez kada se starije osobe liječe Atriplom (vidjeti dio 4.2).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Obzirom da Atripla sadrži efavirenz, emtricitabin i tenofoviridizoproksil, sve interakcije koje su utvrđene u zasebnoj primjeni tih lijekova mogu se pojaviti i s Atriplom. Ispitivanja interakcija s ovim tvarima provedena su samo u odraslima.

Kao lijek s fiksnom kombinacijom doza, Atripla se ne smije primjenjivati istodobno s drugim lijekovima koji sadržavaju te iste komponente, emtricitabin ili tenofoviridizoproksil. Atripla se ne smije istodobno primjenjivati s lijekovima koji sadrže efavirenz, osim kada je to potrebno zbog prilagodbe doze, npr. s rifampicinom (vidjeti dio 4.2). Zbog sličnosti s emtricitabinom, Atripla se ne smije primjenjivati istodobno s drugim analogima citidina, kao što je lamivudin. Atripla se ne smije primjenjivati istodobno s adefoviridipivoksilom ili s lijekovima koji sadrže tenofoviralfenamid.

Efavirenz djeluje kao *in vivo* induktor CYP3A4, CYP2B6 i UGT1A1. Spojevi koji su supstrati ovih enzima mogu imati smanjene koncentracije u plazmi kada se primjenjuju istodobno s efavirenzom. Efavirenz može biti induktor CYP2C19 i CYP2C9; međutim *in vitro* je opažena i inhibicija pa neto učinak istodobne primjene sa supstratima ovih enzima nije jasan (vidjeti dio 5.2).

Istodobna primjena efavirenza s metamizolom, koji je induktor metabolizirajućih enzima uključujući CYP2B6 i CYP3A4, može uzrokovati smanjenja koncentracija efavirenza u plazmi s potencijalnim smanjenjem kliničke djelotvornosti. Stoga se savjetuje oprez ako se metamizol i efavirenz istodobno primjenjuju; klinički odgovor i/ili razine lijeka potrebno je pratiti na odgovarajući način.

Izloženost efavirenzu može biti povećana kada se primjenjuje s lijekovima (na primjer, ritonaviro) ili hranom (na primjer, sokom od grejpa) koji inhibiraju aktivnost CYP3A4 ili CYP2B6. Spojevi ili biljni pripravci (na primjer, ekstrakt *Ginkgo bilobe* i gospina trava), koji induciraju ove enzime, mogu dovesti do smanjenja koncentracije efavirenza u plazmi. Istodobna primjena gospine trave je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3). Ne preporučuje se istodobna primjena ekstrakta *Ginkgo bilobe* (vidjeti dio 4.4).

In vitro i klinička ispitivanja farmakokinetičkih interakcija pokazala su da je potencijal za interakcije emtricitabina i tenofovirdizoproksila s drugim lijekovima, posredovane CYP sustavom, nizak.

Test interakcije kanabinoida

Efavirenz se ne vezuje za kanabinoidne receptore. S nekim testovima za probir zabilježeni su lažno pozitivni rezultati kanabinoidnih testova urina u neinficiranih i HIV-om inficiranih ispitanika koji su primali efavirenz. U takvim se slučajevima preporučuje potvrditi pozitivan rezultat specifičnijom metodom kao što je plinska kromatografija/masena spektrometrija.

Kontraindikacije za istodobnu primjenu

Atripla se ne smije uzimati istodobno s terfenadinom, astemizolom, cisapridom, midazolamom, triazolamom, pimozidom, bepridilom ili ergot alkaloidima (na primjer, ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin i metilergonovin) jer inhibicija njihovih metabolizama može dovesti to ozbiljnih i život opasnih učinaka (vidjeti dio 4.3).

Elbasvir/grazoprevir: Istodobna primjena Atriple i elbasvira/grazoprevira kontraindicirana je jer može dovesti do gubitka virološkog odgovora na elbasvir/grazoprevir (vidjeti dio 4.3 i tablicu 1).

Vorikonazol: Istodobna primjena standardnih doza efavirenza i vorikonazola je kontraindicirana. Budući da je Atripla lijek s kombinacijom fiksnih doza, doza efavirenza se ne može mijenjati, što znači da se vorikonazol i Atripla ne smiju primjenjivati istodobno (vidjeti dio 4.3 i tablicu 1).

Gospina trava (Hypericum perforatum): Istodobna primjena Atriple i gospine trave ili biljnih pripravaka koji sadržavaju gospinu travu je kontraindicirana. Razine efavirenza u plazmi mogu biti snižene u slučaju istodobnog uzimanja gospine trave jer ona inducira enzime koji metaboliziraju lijek i/ili transportne proteine. Ako bolesnik već uzima gospinu travu, treba prestati s njezinim uzimanjem te se moraju provjeriti razine virusa i, ako je moguće, razine efavirenza. Razine efavirenza mogu se povećati s prestankom uzimanja gospine trave. Neodoljivi učinak gospine trave može perzistirati najmanje 2 tjedna nakon prestanka njezinog uzimanja (vidjeti dio 4.3).

Lijekovi koji produljuju QT interval: Lijek Atripla kontraindiciran je za istodobnu primjenu s lijekovima za koje je poznato da produljuju QTc interval i mogu dovesti do *torsade de pointes*, kao što su: antiaritmici skupina IA i III, neuroleptici i antidepresivi, određeni antibiotici uključujući neke lijekove iz sljedećih skupina: makrolidi, fluorokinoloni, antimikotici derivati imidazola i triazola, određeni nesedacijski antihistaminici (terfenadin, astemizol), cisaprid, flekainid, određeni antimalarici i metadon (vidjeti dio 4.3).

Istodobna primjena koja se ne preporučuje

Atazanavir/ritonavir: Nije dostupno dovoljno podataka za određivanje preporučene doze za atazanavir/ritonavir kada se primjenjuje u kombinaciji s Atriplom. Iz tog se razloga ne preporučuje istodobna primjena atazanavira/ritonavira i Atriple (vidjeti tablicu 1).

Didanozin: ne preporučuje se istodobna primjena Atriple i didanozina (vidjeti tablicu 1).

Sofosbuvir/velpatasvir i sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir: ne preporučuje se istodobna primjena Atriple i sofosbuvira/velpatasvira ili sofosbuvira/velpatasvira/voksilaprevira (vidjeti dio 4.4 i tablicu 1).

Lijekovi koji se eliminiraju bubrezima: Kako se emtricitabin i tenofovir primarno eliminiraju putem bubrega, istodobna primjena Atriple i lijekova koji smanjuju funkciju bubrega ili se natječu za aktivnu tubularnu sekreciju (npr. cidofovir) može povećati serumske koncentracije emtricitabina, tenofovira i/ili istodobno primijenjenih lijekova.

Treba izbjegavati primjenu Atriple istodobno s primjenom ili nakon nedavne primjene nefrotoksičnog lijeka. Neki primjeri uključuju, ali nisu ograničeni na aminoglikozide, amfotericin B, foskarnet, ganciklovir, pentamidin, vankomicin, cidofovir ili interleukin-2 (vidjeti dio 4.4).

Druge interakcije

Interakcije između Atriple ili njenih pojedinačnih komponenti i drugih lijekova navedene su u nastavku u Tablici 1 (povećanje je označeno kao „↑”, smanjenje kao „↓”, bez promjene kao „↔”, dvaput na dan kao „b.i.d.”, jedanput na dan kao „q.d.” i svakih 8 sati kao „q8h”). U zagradama su prikazani 90%-tni intervali pouzdanosti, ako su dostupni.

Tablica 1: Interakcije između Atriple ili njenih pojedinačnih komponenti i drugih lijekova

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min} uz 90% intervale pouzdanosti ukoliko su dostupni (mekanizam)	Preporuka za istodobnu primjenu Atriplom (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir dizoproksil 245 mg)
ANTIINFektivNI LIJEKOVI		
Antivirusni lijekovi protiv HIV-a		
Inhibitori proteaze		
atazanavir/ritonavir/ tenofovir dizoproksil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	atazanavir: AUC: ↓ 25% (↓ 42 do ↓ 3) C _{max} : ↓ 28% (↓ 50 do ↑ 5) C _{min} : ↓ 26% (↓ 46 do ↑ 1) Istodobna primjena atazanavira/ritonavira s tenofovirom dovela je do povećane izloženosti tenofovira. Više koncentracije tenofovira mogu potencirati štetne događaje povezane s tenofovirom, uključujući poremećaje u radu bubrega.	Ne preporučuje se istodobna primjena atazanavira/ritonavira s Atriplom.
atazanavir/ritonavir/efavirenz (400 mg q.d./100 mg q.d./600 mg q.d., svi se primjenjuju s hranom)	atazanavir (pm): AUC: ↔ (↓ 9% do ↑ 10%) C _{max} : ↑ 17%* (↑ 8 do ↑ 27) C _{min} : ↓ 42%* (↓ 31 do ↓ 51)	
atazanavir/ritonavir/efavirenz (400 mg q.d./200 mg q.d./600 mg q.d., svi se primjenjuju s hranom)	atazanavir (pm): AUC: ↔/** (↓ 10% do ↑ 26%) C _{max} : ↔/** (↓ 5% do ↑ 26%) C _{min} : ↑ 12%/** (↓ 16 do ↑ 49) (indukcija CYP3A4). * U usporedbi s atazanavirom 300 mg/ritonavirirom 100 mg q.d. koji se uzima navečer, bez efavirenza. Ovo smanjenje vrijednosti C _{min} atazanavira moglo bi negativno utjecati na djelotvornost atazanavira. ** temeljeno na usporedbi prijašnjih podataka. Ne preporučuje se istodobna primjena efavirenza s atazanavirom/ritonavirirom.	
atazanavir/ritonavir/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min} uz 90% intervale pouzdanosti ukoliko su dostupni (mekhanizam)	Preporuka za istodobnu primjenu s Atriplom (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir dizoproksil 245 mg)
darunavir/ritonavir/efavirenz (300 mg b.i.d./100 mg b.i.d./600 mg q.d.) *manje od preporučenih doza; slični rezultati očekuju se s preporučenim dozama.	darunavir: AUC: ↓ 13% C _{min} : ↓ 31% C _{max} : ↓ 15% (indukcija CYP3A4) efavirenz: AUC: ↑ 21% C _{min} : ↑ 17% C _{max} : ↑ 15% (inhibicija CYP3A4)	Atripla u kombinaciji s darunavirom/ritonavir 800/100 mg jedanput na dan može rezultirati suboptimalnim C _{min} darunavira. Ako će se Atripla primjenjivati u kombinaciji s darunavirom/ritonavir, treba primjenjivati režim darunavira/ritonavir od 600/100 mg dvaput na dan. Darunavir/ritonavir trebaju se uzimati pažljivo u kombinaciji s Atriplom. Vidjeti redak za ritonavir u nastavku. Može biti indiciran nadzor funkcije bubrega, osobito u bolesnika s postojećom sistemskom bolešću ili bolešću bubrega te u bolesnika koji uzimaju nefrotoksične lijekove.
darunavir/ritonavir/ tenofovir dizoproksil (300 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d.) *manje od preporučene doze	darunavir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ tenofovir: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	
darunavir/ritonavir/emtricitabin	Interakcija nije ispitana. Zbog različitih puteva eliminacije ne očekuje se nikakva interakcija.	
fosamprenavir/ritonavir/efavirenz (700 mg b.i.d./100 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Ne postoji klinički značajna farmakokinetička interakcija.	Atripla i fosamprenavir/ritonavir mogu se uzimati zajedno bez prilagođavanja doze.
fosamprenavir/ritonavir/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	Vidjeti redak za ritonavir u nastavku.
fosamprenavir/ritonavir/ tenofovir dizoproksil	Interakcija nije ispitana.	

Lijek koji više nije odobren

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min} uz 90% intervale pouzdanosti ukoliko su dostupni (mehanizam)	Preporuka za istodobnu primjenu s Atriplom (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir dizoproksil 245 mg)
indinavir/efavirenz (800 mg q8h/200 mg q.d.)	efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ indinavir: AUC: ↓ 31% (↓ 8 do ↓ 47) C_{min}: ↓ 40% Slično smanjenje izloženosti indinaviru uočeno je kada je indinavir u dozi 1000 mg q8h davan zajedno s efavirenzom u dozi 600 mg q.d. (indukcija CYP3A4) Podatke o istodobnoj primjeni efavirenza s niskom dozom ritonavira u kombinaciji s inhibitorom proteaze potražite u odjeljku za ritonavir u nastavku.	Nije dostupno dovoljno podataka za određivanje preporuke doze za indinavir ako se on dozira s Atriplom. Iako nije ustanovljen klinički značaj smanjenih koncentracija indinavira, prilikom odabira režima koji sadrži i komponentu Atriple (efavirenz i indinavir) treba je uzeti u obzir opsežne farmakokinetičke interakcije.
indinavir/emtricitabin (800 mg q8h/200 mg q.d.)	indinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔	
indinavir/tenofovir dizoproksil (800 mg q8h/245 mg q.d.)	indinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↔	

Lijek koji više nije odobren

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min} uz 90% intervale pouzdanosti ukoliko su dostupni (mekhanizam)	Preporuka za istodobnu primjenu s Atriplom (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofoviridizoproksil 245 mg)
lopinavir/ritonavir/ tenofoviridizoproksil (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 do ↑ 38) C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51% (↑ 37 do ↑ 66) Više koncentracije tenofovira mogu potencirati štetne događaje povezane s tenofovirom, uključujući poremećaj rada bubrega.	Nije dostupno dovoljno podataka za određivanje preporuke doze za lopinavir/ritonavir kada se primjenjuje s Atriplom. Ne preporučuje se istodobna primjena lopinavira/ritonavira s Atriplom.
lopinavir/ritonavir meke kapsule ili oralna otopina/ efavirenz	Značajno smanjenje izloženosti lopinaviru zbog koje je nužno prilagođavanje doze lopinavira/ritonavira. U slučaju uzimanja dva puta dnevno u kombinaciji s efavirenzom i dva NRTI lijeka, 533/133 mg lopinavira/ritonavira (meke kapsule) dovodi do sličnih koncentracija lopinavira u plazmi u usporedbi s lopinavirom/ritonavir (meke kapsule) u dozi 400/100 mg dva puta dnevno, bez efavirenza (podaci iz prošlosti).	
tablete lopinavira/ritonavira / efavirenz (400/100 mg b.i.d./600 mg q.d.) (500/125 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Koncentracije lopinavira: ↓ 30-40% Koncentracije lopinavira: slične dozi lopinavira/ritonavira od 400/100 mg dva puta dnevno, bez efavirenza. Kada se primjenjuje zajedno s efavirenzom, nužno je podešavanje doze lopinavira/ritonavira. Podatke o istodobnoj primjeni efavirenza s niskom dozom ritonavira u kombinaciji s inhibitorom proteaze potražite u odjeljku za ritonavir u nastavku.	
lopinavir/ritonavir/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min} uz 90% intervale pouzdanosti ukoliko su dostupni (mekanizam)	Preporuka za istodobnu primjenu s Atriplom (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir dizoproksil 245 mg)
ritonavir/efavirenz (500 mg b.i.d./600 mg q.d.)	ritonavir: AUC ujutro: ↑ 18% (↑ 6 do ↑ 33) AUC navečer: ↔ C _{max} ujutro: ↑ 24% (↑ 12 do ↑ 38) C _{max} navečer: ↔ C _{min} ujutro: ↑ 42% (↑ 9 do ↑ 86) C _{min} navečer: ↑ 24% (↑ 3 do ↑ 50) efavirenz: AUC: ↑ 21% (↑ 10 do ↑ 34) C _{max} : ↑ 14% (↑ 4 do ↑ 26) C _{min} : ↑ 25% (↑ 7 do ↑ 46) (inhibicija oksidativnog metabolizma u kojem sudjeluju enzimi CYP) Kada je efavirenz davan s ritonavikom u dozi 500 mg ili 600 mg dva puta dnevno bolesnici nisu dobro podnosili tu kombinaciju (na primjer, dolazilo je do omaglica, mučnina, parastezije i povećanja vrijednosti enzima jetre). Nije dostupno dovoljno podataka o interakciji efavirenza u kombinaciji s niskom dozom ritonavira (100 mg, jednom ili dva puta dnevno).	Ne preporučuje se istodobna primjena ritonavira u dozama od 600 mg s Atriplom. Ako se Atripla daje s niskim dozama ritonavira, nužno je uzeti u obzir veću mogućnost pojave štetnih događaja povezanih s efavirenzom zbog moguće farmakodinamičke interakcije.
ritonavir/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	Nije dostupno dovoljno podataka za određivanje preporuke doze za sakvinavir/ritonavir kada se primjenjuje s Atriplom. Ne preporučuje se istodobna primjena sakvinavira/ritonavira s Atriplom. Ne preporučuje se davanje Atriple u kombinaciji sa sakvinavirom kao jedinim inhibitorom proteaze.
ritonavir/tenofovir dizoproksil	Interakcija nije ispitana.	
sakvinavir/ritonavir/efavirenz	Interakcija nije ispitana. Podatke o istodobnoj primjeni efavirenza s niskom dozom ritonavira u kombinaciji s inhibitorom proteaze potražite u odjeljku za ritonavir iznad.	
sakvinavir/ritonavir/ tenofovir dizoproksil	Nije bilo klinički značajnih farmakokinetičkih interakcija kada je tenofovir dizoproksil primjenjivan istodobno sa sakvinavirom ojačanim ritonavikom.	
sakvinavir/ritonavir/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
Antagonist CCR5		
maravirok/efavirenz (100 mg b.i.d./600 mg q.d.)	maravirok: AUC _{12h} : ↓ 45% (↓ 38 do ↓ 51) C _{max} : ↓ 51% (↓ 37 do ↓ 62) Koncentracije efavirenza nisu mjerene, ne očekuje se nikakav učinak.	Pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za lijek koji sadržava maravirok.
maravirok/tenofovir dizoproksil (300 mg b.i.d./245 mg q.d.)	maravirok: AUC _{12h} : ↔ C _{max} : ↔ Koncentracije tenofovira nisu mjerene, ne očekuje se nikakav učinak.	
maravirok/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min} uz 90% intervale pouzdanosti ukoliko su dostupni (mehanizam)	Preporuka za istodobnu primjenu s Atriplom (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir dizoproksil 245 mg)
Inhibitor prijenosa niza integraze		
raltegravir/efavirenz (400 mg u jednoj dozi/-)	raltegravir: AUC: ↓ 36% C _{12h} : ↓ 21% C _{max} : ↓ 36% (indukcija UGT1A1)	Atripla i raltegravir mogu se primjenjivati istodobno bez prilagodbe doze.
raltegravir/tenofovir dizoproksil (400 mg b.i.d./-)	raltegravir: AUC: ↑ 49% C _{12h} : ↑ 3% C _{max} : ↑ 64% (mehanizam interakcije nije poznat) tenofovir: AUC: ↓ 10% C _{12h} : ↓ 13% C _{max} : ↓ 23%	
raltegravir/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
Lijekovi klase NRTI i NNRTI		
lijekovi klase NRTI / efavirenz	Nisu provedena specifična ispitivanja interakcije efavirenza i lijekova klase NRTI osim lamivudina, zidovudina i tenofovir dizoproksila. Nisu ustanovljene klinički značajne interakcije niti se one očekuju jer se lijekovi klase NRTI metaboliziraju drugacijim putem od efavirenza i nije vjerojatno da bi se natjecali za iste metaboličke enzime i puteve eliminacije.	Zbog sličnosti između lamivudina i emtricitabina, komponente Atriple, Atripla se ne bi trebala davati istodobno s lamivudinom (vidjeti dio 4.4).
lijekovi klase NNRTI / efavirenz	Interakcija nije ispitana.	Budući da se korištenje dvaju lijekova klase NNRTI nije pokazalo korisnim u smislu djelotvornosti i sigurnosti, ne preporučuje se istodobna primjena Atriple i nekog drugog lijeka klase NNRTI.

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min} uz 90% intervale pouzdanosti ukoliko su dostupni (mehanizam)	Preporuka za istodobnu primjenu s Atriplom (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofoviridizoproksil 245 mg)
didanozin/tenofoviridizoproksil	Istodobna primjena tenofoviridizoproksila i didanozina dovodi do povećanja sistemske izloženosti didanozinu od 40-60%.	Ne preporučuje se istodobna primjena Atriple i didanozina. Povećana sistemska izloženost didanozinu može povećati rizik od nuspojava povezanih s didanozinom. Zabilježeni su rijetki slučajevi pankreatitisa i laktacidoze, katkada sa smrtnim ishodom. Istodobna primjena tenofoviridizoproksila i didanozina u dozi od 400 mg na dan nije povezana sa značajnim smanjenjem broja CD4 stanica, vjerojatno zbog farmakološke interakcije koja povećava količinu fosforiliranog (tj. aktivnog) didanozina. Smanjena doza didanozina od 250 mg, primijenjena istodobno s terapijom tenofoviridizoproksilom, povezana je s prijavama visokih stopa virološkog neuspjeha za nekoliko ispitanih kombinacija namijenjenih liječenju HIV-1 infekcije.
didanozin/efavirenz	Interakcija nije ispitana.	
didanozin/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
Antivirusni lijekovi protiv hepatitisa C		
elbasvir/grazoprevir + efavirenz	elbasvir: AUC: ↓ 54% C _{max} : ↓ 45% (indukcija CYP3A4 ili P-gp-a – učinak na elbasvir) grazoprevir: AUC: ↓ 83% C _{max} : ↓ 87% (indukcija CYP3A4 ili P-gp-a – učinak na grazoprevir) efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Istodobna primjena Atriple i elbasvira/grazoprevira kontraindicirana je jer može dovesti do gubitka virološkog odgovora na elbasvir/grazoprevir. Taj učinak posljedica je značajnih smanjenja koncentracija elbasvira/grazoprevira u plazmi zbog indukcije CYP3A4 ili P-gp-a. Za više informacija vidjeti sažetke opisa svojstava lijeka za elbasvir/grazoprevir.

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min} uz 90% intervale pouzdanosti ukoliko su dostupni (mehanizam)	Preporuka za istodobnu primjenu s Atriplom (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir dizoproksil 245 mg)
glekaprevir/pibrentasvir/efavirenz	Očekuje se: glekaprevir: ↓ pibrentasvir: ↓	Istodobna primjena glekaprevira/pibrentasvira s efavirenzom, komponentom Atriple, može značajno smanjiti koncentracije glekaprevira i pibrentasvira u plazmi te dovesti do smanjenog terapijskog učinka. Ne preporučuje se istodobna primjena glekaprevira/pibrentasvira i Atriple. Za više informacija vidjeti informacije o propisivanju glekaprevira/pibrentasvira.
ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + efavirenz/emtricitabin/ tenofovir dizoproksil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	ledipasvir: AUC: ↓ 34% (od ↓ 41 do ↓ 25) C _{max} : ↓ 34% (od ↓ 41 do ↑ 25) C _{min} : ↓ 34% (od ↓ 43 do ↑ 24) sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ¹ : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ tenofovir: AUC: ↑ 98% (od ↑ 77 do ↑ 123) C _{max} : ↑ 79% (od ↑ 56 do ↑ 104) C _{min} : ↑ 163% (od ↑ 137 do ↑ 197)	Istodobna primjena ledipasvira/sofosbuvira s efavirenzom, emtricitabinom i tenofovirom može pojačati nuspojave povezane s tenofovir dizoproksilom, uključujući bolesti bubrega. Nužno je pomno nadzirati funkciju bubrega (vidjeti odjeljak 4.4).

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min} uz 90% intervale pouzdanosti ukoliko su dostupni (mekhanizam)	Preporuka za istodobnu primjenu s Atriplom (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir dizeoproksil 245 mg)
sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + efavirenz/emtricitabin/ tenofovir dizeoproksil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 38% (↑ 14 do ↑ 67) GS-331007 ¹ : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ velpatasvir: AUC: ↓ 53% (↓ 61 do ↓ 43) C _{max} : ↓ 47% (↓ 57 do ↓ 36) C _{min} : ↓ 57% (↓ 64 do ↓ 48) efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ tenofovir: AUC: ↑ 81% (↑ 68 do ↑ 94) C _{max} : ↑ 77% (↑ 53 do ↑ 104) C _{min} : ↑ 121% (↑ 100 do ↑ 143)	Očekuje se da će istodobna primjena Atriple i sofosbuvira/velpatasvira ili sofosbuvira/velpatasvira/voksilaprevira smanjiti koncentraciju velpatasvira i voksilaprevira u plazmi. Primjena Atriple zajedno sa sofosbuvrom/velpatasvirom ili sofosbuvrom/velpatasvirom/voksilaprevirom se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).
sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg q.d.) + efavirenz/emtricitabin/tenofovir dizeoproksil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Intervali primjene nisu istovremeni. Očekivano: voksilaprevir: ↓	
sofosbuvir (400 mg q.d.) + efavirenz/emtricitabin/ tenofovir dizeoproksil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 19% (od ↓ 40 do ↑ 10) GS-331007 ¹ : AUC: ↔ C _{max} : ↓ 23% (od ↓ 30 do ↑ 16) efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25% (od ↑ 8 do ↑ 45) C _{min} : ↔	Atripla i sofosbuvir mogu se istodobno primjenjivati bez prilagodbe doziranja.

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min} uz 90% intervale pouzdanosti ukoliko su dostupni (mekhanizam)	Preporuka za istodobnu primjenu s Atriplom (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir dizoproksil 245 mg)
Antibiotici		
klaritromicin/efavirenz (500 mg b.i.d./400 mg q.d.)	klaritromicin: AUC: ↓ 39% (↓ 30 do ↓ 46) C _{max} : ↓ 26% (↓ 15 do ↓ 35) klaritromicin 14-hidroksimetabolit: AUC: ↑ 34% (↑ 18 do ↑ 53) C _{max} : ↑ 49% (↑ 32 do ↑ 69) efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 3 do ↑ 19) (indukcija CYP3A4) U 46% neinficiranih dobrovoljaca koji su primali efavirenz i klaritromicin pojavio se osip.	Nije poznat klinički značaj promjena razina klaritromicina u plazmi. Može se razmotriti primjena alternativa klaritromicinu (npr. azitromicin). Nisu ispitivane kombinacije drugih makrolidnih antibiotika, npr. eritromicina, i Atriplom.
klaritromicin/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
klaritromicin/tenofovir dizoproksil	Interakcija nije ispitana.	
Antimikobakterici		
rifabutin/efavirenz (300 mg q.d./600 mg q.d.)	rifabutin: AUC: ↓ 38% (↓ 28 do ↓ 47) C _{max} : ↓ 32% (↓ 15 do ↓ 48) C _{min} : ↓ 45% (↓ 31 do ↓ 56) efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 12% (↓ 4 do ↑ 1) (indukcija CYP3A4)	Kada se rifabutin primjenjuje zajedno s Atriplom, njegova se dnevna doza treba povećati za 50%. U režimima gdje se rifabutin daje 2 ili 3 puta tjedno u kombinaciji s Atriplom treba razmotriti udvostručavanje doze rifabutina. Klinički učinci tog usklađivanja doze nisu adekvatno analizirani. Prilikom podešavanja doze nužno je uzeti u obzir pojedinačnu toleranciju i virološki odgovor (vidjeti dio 5.2).
rifabutin/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
rifabutin/tenofovir dizoproksil	Interakcija nije ispitana.	
rifampicin/efavirenz (600 mg q.d./600 mg q.d.)	efavirenz: AUC: ↓ 26% (↓ 15 do ↓ 36) C _{max} : ↓ 20% (↓ 11 do ↓ 28) C _{min} : ↓ 32% (↓ 15 do ↓ 46) (indukcija CYP3A4 i CYP2B6)	Kada se Atripla primjenjuje s rifampicinom u bolesnika tjelesne težine 50 kg ili više, s dodatnih 200 mg/dnevno (ukupno 800 mg) efavirensa može se postići izloženost efavirensu slična onoj kod dnevne doze efavirensa od 600 mg kada se primjenjuje bez rifampicina. Klinički učinci tog usklađivanja doze nisu adekvatno analizirani. Prilikom podešavanja doze nužno je uzeti u obzir pojedinačnu toleranciju i virološki odgovor (vidjeti dio 5.2). Ne preporučuje se prilagođavanje doze rifampicina kada se primjenjuje s Atriplom.
rifampicin/tenofovir dizoproksil (600 mg q.d./245 mg q.d.)	rifampicin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
rifampicin/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min} uz 90% intervale pouzdanosti ukoliko su dostupni (mehanizam)	Preporuka za istodobnu primjenu s Atriplom (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofoviridizoproksil 245 mg)
Antimikotici		
itakonazol/efavirenz (200 mg b.i.d./600 mg q.d.)	itakonazol: AUC: ↓ 39% (↓ 21 do ↓ 53) C _{max} : ↓ 37% (↓ 20 do ↓ 51) C _{min} : ↓ 44% (↓ 27 do ↓ 58) (smanjenje koncentracija itakonazola: indukcija CYP3A4) hidroksiitakonazol: AUC: ↓ 37% (↓ 14 do ↓ 55) C _{max} : ↓ 35% (↓ 12 do ↓ 52) C _{min} : ↓ 43% (↓ 18 do ↓ 60) efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Budući da se ne može dati preporuka doze za itakonazol kada se primjenjuje s Atriplom, treba razmotriti alternativnu antifungalnu terapiju.
itakonazol/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	Treba izbjegavati istodobnu primjenu posakonazola i Atriple, osim ako koristi za bolesnika premašuju rizik.
itakonazol/tenofoviridizoproksil	Interakcija nije ispitana.	
posakonazol/efavirenz (-/400 mg q.d.)	posakonazol: AUC: ↓ 50% C _{max} : ↓ 45% (indukcija UDP-G)	
posakonazol/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	Budući da je Atripla proizvod s fiksnom kombinacijom doza, doza efavirenza se ne može mijenjati, što znači da se vorikonazol i Atripla ne smiju primjenjivati istodobno.
posakonazol/tenofoviridizoproksil	Interakcija nije ispitana.	
vorikonazol/efavirenz (200 mg b.i.d./400 mg q.d.)	vorikonazol: AUC: ↓ 77% C _{max} : ↓ 61% efavirenz: AUC: ↑ 44% C _{max} : ↑ 38% (kompetitivna inhibicija oksidativnog metabolizma) Istodobna primjena standardnih doza efavirenza i vorikonazola je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).	
vorikonazol/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
vorikonazol/tenofoviridizoproksil	Interakcija nije ispitana.	

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min} uz 90% intervale pouzdanosti ukoliko su dostupni (mekhanizam)	Preporuka za istodobnu primjenu s Atriplom (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir dizoproksil 245 mg)
Antimalarici		
artemeter/lumefantrin/efavirenz (tableta od 20/120 mg, 6 doza po 4 tablete tijekom 3 dana/600mg q.d.)	artemeter: AUC: ↓ 51% C _{max} : ↓ 21% dihidroartemisinin (aktivni metabolit): AUC: ↓ 46% C _{max} : ↓ 38% lumefantrin: AUC: ↓ 21% C _{max} : ↔ efavirenz: AUC: ↓ 17% C _{max} : ↔ (indukcija CYP3A4)	Budući da smanjene koncentracije artemetera, dihidroartemisinina ili lumefantrina mogu imati za posljedicu smanjenu antimalarijsku djelotvornost, preporučuje se oprez pri istodobnoj primjeni Atriple artemeter/lumefantrin tableta.
artemeter/lumefantrin/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	Istodobnu primjenu atovakvona/progvanila s Atriplom treba izbjegavati.
artemeter/lumefantrin/ tenofovir dizoproksil	Interakcija nije ispitana.	
atovakvon i progvanil hidroklorid/efavirenz (250/100 mg u jednoj dozi/600 mg q.d.)	atovakvon: AUC: ↓ 75% (↓ 62 do ↓ 84) C _{max} : ↓ 44% (↓ 20 do ↓ 60) progvanil: AUC: ↓ 43% (↓ 7 do ↓ 65) C _{max} : ↔	
atovakvon i progvanil hidroklorid/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
atovakvon i progvanil hidroklorid/tenofovir dizoproksil	Interakcija nije ispitana.	
ANTIKONVULZIVI		
karbamazepin/efavirenz (400 mg q.d./600 mg q.d.)	karbamazepin: AUC: ↓ 27% (↓ 20 do ↓ 33) C _{max} : ↓ 20% (↓ 15 do ↓ 24) C _{min} : ↓ 35% (↓ 24 do ↓ 44) efavirenz: AUC: ↓ 36% (↓ 32 do ↓ 40) C _{max} : ↓ 21% (↓ 15 do ↓ 26) C _{min} : ↓ 47% (↓ 41 do ↓ 53) (smanjenje koncentracija karbamazepina: indukcija CYP3A4; smanjenje koncentracije efavirena: indukcija CYP3A4 i CYP2B6) Istodobna primjena viših doza efavirena ili karbamazepina nije ispitana.	Ne može se dati preporuka doze za primjenu Atriple s karbamazepinom. Potrebno je razmotriti primjenu drugog antikonvulziva. Periodički treba kontrolirati razine karbamazepina u plazmi.
karbamazepin/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
karbamazepin/tenofovir dizoproksil	Interakcija nije ispitana.	

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min} uz 90% intervale pouzdanosti ukoliko su dostupni (mehanizam)	Preporuka za istodobnu primjenu s Atriplom (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir dizoproksil 245 mg)
fenitoin, fenobarbital i drugi antikonvulzivi koji su supstrati CYP izozima	Nije ispitana interakcija s efavirenzom, emtricitabinom niti tenofovir dizoproksilom. Postoji potencijal za smanjenje ili povećanje koncentracija plazme fenitoina, fenobarbitala i drugih antikonvulziva koji su supstrati CYP izozima kada se primjenjuju zajedno s efavirenzom.	Ako se Atripla primjenjuje istodobno s antikonvulzivom koji je supstrat CYP izozima, potrebne su periodičke kontrole razina antikonvulziva.
valproična kiselina / efavirenz (250 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Nema klinički značajnog učinka na farmakokinetiku efavirenza. Ograničeni podaci ukazuju da nema klinički značajnog učinka na farmakokinetiku valproične kiseline.	Atripla i valproična kiselina mogu se primjenjivati istodobno bez prilagođavanja doze. Bolesnike treba nadzirati radi kontrole napadaja.
valproična kiselina / emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	Atripla i valproična kiselina mogu se primjenjivati istodobno bez prilagođavanja doze.
valproična kiselina / tenofovir dizoproksil.	Interakcija nije ispitana.	
vigabatrin/efavirenz gabapentin/efavirenz	Interakcija nije ispitana. Ne očekuju se klinički značajne interakcije jer se vigabatrin i gabapentin eliminiraju nepromijenjeni isključivo u mokraći i nije vjerojatno da bi se natjecali za metaboličke enzime i putove eliminacije efavirenza.	
vigabatrin/emtricitabin gabapentin/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
vigabatrin/tenofovir dizoproksil gabapentin/tenofovir dizoproksil	Interakcija nije ispitana.	
ANTIKOAGULANSI		
varfarin/efavirenz acenokumarol/efavirenz	Interakcija nije ispitana. Efavirenz ima potencijal povećanja ili smanjenja koncentracija u plazmi i učinaka varfarina ili acenokumarola.	Kada se varfarin ili acenokumarol primjenjuju istodobno s Atriplom, možda će biti potrebno prilagođavanje njihove doze.
ANTIDEPRESIVI		
Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI)		
sertralin/efavirenz (50 mg q.d./600 mg q.d.)	sertralin: AUC: ↓ 39% (↓ 27 do ↓ 50) C _{max} : ↓ 29% (↓ 15 do ↓ 40) C _{min} : ↓ 46% (↓ 31 do ↓ 58) efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 6 do ↑ 16) C _{min} : ↔ (indukcija CYP3A4)	Ako se primjenjuje istodobno s Atriplom, povećanja doze sertralina treba usklađivati s kliničkim odgovorom.
sertralin/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
sertralin/tenofovir dizoproksil	Interakcija nije ispitana.	

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min} uz 90% intervale pouzdanosti ukoliko su dostupni (mekhanizam)	Preporuka za istodobnu primjenu s Atriplom (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdizoproksil 245 mg)
paroksetin/efavirenz (20 mg q.d./600 mg q.d.)	paroksetin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Atripla i paroksetin mogu se primjenjivati istodobno bez prilagođavanja doze.
paroksetin/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
paroksetin/tenofovirdizoproksil	Interakcija nije ispitana.	
fluoksetin/efavirenz	Interakcija nije ispitana. Budući da fluoksetin ima metabolitički profil sličan paroksetinu, tj. snažan učinak inhibicije CYP2D6, može se očekivati izostanak interakcije.	
fluoksetin/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	Atripla i fluoksetin mogu se primjenjivati istodobno bez prilagođavanja doze.
fluoksetin/tenofovirdizoproksil	Interakcija nije ispitana.	
Inhibitor ponovne pohrane norepinefrina i dopamina		
bupropion/efavirenz [150 mg u jednoj dozi (s održanim oslobađanjem)/600 mg q.d.]	bupropion: AUC: ↓ 55% (↓ 48 do ↓ 62) C _{max} : ↓ 34% (↓ 21 do ↓ 47) hidroksibupropion: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 50% (↑ 20 do ↑ 80) (CYP2B6 indukcija)	Povećanja doze bupropiona treba usklađivati s kliničkim odgovorom, ali ne smije se prekoračiti maksimalna preporučena doza bupropiona. Nije potrebna prilagodba doze efavirena.
Bupropion/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
Bupropion/tenofovirdizoproksil	Interakcija nije ispitana.	
LIJEKOVI ZA LIJEČENJE KARDIOVASKULARNIH BOLESTI		
Blokatori kalcijevih kanala		
diltiazem/efavirenz (240 mg q.d./600 mg q.d.)	diltiazem: AUC: ↓ 69% (↓ 55 do ↓ 79) C _{max} : ↓ 60% (↓ 50 do ↓ 68) C _{min} : ↓ 63% (↓ 44 do ↓ 75) desacetildiltiazem: AUC: ↓ 75% (↓ 59 do ↓ 84) C _{max} : ↓ 64% (↓ 57 do ↓ 69) C _{min} : ↓ 62% (↓ 44 do ↓ 75) N-monodesmetildiltiazem: AUC: ↓ 37% (↓ 17 do ↓ 52) C _{max} : ↓ 28% (↓ 7 do ↓ 44) C _{min} : ↓ 37% (↓ 17 do ↓ 52) efavirenz: AUC: ↑ 11% (↑ 5 do ↑ 18) C _{max} : ↑ 16% (↑ 6 do ↑ 26) C _{min} : ↑ 13% (↑ 1 do ↑ 26) (indukcija CYP3A4) Povećanje parametara farmakokinetike efavirena ne smatra se klinički značajnim.	Podešavanja doze diltiazema kada se primjenjuje istodobno s Atriplom treba usklađivati s kliničkim odgovorom (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za diltiazem).
diltiazem/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
diltiazem/tenofovirdizoproksil	Interakcija nije ispitana.	

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min} uz 90% intervale pouzdanosti ukoliko su dostupni (mekhanizam)	Preporuka za istodobnu primjenu s Atriplom (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofoviridizoproksil 245 mg)
verapamil, felodipin, nifedipin i nikardipin	Nije ispitana interakcija s efavirenzom, emtricitabinom niti tenofoviridizoproksilom. Ako se efavirenz primjenjuje istodobno s blokatorom kalcijevih kanala koji je supstrat enzima CYP3A4, postoji mogućnost smanjenja plazmatske koncentracije blokatora kalcijevih kanala.	Podešavanja doze blokatora kalcijevih kanala kada se primjenjuju istodobno s Atriplom treba usklađivati s kliničkim odgovorom (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za blokator kalcijevih kanala).

LIJEKOVI ZA SMANJENJE LIPIDA

Inhibitori HMG Co-A reduktaze

atorvastatin/efavirenz (10 mg q.d./600 mg q.d.)	atorvastatin: AUC: ↓ 43% (↓ 34 do ↓ 50) C _{max} : ↓ 12% (↓ 1 do ↓ 26) 2-hidroksiatorvastatin: AUC: ↓ 35% (↓ 13 do ↓ 40) C _{max} : ↓ 13% (↓ 0 do ↓ 23) 4-hidroksiatorvastatin: AUC: ↓ 4% (↓ 0 do ↓ 31) C _{max} : ↓ 47% (↓ 9 do ↓ 61) Ukupni aktivni inhibitori HMG Co-A reduktaze: AUC: ↓ 34% (↓ 21 do ↓ 41) C _{max} : ↓ 20% (↓ 2 do ↓ 26)	Potrebna je periodička kontrola razina kolesterola. Možda će biti potrebno podešavanje doze atorvastatina kada se primjenjuje istodobno s Atriplom (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za atorvastatin).
atorvastatin/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	Potrebna je periodička kontrola razina kolesterola. Možda će biti potrebno podešavanje doze pravastatina kada se primjenjuje istodobno s Atriplom (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za pravastatin).
atorvastatin/tenofoviridizoproksil	Interakcija nije ispitana.	
pravastatin/efavirenz (40 mg q.d./600 mg q.d.)	pravastatin: AUC: ↓ 43% (↓ 26 do ↓ 57) C _{max} : ↓ 18% (↓ 59 do ↑ 12)	
pravastatin/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
pravastatin/tenofoviridizoproksil	Interakcija nije ispitana.	

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min} uz 90% intervale pouzdanosti ukoliko su dostupni (mekanizam)	Preporuka za istodobnu primjenu s Atriplom (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir dizoproksil 245 mg)
simvastatin/efavirenz (40 mg q.d./600 mg q.d.)	simvastatin: AUC: ↓ 69% (↓ 62 do ↓ 73) C _{max} : ↓ 76% (↓ 63 do ↓ 79) simvastatin u obliku kiseline: AUC: ↓ 58% (↓ 39 do ↓ 68) C _{max} : ↓ 51% (↓ 32 do ↓ 58) Ukupni aktivni inhibitori HMG Co-A reduktaze: AUC: ↓ 60% (↓ 52 do ↓ 68) C _{max} : ↓ 62% (↓ 55 do ↓ 78) (indukcija CYP3A4) Istodobna primjena efavirenza s atorvastatinom, pravastatinom ili simvastatinom nije imalo učinak na vrijednosti efavirenza AUC ili C _{max} .	Potrebna je periodička kontrola razina kolesterola. Možda će biti potrebno prilagođavanje doze simvastatina kada se primjenjuje istodobno s Atriplom (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka simvastatin).
simvastatin/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	Atripla i rosuvastatin mogu se primjenjivati istodobno bez prilagodbe doze.
simvastatin/tenofovir dizoproksil	Interakcija nije ispitana.	
rosuvastatin/efavirenz	Interakcija nije ispitana. Rosuvastatin se uglavnom izlučuje putem kolesterola i zato se ne očekuje interakcija s efavirenzom.	
rosuvastatin/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
rosuvastatin/tenofovir dizoproksil	Interakcija nije ispitana.	
HORMONSKI KONTRACEPTIVI		
Peroralna primjena: etinilestradiol+norgestimat/efavirenz (0,035 mg+0,25 mg q.d./600 mg q.d.)	etinilestradiol: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 35% (↓ 14 do ↓ 25) norgestromin (aktivni metabolit): AUC: ↓ 64% (↓ 62 do ↓ 67) C _{max} : ↓ 46% (↓ 39 do ↓ 52) C _{min} : ↓ 82% (↓ 79 do ↓ 85) levonorgestrel (aktivni metabolit): AUC: ↓ 83% (↓ 79 do ↓ 87) C _{max} : ↓ 80% (↓ 77 do ↓ 83) C _{min} : ↓ 86% (↓ 80 do ↓ 90) (indukcija metabolizma) efavirenz: ne postoji klinički značajna interakcija. Klinički značaj ovih učinaka nije poznat.	Osim hormonskih kontraceptiva mora se koristiti i pouzdana metoda barijerne kontracepcije (vidjeti dio 4.6).
etinilestradiol/tenofovir dizoproksil (-/245 mg q.d.)	etinilestradiol: AUC: ↔ C _{max} : ↔ tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
norgestimat/etinilestradiol/ emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min} uz 90% intervale pouzdanosti ukoliko su dostupni (mekhanizam)	Preporuka za istodobnu primjenu s Atriplom (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir dizoproksil 245 mg)
Injekcija: depomedroksiprogesteron acetat (DMPA) / efavirenz (150 mg i.m., jedna doza DMPA)	Tromjesečno ispitivanje interakcije lijekova nije pokazalo značajne razlike u parametrima farmakokinetike MPA između ispitanika koji su primali antiretrovirusnu terapiju s efavirenzom i ispitanika koji nisu primali antiretrovirusnu terapiju. Slični rezultati dobiveni su i drugi istraživači, iako su u drugom istraživanju postojale veće razlike u razinama MPA u plazmi. U oba istraživanja razine progesterona u plazmi u ispitanika koji su primali efavirenz i DMPA ostale su niske u skladu sa supresijom ovulacije.	Budući da su dostupne ograničene informacije, osim hormonskih kontraceptiva mora se koristiti i pouzdana metoda barijerne kontracepcije (vidjeti dio 4.6).
DMPA/tenofovir dizoproksil	Interakcija nije ispitana.	Osim hormonskih kontraceptiva mora se koristiti i pouzdana metoda barijerne kontracepcije (vidjeti dio 4.6).
DMPA/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
Implantat: etonogestrel/efavirenz	Može se očekivati smanjenje izloženosti etonogestrelu (indukcija CYP3A4). Iz razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet postoje povremena izvješća o kontracepcijskom neuspjehu s etonogestrelom u bolesnika koji su bili izloženi efavirenzu.	
etonogestrel/tenofovir dizoproksil	Interakcija nije ispitana.	
etonogestrel/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
IMUNOSUPRESIVI		
Imunosupresivi koji se metaboliziraju enzimom CYP3A4 (npr. ciklosporin, takrolimus, sirolimus)/efavirenz	Interakcija nije ispitana. Može se očekivati ↓ izloženosti imunosupresivima (indukcija CYP3A4). Ne očekuje se da će ovi imunosupresivi utjecati na izloženost efavirenzu.	Možda će biti potrebno prilagođavanje doze imunosupresiva. Prilikom početka ili prekida terapije Atriplom preporučuje se pomno praćenje koncentracija imunosupresiva tijekom najmanje dva tjedna (dok se ne postignu stabilne koncentracije).
takrolimus/emtricitabin/ tenofovir dizoproksil (0,1 mg/kg q.d./200 mg/245 mg q.d.)	takrolimus: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔ emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔ tenofovir dizoproksil: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔	

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min} uz 90% intervale pouzdanosti ukoliko su dostupni (mekhanizam)	Preporuka za istodobnu primjenu s Atriplom (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir dizoproksil 245 mg)
OPIOIDI		
metadon/efavirenz (35-100 mg q.d./600 mg q.d.)	metadon: AUC: ↓ 52% (↓ 33 do ↓ 66) C _{max} : ↓ 45% (↓ 25 do ↓ 59) (indukcija CYP3A4) U istraživanju s intravenskim ovisnicima o drogama inficiranim virusom HIV-a istodobna primjena efavirensa i metadona dovela je do smanjenja razine metadona u plazmi i znakova apstinencije od opijata. Doza metadona povećana je za prosječno 22% da bi se ublažili simptomi apstinencijske krize.	Treba izbjegavati istodobnu primjenu s Atriplom zbog rizika od produljenja QTc-a (vidjeti dio 4.3).
metadon/tenofovir dizoproksil (40-110 mg q.d./245 mg q.d.)	metadon: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	
metadon/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
buprenorfin/nalokson/efavirenz	buprenorfin: AUC: ↓ 50% nalokson: AUC: ↓ 71% efavirenz: Nema klinički značajna farmakokinetička interakcija.	Unatoč smanjenju izloženosti buprenorfinu, nijedan bolesnik nije pokazao simptome apstinencijske krize. Kada se buprenorfin primjenjuje istodobno s Atriplom, prilagođavanje doze buprenorfina možda neće biti potrebno.
buprenorfin/nalokson/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
buprenorfin/nalokson/ tenofovir dizoproksil	Interakcija nije ispitana.	

1 Glavni metabolit sofosbuvira u interakciji.

Ispitivanja provedena s drugim lijekovima

Nema klinički značajnih farmakokinetičkih interakcija kada se efavirenz primjenjuje istodobno s azitromicinom, cetirizinom, fosampremavirom/ ritonavirovom, lorazepamom, zidovudinom, antacidima koji sadrže aluminij/magnezij, famotidinom ili flukonazolom. Potencijal za interakcije s efavirenzom i drugim azolskim antimikoticima, poput ketokonazola, nije ispitan.

Nema klinički značajnih farmakokinetičkih interakcija kada se emtricitabin primjenjuje zajedno sa stavudinom, zidovudinom ili famciklovirom. Nema klinički značajnih farmakokinetičkih interakcija kada se tenofovir dizoproksil primjenjuje istodobno s emtricitabinom ili ribavirinom.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi (vidjeti nastavak teksta i dio 5.3)

Žene koje primaju Atriplu trebaju izbjegavati trudnoću. Žene reproduktivne dobi trebaju prije početka terapije Atriplom obaviti testiranje trudnoće.

Kontracepcija u muškaraca i žena

Tijekom terapije Atriplom barijerna kontracepcija se uvijek treba koristiti u kombinaciji s drugim metodama kontracepcije (na primjer, oralnim ili drugim hormonalnim kontraceptivima, vidjeti dio 4.5). Zbog dugog poluvremena efavirenza preporučuje se korištenje odgovarajućih metoda kontracepcije 12 tjedana nakon prekida terapije Atriplom.

Trudnoća

Efavirenz: Postoji sedam retrospektivnih izvješća s nalazima koji upućuju na oštećenja neuralne cijevi, uključujući meningomijelokelu, u djece čije su majke u prvom tromjesečju trudnoće bile izložene režimu liječenja efavirenzom (ne uključuje tablete s fiksnom kombinacijom koje sadrže efavirenz). Prijavljena su dva dodatna slučaja (1 prospektivni i 1 retrospektivni) koja su uključivala događaj koji upućuju na oštećenja neuralne cijevi s primjenom tableta s fiksnom kombinacijom efavirenza, emtricitabina i tenofovir dizoproksila. Uzročno-posljedična veza ovih događaja s primjenom efavirenza nije utvrđena i nije poznat zajednički nazivnik. Budući da do oštećenja neuralne cijevi dolazi u prva 4 tjedna razvoja ploda (kada se neuralna cijev zatvara), ovaj potencijalni rizik odnosi se na žene koje su izložene efavirenu u prvom tromjesečju trudnoće.

Zaključno sa srpnjem 2013. godine u Registar trudnica koje primaju antiretroviral (Antiretroviral Pregnancy Registry, APR) zaprimljena su prospektivna izvješća o praćenju isploda 904 trudnoće u kojima su trudnice bile izložene režimu liječenja s efavirenzom tijekom prvog tromjesečja trudnoće, a rezultirale su rođenjem 766 žive djece. U jednog djeteta je prijavljeno oštećenje neuralne cijevi, dok su učestalost i obrazac pojavljivanja drugih kongenitalnih malformacija bili slični onima opaženim u djece čije su majke bile izložene režimima liječenja bez efavirenza te onima u kontrolnoj skupini HIV-negativnih trudnica. Incidencija oštećenja neuralne cijevi u ovoj populaciji iznosi 0,5 do 1 slučaj na 1000 živorođene djece.

Malformacije su uočene u plodova majmuna koji su tretirani efavirenzom (vidjeti dio 5.3).

Emtricitabin i tenofovirdizoproksil: Opsežni podaci (više od 1000 trudnoća) ukazuju da emtricitabin i tenofovirdizoproksil ne uzrokuju malformacije i da nemaju feto/neonatalni toksični učinak. Ispitivanja emtricitabina i tenofovirdizoproksila na životinjama ne ukazuju na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Atripla se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim u slučaju da kliničko stanje žene zahtijeva liječenje efavirenzom/emtricitabinom/tenofovirdizoproksilom.

Dojenje

Pokazalo se da se efavirenz, emtricitabin i tenofovir izlučuju u majčino mlijeko. Nema dovoljno podataka o učincima efavirenza, emtricitabina i tenofovira u novorođenčadi/dojenčadi. Ne može se isključiti rizik za dojenčad. Stoga se Atripla ne smije primjenjivati tijekom dojenja.

Kao opće pravilo, preporučuje se da žene inficirane HIV-om ne doje svoju dojenčad kako bi se izbjegao prijenos virusa HIV-a na dojenče.

Plodnost

Nema podataka o učinku Atriple na plodnost u čovjeka. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na štetan učinak efavirenza, emtricitabina ili tenofovirdizoproksila na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. No tijekom liječenja efavirenzom, emtricitabinom i tenofovirdizoproksilom zabilježeni su slučajevi omaglice. Efavirenz može uzrokovati i pad koncentracije i/ili somnolenciju. Bolesnike treba uputiti da

u slučaju da osjete te simptome trebaju izbjegavati potencijalno opasne radnje poput vožnje i rukovanja strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak profila sigurnosti primjene

Kombinacija efavirenza, emtricitabina i tenofoviridizoproksila ispitivana je u 460 bolesnika koji su primali tabletu Atriple s kombinacijom fiksnih doza (ispitivanje AI266073) ili lijekove s pojedinačnom komponentom (ispitivanje GS-01-934). Nuspojave su općenito bile konzistentne s onima koje su zabilježene u prethodnim ispitivanjima pojedinačnih komponenti. Najčešće zabilježene nuspojave u bolesnika koji su liječeni do 48 tjedana u ispitivanju AI266073 za koje se smatra da su moguće ili vjerojatno povezane s Atriplom bile su psihijatrijski poremećaji (16%), poremećaji živčanog sustava (13%) i poremećaji probavnog sustava (7%).

Zabilježene su teške reakcije na koži poput Stevens-Johnsonovog sindroma i multiformnog eritema, neuropsihijatrijske nuspojave (uključujući tešku depresiju, samoubojstvo, ponašanje slično psihozi, epileptične napadaje), teški poremećaji jetre, pankreatitis i laktacidoza (ponekad sa smrtnim ishodom).

Zabilježeni su i su rijetki slučajevi oštećenja bubrega, zatajenja bubrega i manje česti slučajevi proksimalne bubrežne tubulopatije (uključujući Fanconijev sindrom), što je ponekad dovelo do abnormalnosti kostiju (rijetko pridonoseći nastanku prijeloma). Preporučuje se praćenje funkcije bubrega u bolesnika koji primaju Atriplu (vidjeti dio 4.4).

Prekid terapije Atriplom u bolesnika istodobno inficiranih HIV-om i HBV-om može biti povezan s teškim akutnim egzacerbacijama hepatitisa (vidjeti dio 4.4).

Primjenjivanje Atriple s hranom može povećati izloženost efavirenu te može dovesti do povećane učestalosti nuspojava (vidjeti dio 4.4 i 5.2).

Tablični popis nuspojava

Nuspojave iz kliničkih ispitivanja i iskustva nakon stavljanja lijeka u promet s Atriplom i pojedinačnim komponentama Atriple u kombiniranoj antiretrovirusnoj terapiji navedene su u Tablici 2 u nastavku, prema klasifikaciji organskog sustava, učestalosti i komponenti/komponentama Atriple kojima se nuspojave pripisuju. Unutar svake skupine po učestalosti, nuspojave su prikazane od ozbiljnijih prema manje ozbiljnim. Učestalost je definirana kao vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) ili rijetko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$).

Nuspojave povezane s primjenom Atriple: Nuspojave koje su se pojavile tijekom liječenja i za koje se smatra da su moguće ili vjerojatno povezane s Atriplom zabilježene u istraživanju AI266073 (trajanje 48 tjedana, n = 203), a koje nisu povezane s nekom od pojedinačnih komponenti Atriple uključuju:

Često:	-	anoreksija
Manje često:	-	suha usta
	-	inkohherentan govor
	-	povećani apetit
	-	smanjeni libido
	-	mialgija

Tablica 2: Nuspojave povezane s Atriplom navedene prema komponenti/komponentama Atriple kojima se nuspojave pripisuju

	Atripila		
	efavirenz	emtricitabin	tenofoviridizoproksil
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava:</i>			
Često		neutropenija	
Manje često		anemija ¹	
<i>Poremećaji imunološkog sustava:</i>			
Često		alergijske reakcije	
Manje često	preosjetljivost		
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane:</i>			
Vrlo često			hipofosfatemija ²
Često	hipertrigliceridemija ³	hiperglikemija, hipertrigliceridemija	
Manje često	hiperkolesterolemija ³		hipokalemija
Rijetko			laktacidoza
<i>Psijijatrijski poremećaji:</i>			
Često	depresija (teška u 1,6% slučajeva) ³ , anksioznost ³ , abnormalni snovi ³ , nesanica ³	abnormalni snovi, nesanica	
Manje često	pokušaj samoubojstva ³ , razmišljanje o samoubojstvu ³ , psihoza ³ , manija ³ , paranoja ³ , halucinacije ³ , euforično raspoloženje ³ , afektivna labilnost ³ , konfuzija ³ , agresivnost ³ , katatonija ³		
Rijetko	izvršeno samoubojstvo ^{3,4} , deluzija ^{3,4} , neuroza ^{3,4}		
<i>Poremećaji živčanog sustava:</i>			
Vrlo često		glavobolja	omaglica
Često	cerebelarni poremećaji koordinacije i ravnoteže ³ , somnolencija (2,9%) ³ , glavobolja (5,7%) ³ , poremećaj pozornosti (3,6%) ³ , omaglica (8,5%) ³	glavobolja, omaglica	glavobolja
Manje često	konvulzije, amnezija ³ , abnormalno razmišljanje ³ , letargija ³ , abnormalna koordinacija ³ , agitacija ³ , tremor		
<i>Poremećaji vida:</i>			
Manje često	zamućen vid		
<i>Poremećaji uha i labirinta:</i>			
Manje često	tinitus, vrtoglavica		
<i>Kožni poremećaji:</i>			
Manje često	navale crvenila		
<i>Poremećaji probavnog sustava:</i>			
Vrlo često		proljev, mučnina	proljev, povraćanje, mučnina
Često	proljev, povraćanje, bolovi u trbuhu, mučnina	povišena amilaza uključujući povišenu amilazu gušterače, povišena serumska lipaza, povraćanje, bolovi u trbuhu, dispepsija	bolovi u trbuhu, distenzija trbuha, flatulencija
Manje često	pankreatitis		pankreatitis

	Atripla		
	efavirenz	emtricitabin	tenofovir dizoproksil
Poremećaji jetre i žuči:			
Često	povišena aspartat aminotransferaza (AST), povišena alanin aminotransferaza (ALT), povišena gama-glutamil transferaza (GGT)	povišen AST u serumu i/ili povišen ALT u serumu, hiperbilirubinemija	povišene transaminaze
Manje često	akutni hepatitis		
Rijetko	zatajenje jetre ^{3,4}		jetrena steatoza, hepatitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva:			
Vrlo često	osip (umjeren do težak, 11,6%, svi stupnjevi, 18%) ³		osip
Često	pruritus	vezikulobulozni osip, pustulozni osip, makulopapulozni osip, osip, pruritus, urtikarija, promjena boje kože (pojačana pigmentacija) ¹	
Manje često	Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem ³ , težak osip (< 1%)	angioedem ⁴	
Rijetko	fotoalergijski dermatitis		angioedem
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva:			
Vrlo često		povišena kreatininkinaza	
Manje često			rabdomioliza ² , mišićna slabost ²
Rijetko			osteomalacija (koja se očituje bolovima u kostima i rijetko pridonosi prijelomima) ^{2,4} , miopatija ²
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava:			
Manje često			povišen kreatinin, proteinurija, proksimalna bubrežna tubulopatija uključujući Fanconijev sindrom
Rijetko			zatajenje bubrega (akutno i kronično), akutna tubularna nekroza, nefritis (uključujući akutni intersticijski nefritis) ⁴ , nefrogeni dijabetes insipidus
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki:			
Manje često	ginekomastija		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:			
Vrlo često			astenija
Često	umor	bol, astenija	

1 Promjena boje bila česta, a promjena boje kože (povećana pigmentacija) vrlo česta kad se emtricitabin primjenjivao u pedijatrijskih bolesnika.

2 Ova nuspojava može nastati kao posljedica proksimalne bubrežne tubulopatije. Ne smatra se da je uzročno povezana s tenofovir dizoproksilom ako tubulopatija nije prisutna.

3 Dodatne podatke potražite u odjeljku 4.8 Opis odabranih nuspojava.

4 Ova je nuspojava uočena tijekom praćenja koje je nakon stavljanja u promet provedeno za efavirenz, emtricitabin ili tenofovir dizoproksil. Kategorija učestalosti procijenjena je na osnovi statističkog izračuna temeljenog na ukupnom broju bolesnika liječenih efavirenzom u kliničkim ispitivanjima (n = 3969) ili izloženih emtricitabinu u randomiziranim kontroliranim kliničkim ispitivanjima (n = 1563) ili tenofovir dizoproksilu u randomiziranim kontroliranim kliničkim ispitivanjima i programu proširenog pristupa liječenju (n = 7319).

Opis odabranih nuspojava

Osip: U kliničkim ispitivanjima efavirenza kod osipa se uglavnom radilo o blagim do umjerenim kožnim erupcijama koje su se pojavile unutar prva dva tjedna od početka terapije efavirenzom. U većine bolesnika osip je nestao u nastavku terapije efavirenzom, unutar jednog mjeseca. Može se ponovo započeti s davanjem Atriple bolesnicima u kojih je terapija prekinuta zbog osipa. U slučaju ponovne primjene Atriple preporučuje se primjena odgovarajućih antihistaminika i/ili kortikosteroida.

Psihijatrijski simptomi: Čini se da su bolesnici s psihijatrijskim poremećajima u anamnezi podložni većem riziku od razvoja ozbiljnih psihijatrijskih nuspojava koje su navedene u stupcu Tablice 2 o efavirenzu.

Simptomi živčanog sustava: Simptomi živčanog sustava česti su kod efavirenza, jedne od komponenti Atriple. U klinički kontroliranim ispitivanjima efavirenza simptomi živčanog sustava umjerenog do teškog intenziteta uočeni su u 19% (teški oblik 2%) bolesnika, a u 2% bolesnika terapija je zbog tih simptoma prekinuta. Simptomi obično započinju tijekom prvog dana ili prva dva dana terapije efavirenzom i uglavnom nestaju nakon prva dva do četiri tjedna. Mogu se pojaviti i čestije ako se Atripla uzima istodobno s obrocima, moguće zbog povećanih razina efavirenza u plazmi (vidjeti dio 5.2). Izgleda da davanje doze prije spavanja povećava podnošljivost tih simptoma (vidjeti dio 4.2).

Zatajenje jetre kod efavirenza: Slučajevi zatajenja jetre, uključujući i slučajeve bolesnika bez prethodnih bolesti jetre ili drugih prepoznatljivih faktora rizika, prijavljeni nakon stavljanja lijeka u promet, ponekad su karakterizirani fulminantnim tijekom koji je u nekim slučajevima doveo do transplantacije ili smrti.

Oštećenje funkcije bubrega: Atripla može prouzročiti oštećenje bubrega, pa se preporučuje praćenje funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8 Sažetak profila sigurnosti i primjene). Proksimalna bubrežna tubulopatija općenito se povukla ili poboljšala nakon prekida terapije tenofovirdizoproksilom. Međutim, u nekih se bolesnika smanjenje klirensa kreatinina nije potpuno riješilo usprkos prekidu terapije tenofovirdizoproksila. Bolesnici s rizikom od oštećenja funkcije bubrega (kao što su bolesnici s početnim bubrežnim čimbenicima rizika, uznapredovalom HIV bolešću ili bolesnici koji istodobno primaju nefrotoksične lijekove) pod povećanim su rizikom od nepotpunog oporavka funkcije bubrega usprkos prekidu terapije tenofovirdizoproksilom (vidjeti dio 4.4).

Laktacidoza: Slučajevi laktacidoze prijavljeni su kod primjene tenofovirdizoproksila samog ili u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima. Bolesnici s predisponirajućim čimbenicima kao što je teško oštećenje funkcije jetre (CPT, stadij C) (vidjeti dio 4.3), ili bolesnici koji istodobno primaju lijekove za koje je poznato da izazivaju laktacidozu, izloženi su povećanom riziku od pojave teške laktacidoze tijekom liječenja tenofovirdizoproksilom, uključujući smrtnu ishodu.

Metabolički parametri: Tijekom antivirusne terapije mogu se povećati tjelesna težina i povišiti razine lipida i glukoze u krvi (vidjeti dio 4.4).

Sindrom imunološke reaktivacije: U bolesnika inficiranih HIV-om s teškom imunodeficijencijom u vrijeme početka CART-a može nastati upalna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke infekcije. Autoimuni poremećaji (poput Gravesove bolesti i autoimunog hepatitisa) također su zabilježeni; međutim, prijavljeno vrijeme do nastupa poremećaja više varira i ti događaji mogu se pojaviti puno mjeseci nakon početka liječenja (vidjeti dio 4.4).

Osteonekroza: Zabilježeni su slučajevi osteonekroze, osobito u bolesnika s općepoznatim čimbenicima rizika, uznapredovalom HIV bolešću ili dugotrajnom izloženosti CART-u. Učestalost nije poznata (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Nije dostupno dovoljno podataka o sigurnosti primjene kod djece mlađe od 18 godina. Ne preporučuje se primjena Atriple u ovoj populaciji (vidjeti dio 4.2).

Druge posebne populacije

Starije osobe: Atripla se nije ispitivala u bolesnika starijih od 65 godina. Kod starijih je osoba veća vjerojatnost da imaju smanjenu funkciju jetre ili bubrega pa je stoga nužan oprez kad se starije osobe liječe Atriplom (vidjeti dio 4.2).

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega: Tenofovirdizoproksil može prouzročiti bubrežnu toksičnost pa se preporučuje pomno nadziranje funkcije bubrega u svakog bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega koji se liječi Atriplom (vidjeti dio 4.2, 4.4 i 5.2).

Bolesnici istodobno inficirani HIV/HBV-om ili HCV-om: U ispitivanju GS-01-934 samo je ograničen broj bolesnika bio istodobno zaražen HBV-om (n=13) ili HCV-om (n=26). Profil nuspojava efavirenza, emtricitabina i tenofovirdizoproksila u bolesnika s istodobnom infekcijom HIV/HBV ili HIV/HCV bio je sličan profilu koji je zapažen u bolesnika zaraženih virusom HIV-a bez istodobne druge infekcije. No kao što se u toj populaciji bolesnika moglo očekivati, porast vrijednosti ALT i ALT bio je češći nego u općoj populaciji zaraženoj HIV-om.

Egzacerbacije hepatitisa nakon prekida liječenja: U bolesnika s HIV-om koji su istodobno imali infekciju HBV-om, nakon prekida liječenja mogući su klinički i laboratorijski znakovi hepatitisa. (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

U nekih su bolesnika, koji su slučajno uzeli 600 mg efavirenza dva puta dnevno, uočeni pojačani simptomi na živčanom sustavu. Kod jednog bolesnika došlo do nekontrolirane kontrakcije mišića.

U slučaju predoziranja bolesnik mora biti pod nadzorom zbog znakova toksičnosti (vidjeti dio 4.8) te mu se, prema potrebi, mora pružiti standardno potporno liječenje.

Kao pomoć u eliminaciji nepoapsorbiranog efavirenza može se koristiti aktivni ugljen. Ne postoji specifični antidot u slučaju predoziranja efavirenzom. Budući da efavirenz ima svojstvo snažnog vezivanja na proteine, nije vjerojatno da se dijalizom mogu ukloniti značajne količine efavirenza iz krvi.

Hemodijaliza može ukloniti do 30% doze emtricitabina i približno 10% doze tenofovira. Nije poznato mogući se emtricitabin ili tenofovir ukloniti peritonejskom dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antivirusni lijek za sistemsku primjenu, antivirusni lijekovi za liječenje infekcije HIV-om, kombinacije, ATK oznaka: J05AR06

Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinci

Efavirenz je nenukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze (NNRTI) virusa HIV-1. Efavirenz je nekompetitivni inhibitor reverzne transkriptaze virusa HIV-1 (RT) i ne inhibira značajno virus humane

imunodeficijencije 2 (HIV-2) RT ili stanične polimeraze (α , β , γ i δ) deoksiribonukleinske kiseline (DNA). Emtricitabin je nukleozidni analog citidina. Tenofovirdizoproksil pretvara se *in vivo* u tenofovir, nukleozidni monofosfatni (nukleotidni) analog adenozin monofosfata.

Stanični enzimi fosforiliraju emtricitabin i tenofovir u emtricitabin trifosfat odnosno tenofovir difosfat. Ispitivanja *in vitro* pokazala su da se i emtricitabin i tenofovir mogu potpuno fosforilirati kada se zajedno kombiniraju u stanicama. Emtricitabin trifosfat i tenofovir difosfat kompetitivno inhibiraju HIV-1 reverznu transkriptazu, što rezultira prekidom lanca DNA.

I emtricitabin trifosfat i tenofovir difosfat slabi su inhibitori DNA polimeraza sisavaca, a toksičnost po mitohondrije nije dokazana *in vitro* niti *in vivo*.

Elektrofiziologija srca

Učinak efavirenza na QTc interval procijenjen je u otvorenom, aktivnim komparatorom i placebo kontroliranom, ukriženom ispitivanju QT-a s jednim fiksnim slijedom 3 razdoblja odnosno 3 liječenja u 58 zdravih ispitanika s izraženim polimorfizmom CYP2B6. Nakon primjene dnevne doze od 600 mg tijekom 14 dana, u ispitanika s genotipom CYP2B6 *6/*6 srednja vrijednost C_{max} efavirenza bila je 2,25 puta veća od srednje vrijednosti C_{max} u ispitanika s genotipom CYP2B6 *1/*1. Opažen je pozitivan odnos između koncentracije efavirenza i produljenja QTc-a. Na temelju odnosa između koncentracije i QTc-a, srednja vrijednost produljenja QTc-a i gornja granica 90%-tnog intervala pouzdanosti iznose 8,7 ms i 11,3 ms u ispitanika s genotipom CYP2B6 *6/*6 nakon primjene dnevne doze od 600 mg tijekom 14 dana (vidjeti dio 4.5).

Antivirusna aktivnost *in vitro*

Efavirenz je pokazao antivirusnu aktivnost protiv većine izolata koji ne spadaju u skupinu B (podtipovi A, AE, AG, C, D, F, G, J i N), ali protiv virusa skupine O imao je smanjeno antivirusnu aktivnost. Emtricitabin je pokazao antivirusnu aktivnost protiv skupina A, B, C, D, E, F i G virusa HIV-1. Tenofovir je pokazao antivirusnu aktivnost protiv skupina A, B, C, D, E, F, G i O virusa HIV-1. I emtricitabin i tenofovir pokazali su aktivnost specifičnu protiv soja virusa HIV-2 te antivirusnu aktivnost protiv virusa HBV.

U kombiniranim istraživanjima u kojima je ispitivana *in vitro* zajednička antivirusna aktivnost efavirenza i emtricitabina, efavirenza i tenofovira te emtricitabina i tenofovira, zapaženi su aditivni do sinergistički antivirusni učinci.

Rezistencija

Rezistencija na efavirenz može se pojaviti *in vitro* te rezultirati pojedinačnim ili višekratnim supstitucijama aminokiseline u RT virusa HIV-1, što uključuje L100I, V108I, V179D i Y181C. K103N je bila najčešće opažena RT supstitucija pri virusnim izolatima dobivenim od bolesnika kod kojih je tijekom kliničkih ispitivanja efavirenza došlo do povrata (*rebound*) virusnog opterećenja. Supstitucije na RT na položajima 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 ili 225 također su opažene, ali rjeđe i češće u kombinaciji s K103N. Profili križne rezistencije za efavirenz, nevirapin i delavirdin *in vitro* pokazali su da supstitucija K103N dovodi do gubitka osjetljivosti na sva tri NNRTI lijeka.

Potencijal za križnu rezistenciju između efavirenza i NRTI lijekova nizak je zbog različitih mjesta vezivanja i različitih mehanizama djelovanja. Potencijal za križnu rezistenciju između efavirenza i inhibitora proteaze nizak je jer su uključeni drukčiji ciljni enzimi.

Rezistencija na emtricitabin ili tenofovir opažena je *in vitro* te u nekih bolesnika koji su inficirani virusom HIV-1 uslijed razvoja supstitucije RT na položaju M184V ili M184I kod emtricitabina ili supstitucije RT na položaju K65R kod tenofovira. Virusi rezistentni na emtricitabin s mutacijom M184V/I bili su križno rezistentni na lamivudin, ali su zadržali osjetljivost na didanozin, stavudin, tenofovir i zidovudin. Mutacija K65R može se također izdvojiti s abakavirom ili didanozinom, a rezultira smanjenom osjetljivošću na te lijekove te na lamivudin, emtricitabin i tenofovir.

Tenofovirdizoproksil potrebno je izbjegavati u bolesnika s virusom HIV-1 koji nose mutaciju K65R. Mutacije K65R i M184V/I potpuno su osjetljive na efavirenz. Uz to, tenofovirom je izdvojena K70E supstitucija u HIV-1 RT što rezultira blagim smanjenjem osjetljivosti na abacavir, emtricitabin, lamivudin i tenofovir.

Bolesnici u kojih je HIV-1 izražavao tri ili više mutacija povezanih s analogom timidina (TAMs; *thymidine-analogue associated mutations*), koje su uključivale supstituciju reverzne transkriptaze M41L ili L210W, pokazali su smanjenu osjetljivost na tenofovirdizoproksil.

In vivo rezistencija (bolesnici koji prije nisu bili liječeni antiretrovirusnim lijekovima): U otvorenom randomiziranom kliničkom ispitivanju u trajanju od 144 tjedna (GS-01-934) u kojem su bolesnicima koji prije nisu bili liječeni antiretrovirusnim lijekovima davani efavirenz, emtricitabin i tenofovirdizoproksil u pojedinačnim formulacijama (ili kao efavirenz i fiksna kombinacija doza emtricitabina i tenofovirdizoproksila (Truada) 96. do 144. tjedna), izvršena je genotipizacija izolata virusa HIV-1 iz plazme svih bolesnika s potvrđenom koncentracijom HIV RNA > 400 kopij/mL u 144. tjednu ili u slučaju ranog prekida uzimanja ispitivanog lijeka (vidjeti dio *Klinička iskušnja*). Počevši od 144. tjedna:

- Mutacija M184V/I razvila se u 2/19 (10,5%) izolata analiziranih u bolesnika iz skupine efavirenz + emtricitabin + tenofovirdizoproksil te u 10/29 (34,5%) izolata analiziranih u bolesnika iz skupine efavirenz + lamivudin/zidovudin (p-vrijednost < 0,05, Fisherov egzaktni test koji uspoređuje skupinu emtricitabin + tenofovirdizoproksil sa skupinom lamivudin/zidovudin među svim ispitanicima).
- Nijedan analizirani virus nije sadržavao mutaciju K65R ili K70R.
- Genotipska rezistencija na efavirenz, pretežno mutacija V106N, razvila se kod virusa u 13/19 (68%) bolesnika iz skupine efavirenz + emtricitabin + tenofovirdizoproksil te kod virusa u 21/29 (72%) bolesnika u skupini efavirenz + lamivudin/zidovudin. Sažetak pojava mutacija za razvoj rezistencije prikazan je u Tablici 3.

Tablica 3: Razvoj rezistencije u istraživanju GS-01-934 do 144. tjedna

	efavirenz+emtricitabin+ tenofovirdizoproksil (N=244)		efavirenz+lamivudin/ zidovudin (N=243)	
Analiza rezistencije do 144. tjedna	19		31	
Liječeni genotipovi	19	(100%)	29	(100%)
Rezistencija 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	
K70R	0		0	
TAMs ²	0		2	(7%)

* p-vrijednost < 0,05, Fisherov egzaktni test koji uspoređuje skupinu efavirenz + emtricitabin + tenofovirdizoproksil sa skupinom efavirenz + lamivudin/zidovudin među svim bolesnicima.

Druge mutacije za rezistenciju na efavirenz uključivale su A98G (n=1), K103E (n=1), V179D (n=1) i M230L (n=1).

2 Mutacije povezane s analogom timidina uključivale su D67N (n=1) i K70R (n=1).

U otvorenoj proširenoj fazi ispitivanja GS-01-934, u kojem su bolesnici uzimali Atriplu na prazan želudac, opažena su 3 dodatna slučaja rezistencije. Sva 3 ispitanika primala su fiksnu dozu kombinacije lamivudina i zidovudina (Combivir) i efavirenz 144 tjedana, a potom su bili prebačeni na Atriplu. U dva ispitanika s potvrđenim ponovnim povratom virusnog opterećenja nastale su supstitucije povezane s rezistencijom na efavirenz (NNRTI) uključujući K103N, V106V/I/M i Y188Y/C supstitucije reverzne transkriptaze u 240. tjednu (96 tjedana na Atripli) i 204. tjednu

(60 tjedana na Atripli). Treći je ispitanik već imao supstitucije povezane s rezistencijom na efavirenz (NNRTI) i M184V supstituciju reverzne transkriptaze povezanu s rezistencijom na emtricitabin kod uključanja u proširenu fazu ispitivanja Atriple i suboptimalni virološki odaziv te je razvio K65K/R, S68N i K70K/E NRTI supstitucije povezane s rezistencijom u 180. tjednu (36 tjedana na Atripli).

U sažetku opisa svojstava lijeka potražite pojedinačne komponente lijeka za dodatne informacije o *in vivo* rezistenciji za ove lijekove.

Klinička djelotvornost i sigurnost

U otvorenom randomiziranom kliničkom ispitivanju (GS-01-934) u trajanju od 144 tjedana, bolesnici inficirani virusom HIV-1 koji prije nisu bili liječeni antiretrovirusnom terapijom primali su ili efavirenz, emtricitabin i tenofoviridizoproksil po režimu doziranja jedanput na dan ili fiksnu kombinaciju lamivudina i zidovudina (Combivir) davanu dva puta na dan te efavirenz jedanput na dan (pročitajte sažetak opisa svojstava lijeka za Truvadu). Bolesnici koji su dovršili liječenje su 144 tjedna u jednoj od dvije skupine uključene u ispitivanje GS-01-934 dobili su mogućnost da odluče žele li nastaviti sa sudjelovanjem u otvorenoj proširenoj fazi ispitivanja s uzimanjem Atriple ili prestat uzimati želudac. Dostupni su podaci za 286 bolesnika koji su prebačeni na liječenje Atriplom: 160 njih prethodno je primalo efavirenz, emtricitabin i tenofoviridizoproksil, a 126 je prethodno primalo Combivir i efavirenz. Visoke stope virološke supresije bile su održane u bolesnika obje skupine na početku liječenja koje su potom primale Atriplu u otvorenoj, proširenoj fazi ispitivanja. Nakon 96 tjedana liječenja Atriplom, u 82% bolesnika koncentracija HIV-1 RNA u plazmi zadržana je na < 50 kopija/ml, a u 85% bolesnika na < 400 kopija/ml (analiza sa svrhom liječenja (ITT), nedostaje=neuspjeh).

Ispitivanje AI266073 bilo je otvoreno randomizirano kliničko ispitivanje od 48 tjedana na bolesnicima inficiranim virusom HIV-a u kojem je djelotvornost Atriple uspoređivana s učinkovitošću antiretrovirusne terapije koja se sastoji od najmanje dva nukleozidna ili nukleotidna inhibitora reverzne transkriptaze (NRTI) s inhibitorom proteaze ili ne-nukleozidnim inhibitorom reverzne transkriptaze, ali ne i s režimom koji bi sadržavao sve komponente Atriple (efavirenz, emtricitabin i tenofoviridizoproksil). Atripla je davana na prazan želudac (vidjeti dio 4.2). U bolesnika nikada nije došlo do virološkog neuspjeha u prethodnim antiretrovirusnim liječenjima, nisu imali nikakve poznate mutacije virusa HIV-1 odgovorne za rezistenciju na bilo koju od tri komponente od kojih se sastoji Atripla i u početku su imali virološku supresiju od najmanje tri mjeseca. Bolesnici su ili prešli na Atriplu (N=203) ili su nastavili sa svojim prvotnim režimom antiretrovirusnog liječenja (N=97). Podaci za 48 tjedana pokazali su da su kod bolesnika koji su slučajnim odabirom prešli na uzimanje Atriple (vidjeti tablicu 4) zadržane visoke razine virološke supresije, usporedive s prvotnim režimom liječenja.

Tablica 4: Podaci o djelotvornosti za 48 tjedana iz ispitivanja AI266073 u kojem je Atripla davana bolesnicima s virološkom supresijom koji su primali kombiniranu antiretrovirusnu terapiju

Mjera ishoda	Liječena skupina		Razlika između Atriple i prvotnog režima liječenja (95% interval pouzdanosti[CI])
	Atripla (N=203) n/N (%)	Ostali na prvotnom režimu liječenja (N=97) n/N (%)	
	bolesnici s HIV-1 RNA < 50 kopija/ml		
PVR (KM)	94,5%	85,5%	8,9% (-7,7% do 25,6%)
N=isključeno	179/181 (98,9%)	85/87 (97,7%)	1,2% (-2,3% do 6,7%)
N=neuspjeh	179/203 (88,2%)	85/97 (87,6%)	0,5% (-7,0% do 9,3%)
Prilagođeni LOCF	190/203 (93,6%)	94/97 (96,9%)	-3,3 (-8,3% do 2,7%)
	bolesnici s HIV-1 RNA < 200 kopija/ml		
PVR (KM)	98,4%	98,9%	-0,5% (-3,2% do 2,2%)
N=isključeno	181/181 (100%)	87/87 (100%)	0% (-2,4% do 2,4%)
N=neuspjeh	181/203 (89,2%)	87/97 (89,7%)	-0,5% (-7,6% do 6,6%)

PVR (KM): čisti virološki odgovor (engl. *pure virologic response*), ocijenjen primjenom Kaplan-Meierove (KM) metode
N: nedostaje

Prilagođeni LOCF: Post-hoc analiza u kojoj su bolesnici u kojih je došlo do virološkog neuspjeha prestali s liječenjem zbog nuspojava tretirani kao neuspješni; na ostale isključene bolesnike primijenjena je metoda LOCF (engl. *last observation carried forward*)

Zasebna analiza dviju skupina pokazala je da su u skupini koja je prethodno liječena inhibitorima proteaze stope odgovora numerički manje u bolesnika koji su prešli na Atriplu [PVR (analiza osjetljivosti) od 92,4% u bolesnika koji su primali Atriplu u usporedbi s 94,0% u SBR bolesnika: razlika (95%CI) od -1,6% (-10,0%, 6,7%)]. U skupini bolesnika koji su prethodno liječeni NNRTI lijekovima stope odgovora bile su 98,9% u bolesnika koji su primali Atriplu u usporedbi s 97,4% u SBR bolesnika: razlika (95%CI) od 1,4% (-4,0%, 6,9%)].

Sličan trend uočen je u retrospektivnom kohortnom istraživanju, u analizi podskupine prethodno liječenih bolesnika s početnom razinom HIV-1 RNA < 75 kopija/ml (podaci prikupljeni tijekom 20 mjeseci, vidjeti tablicu 5).

Tablica 5: Održavanje čistog virološkog odgovora (% po Kaplan-Meierovoj metodi (standardna pogreška) [95%CI]) u 48. tjednu za prethodno liječene bolesnike s početnom razinom HIV-1 RNA < 75 kopija/ml koji su prešli na liječenje Atriplom u skladu s vrstom prethodnog antiretrovirusnog režima (bazirano na podacima bolesnika Kaiser Permanente)

Prethodno liječenje komponentama Atriple (N=299)	Prethodni režim temeljen na NNRTI lijekovima (N=104)	Prethodni režim temeljen na inhibitorima proteaze (N=34)
98,9% (0,6%) [97,8%, 99,7%]	98,0% (1,4%) [92,3%, 99,5%]	93,4% (4,5%) [76,2%, 98,3%]

Trenutno nema dostupnih podataka iz kliničkih ispitivanja Atriple na bolesnicima koji nisu bili prethodno liječeni, kao ni na onima sa značajnim prethodnim liječenjima. Nema kliničkih iskustava s Atriplom u bolesnika s virološkim neuspjehom u primarnom režimu antiretrovirusnog liječenja ili u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima.

Bolesnici istodobno inficirani HIV-om i HBV-om

Ograničeno kliničko iskustvo u bolesnika koji su istodobno inficirani HIV-om i HBV-om navodi na zaključak da liječenje s emtricitabinom ili tenofoviridizoproksilom u kombiniranoj antiretrovirusnoj terapiji, u cilju kontroliranja infekcije HIV-om također rezultira smanjenjem HBV DNA (smanjenje od 3 log₁₀, odnosno smanjenje od 4 do 5 log₁₀) (vidjeti dio 4.4).

Sigurnost i djelotvornost Atriple u djece mlađe od 18 godina nisu ustanovljene.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Zasebni farmaceutski oblici efavirenza, emtricitabina i tenofoviridizoproksila korišteni su da bi se utvrdila farmakokinetika efavirenza, emtricitabina i tenofoviridizoproksila koji su zasebno davani bolesnicima inficiranim virusom HIV-a. Bioekvivalencija jedne filmom obložene tablete Atriple s jednom filmom obloženom tabletom efavirenza od 600 mg, jednom tvrdom kapsulom emtricitabina od 200 mg i jednom filmom obloženom tabletom tenofoviridizoproksilfumarata od 245 mg (ekvivalentno 300 mg tenofoviridizoproksilfumarata) koje su davane zajedno, utvrđena je nakon primjene jednostruke doze u zdravih ispitanika natašte u ispitivanju GS-US-177-0105 (vidjeti tablicu 6).

Tablica 6: Sažetak farmakokinetičkih podataka iz istraživanja GS-US-177-0105

Parametri	efavirenz (n=45)			emtricitabin (n=45)			tenofoviridizoproksil (n=45)		
	test	referenca	GMR (%) (90%CI)	test	referenca	GMR (%) (90%CI)	test	referenca	GMR (%) (90%CI)
C_{max} (ng/ml)	2264,3 (26,8)	2308,6 (30,3)	98,79 (92,28, 105,76)	2130,6 (25,3)	2384,4 (20,4)	88,84 (84,02, 93,94)	321,1 (3,2)	352,9 (29,6)	91,46 (84,64, 98,83)
AUC_{0-posljednji} (ng·h/ml)	125623,6 (25,7)	132795,7 (27,0)	95,84 (90,73, 101,23)	10682,6 (18,1)	10871,4 (1,9)	97,28 (74,9, 124,16)	1948,8 (32,9)	1969,0 (32,8)	99,29 (91,02, 108,32)
AUC_{inf} (ng·h/ml)	146074,9 (33,1)	155518,6 (34,6)	95,87 (89,63, 102,55)	10854,9 (17,9)	11054,3 (14,9)	97,96 (84,86, 101,16)	2314,0 (29,2)	2319,4 (30,3)	100,45 (93,22, 108,23)
T_{1/2} (h)	180,6 (45,3)	182,5 (38,3)		14,5 (13,8)	14,6 (47,8)		18,9 (20,8)	17,8 (22,6)	

Test: jedna tableta s fiksnom kombinacijom doza uzeta natašte

Referenca: jedna doza tablete od 600 mg efavirenza, kapsule od 200 mg emtricitabina i tablete od 300 mg tenofoviridizoproksila uzeta natašte

Vrijednosti za test i referencu su srednje vrijednosti (% koeficijenta varijabilnosti).

GMR=omjer geometrijskih srednjih vrijednosti najmanjih kvadrata, IP=interval pouzdanosti

Apsorpcija

U bolesnika inficiranih HIV-om, najviše koncentracije efavirenza u plazmi postignute su za 5 sati, a koncentracija u stanju dinamičke ravnoteže za 6 do 7 dana. U 35 bolesnika koji su primali 600 mg efavirenza jednom dnevno, vršna vrijednost koncentracije (C_{max}) u stanju dinamičke ravnoteže bila je 12,9 ± 3,7 μM (29%) [srednja vrijednost ± standardna devijacija (SD) (koeficijent varijacije (%CV))], C_{min} u stanju dinamičke ravnoteže 5,6 ± 3,2 μM (57%) i AUC 184 ± 73 μM·h (40%).

Emtricitabin se brzo apsorbirao, uz najveće koncentracije plazme 1 do 2 sata nakon uzimanja doze.

Nakon peroralnog davanja višekratnih doza emtricitabina 20 bolesnika inficiranih HIV-om, u 24-satnom intervalu doziranja vrijednosti C_{max} u stanju dinamičke ravnoteže bile su 1,8 ± 0,7 μg/ml (srednja vrijednost ± SD) (39% CV), C_{min} u stanju dinamičke ravnoteže 0,09 ± 0,07 μg/ml (80%) i AUC 10,0 ± 3,1 μg·h/ml (31%).

Nakon peroralne primjene jedne doze 300 mg tenofoviridizoproksila natašte bolesnicima inficiranim virusom HIV-1, maksimalne koncentracije tenofovira postignute su unutar jednog sata, a vrijednosti C_{max} i AUC (srednja vrijednost ± SD) (%CV) iznosile su 296 ± 90 ng/ml (30%), odnosno 2287 ± 685 ng·h/ml (30%). Peroralna bioraspoloživost tenofovira iz tenofoviridizoproksila u bolesnika natašte bila je približno 25%.

Učinak hrane

Atripla nije istraživana uz prisutnost hrane.

Primjena kapsula efavirenza uz obrok s velikom količinom masnoće povećala je srednju vrijednost AUC i vrijednost C_{max} efavirenza za 28%, odnosno 79%, u usporedbi s davanjem natašte. U usporedbi s davanjem natašte, doziranje tenofovirdizoproksila i emtricitabina u kombinaciji s obrokom s velikom količinom masnoće ili laganim obrokom povećalo je srednju vrijednost AUC-a tenofovira za 43,6% odnosno 40,5% i vrijednost C_{max} tenofovira za 16% odnosno 13,5%, bez utjecaja na izloženost emtricitabinu.

Preporučuje se uzimanje Atriple na prazan želudac jer hrana može povećati izloženost efavirenu i može dovesti do povećane učestalosti nuspojava (vidjeti dio 4.4 i 4.8). Predviđa se da je izloženost tenofoviru (AUC) približno 30% manja nakon uzimanja Atriple na prazan želudac, u usporedbi s uzimanjem pojedinačne komponente tenofovirdizoproksila s hranom (vidjeti dio 5.1).

Distribucija

Efavirenz ima svojstvo snažnog vezivanja (> 99%) na proteine ljudske plazme, pretežno na albumin.

In vitro vezivanje emtricitabina na proteine ljudske plazme je < 4% i neovisno je o koncentracijama u rasponu od 0,02 do 200 µg/ml. Nakon intravenske primjene volumen distribucije emtricitabina bio je približno 1,4 l/kg. Nakon peroralne primjene, emtricitabin je bio široko distribuiran cijelim tijelom. Srednja vrijednost omjera koncentracija u plazmi naspram krvi bila je približno 1,0 a srednja vrijednost omjera koncentracija u spermi naspram plazme bila je približno 4,0.

In vitro vezivanje tenofovira na proteine ljudske plazme ili serum je < 0,7%, odnosno 7,2%, u rasponu koncentracija tenofovira od 0,01 do 25 µg/ml. Nakon intravenske primjene volumen distribucije tenofovira bio je približno 800 ml/kg. Nakon peroralne primjene, tenofovir je bio široko distribuiran cijelim tijelom.

Biotransformacija

Ispitivanja na ljudima i *in vitro* ispitivanja uz korištenje ljudskih jetrenih mikrosoma pokazala su da se efavirenz pretežno metabolizira CYP 3A4-om, i to u hidrosilirane metabolite s naknadnom glukuronizacijom tih hidrosiliranih metabolita. Ti su metaboliti u osnovi neaktivni protiv virusa HIV-1. Ispitivanja *in vitro* ukazuju da su CYP3A4 i CYP2B6 glavni izozimi odgovorni za metabolizam efavirenza te da oni inhibiraju CYP izozime 2C9, 2C19 i 3A4. U ispitivanjima *in vitro* efavirenz nije inhibirao CYP2E1, a CYP2D6 i CYP1A2 je inhibirao samo u koncentracijama koje su bile značajno više od klinički postignutih.

Plazmatika izloženost efavirenu može biti povećana kod bolesnika s homozigotskom genskom inačicom CYP2B6 izozima CYP2B6. Kliničke implikacije takve veze nisu poznati, međutim ne može se isključiti potencijal za povećanu učestalost i težinu nuspojava povezanih s efavirenzom.

Pokazalo se da efavirenz inducira CYP3A4 i CYP2B6, što dovodi do indukcije njegovog vlastitog metabolizma, što može biti klinički važno u nekih bolesnika. U neinficiranih dobrovoljaca više doza od 200 do 400 mg po danu tijekom 10 dana rezultiralo je manjom akumulacijom lijeka od predviđenog (smanjenja za 22 do 42%) i kraćim poluvijekom od 40 do 55 sati (poluvijek jedne doze 52 do 76 sati). Također se pokazalo da efavirenz inducira UGT1A1. Izloženost raltegraviru (supstratu UGT1A1) smanjena je u prisutnosti efavirenza (vidjeti dio 4.5, tablica 1). Iako podaci *in vitro* pokazuju da efavirenz inhibira CYP2C9 i CYP2C19, postoje kontradiktorna izvješća kako o povećanoj, tako i o smanjenoj izloženosti supstratima ovih enzima kad se primjenjuju istodobno s efavirenzom *in vivo*. Neto učinak istodobne primjene nije jasan.

Metabolizam emtricitabina je ograničen. Biotransformacija emtricitabina uključuje oksidaciju tiolne skupine, pri čemu nastaju diastereomeri 3'-sulfoksida (približno 9% doze) i konjugaciju s

glukuronskom kiselinom, pri čemu nastaje 2'-O-glukoronid (približno 4% doze). *In vitro* ispitivanja pokazala su da ni tenofoviridizoproksil niti tenofovir nisu supstrati za CYP enzime. Ni emtricitabin niti tenofovir nisu inhibirali *in vitro* metabolizam lijekova koji se biotransformiraju pomoću bilo koje od glavnih CYP izoformi u ljudi. Isto tako, ni emtricitabin nije inhibirao uridin-5'-difosfoglukoronil-transferazu, enzim odgovoran za glukuronidaciju.

Eliminacija

Efavirenz ima relativno dug poluvijek od najmanje 52 sata nakon primjene pojedinačnih doza (pogledajte i podatke iz istraživanja bioekvivalencije opisane iznad) te 40 do 55 sati nakon primjene višekratnih doza. Približno 14 do 34% radioaktivno označene doze efavirenza izolirano je u mokraći, manje od 1% doze izlučeno je mokraćom u obliku nepromijenjenog efavirenza.

Nakon peroralne primjene, poluvrijeme eliminacije emtricitabina je približno 10 sati. Emtricitabin se prvenstveno izlučuje preko bubrega pri čemu se čitava doza izolira iz mokraće (oko 86%) i stolice (oko 14%). Trinaest posto doze emtricitabina izolirano je u mokraći kao tri metabolita. Sistemski klirens emtricitabina u prosjeku je iznosio 307 ml/min.

Nakon peroralne primjene, poluvrijeme eliminacije tenofovira iznosi približno 12 do 18 sati. Tenofovir se prvenstveno izlučuje preko bubrega filtracijom i aktivnim tubularnim transportnim sustavom, pri čemu se oko 70-80% doze izlučuje u nepromijenjenom obliku u mokraći nakon intravenske primjene. Pravidni klirens tenofovira je u prosjeku iznosio oko 307 ml/min. Procijenjeno je da je bubrežni klirens oko 210 ml/min, što prelazi brzinu glomerularne filtracije. To ukazuje na činjenicu da je aktivna tubularna sekrecija važan dio eliminacije tenofovira.

Farmakokinetika u posebnim populacijama

Dob

Nisu provedena farmakokinetička ispitivanja efavirenza, emtricitabina ili tenofovira u starijih bolesnika (starijih od 65 godina).

Spol

Farmakokinetike emtricitabina i tenofovira slične su u bolesnika muškog i ženskog spola. Ograničeni podaci ukazuju da je u žena možda prisutna veća izloženost efavirenu, ali ne čini se da u žena postoji manja tolerancija na efavirenz.

Etnička pripadnost

Ograničeni podaci ukazuju da je u bolesnika s područja Azije i pacifičkog otočja možda prisutna veća izloženost efavirenu, ali ne čini se da u tih bolesnika postoji manja tolerancija na efavirenz.

Pedijatrijska populacija

Nisu provedena farmakokinetička ispitivanja Atriple na dojenčadi i djeci mlađoj od 18 godina (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetika efavirenza, emtricitabina i tenofoviridizoproksila nakon njihove istodobne primjene kao zasebnih farmaceutskih oblika ili davanja u obliku Atriple nije istraživana u bolesnika inficiranim virusom HIV-a s oštećenjem funkcije bubrega.

Farmakokinetički parametri određeni su uglavnom nakon primjene jednokratnih doza pojedinačnih formulacija od 200 mg emtricitabina ili 245 mg tenofoviridizoproksila kod bolesnika koji nisu bili inficirani virusom HIV-a, a imali su različiti stupanj oštećenja funkcije bubrega. Stupanj oštećenja funkcije bubrega definiran je prema početnom klirensu kreatinina (normalna funkcija bubrega kada je klirens kreatinina > 80 ml/min; blago oštećenje uz klirens kreatinina = 50 do 79 ml/min; umjereno oštećenje uz klirens kreatinina = 30 do 49 ml/min i teško oštećenje uz klirens kreatinina = 10 do 29 ml/min).

Srednja je vrijednost (% koeficijenta varijacije, CV) izloženosti emtricitabinu porasla s 12 (25%) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ u ispitanika s normalnom funkcijom bubrega na 20 (6%) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, 25 (23%) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ i 34 (6%) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, u bolesnika s blagim, umjerenim odnosno teškim oštećenjem funkcije bubrega.

Srednja je vrijednost (% koeficijenta varijacije, CV) izloženosti tenofoviru porasla s 2185 (12%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ u ispitanika s normalnom funkcijom bubrega na 3064 (30%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$, 6009 (42%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ i 15 985 (45%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$, u bolesnika s blagim, umjerenim odnosno teškim oštećenjem funkcije bubrega.

U bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti (ESRD, end-stage renal disease) koji trebaju hemodijalizu, izloženost lijeku između dijaliza znatno se povećala tijekom 72 sata na 53 (19%) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ emtricitabina, a tijekom 48 sati na 42 857 (29%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ tenofovira.

Farmakokinetika efavirenza nije ispitana u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Međutim, budući da se manje od 1% doze efavirenza eliminira mokraćom u nepromijenjenom obliku, očekuje se da će utjecaj oštećene bubrežne funkcije na izloženost efavirencu biti minimalan.

Ne preporučuje se davanje Atriple bolesnicima s umjerenim odnosno teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina $< 50 \text{ ml/min}$). U bolesnika s umjerenim odnosno teškim oštećenjem funkcije bubrega nužno je prilagođavanje intervala doziranja emtricitabina i tenofovirdizoproksila, što se ne može postići kombiniranom tabletom (vidjeti dio 4.2 i 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetika Atriple nije ispitana u bolesnika inficiranih virusom HIV-a s oštećenjem funkcije jetre. Potrebna je pažnja u slučaju davanja Atriple bolesnicima s blagim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.3 i 4.4).

Atripla se ne smije davati bolesnicima s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.3) i ne preporučuje se bolesnicima s umjerenim oštećenjem funkcije jetre. U ispitivanju efavirenza s jednokratnom dozom, poluvrijeme je udvostručeno u jedinog bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (stadij C Child-Pugh-Turcotte), što ukazuje na potencijal puno višeg stupnja akumulacije. U ispitivanju efavirenza s primjenom višestrukih doza nisu utvrđeni značajni učinci na farmakokinetiku efavirenza u bolesnika s blagim oštećenjem jetre (stadij A Child-Pugh-Turcotte) u usporedbi s kontrolnom skupinom. Nema dovoljno dostupnih podataka za utvrđivanje utječe li umjereno ili teško oštećenje funkcije jetre (stadij B ili C Child-Pugh-Turcotte) na farmakokinetiku efavirenza.

Farmakokinetika emtricitabina nije ispitana u bolesnika koji nisu zaraženi virusom HBV-a, a koji imaju različiti stupanj hepatane insuficijencije. Općenito je farmakokinetika emtricitabina u osoba inficiranih virusom HBV-a bila slična farmakokinetici u zdravih ispitanika i u HIV-om zaraženih bolesnika.

Jednokratna doza od 245 mg tenofovirdizoproksila dana je bolesnicima koji nisu bili inficiranih virusom HIV-a, a imali su različit stupanj oštećenja funkcije jetre prema klasifikaciji CPT.

Farmakokinetika tenofovira nije se bitno izmijenila u ispitanika s oštećenjem funkcije jetre, što navodi na zaključak da u tih ispitanika nije potrebno prilagođavati dozu tenofovirdizoproksila.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Efavirenz: Neklinička ispitivanja sigurnosti efavirenza ne ukazuju na poseban rizik za ljude. Bilijarna hiperplazija uočena je u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza provedenima na majmunima vrste cynomolgus kojima je ≥ 1 godine davan efavirenz u dozama uz koje je postignuta približno 2 puta viša srednja vrijednost AUC nego kod ljudi koji su primali preporučenu dozu. Bilijarna hiperplazija povukla se nakon prestanka davanja doza. U štakora je uočena bilijarna fibroza. Kod nekih majmuna, koji su primali efavirenz ≥ 1 godinu, opažene su prolazne konvulzije u slučaju davanja doza uz koje je dosegnuta 4 do 13 puta veća vrijednost AUC nego kod ljudi koji su primali preporučenu dozu.

Na temelju uobičajenih analiza genotoksičnosti efavirenz nije pokazao mutageno niti klastogeno djelovanje. Ispitivanja kancerogenosti pokazala su veću incidenciju tumora na jetri i plućima u ženskih

miševa, ali ne i u muških miševa. Nije poznat mehanizam formiranja tumora niti potencijalan značaj za čovjeka. Istraživanja kancerogenosti u muških miševa te muških i ženskih štakora bila su negativna.

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti pokazala su povećanu resorpciju zametaka u štakora. Nisu uočene malformacije zametaka u štakora i kunića koji su primali efavirenz. Međutim, malformacije su uočene u 3 od 20 zametaka/novorođenčadi majmuna vrste cynomolgus koji su primali efavirenz u dozama uz koje su postignute koncentracije plazme efavirenza slične onima kod ljudi. Na jednom zametku uočena je anencefalija i unilateralna anoftalmija sa sekundarnim povećanjem jezika, na drugom zametku uočena je mikrooftalmija, a na trećem rascijepljeno nepce.

Emtricitabin: Neklinički podaci o emtricitabinu ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenosti, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

Tenofovirdizoproksil: Neklinička ispitivanja sigurnosne farmakologije tenofovirdizoproksila ne ukazuju na poseban rizik za ljude. Rezultati ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza provedenih na štakorima, psima i majmunima pri razinama izloženosti višim ili jednakim kliničkim razinama na izloženosti te s mogućim značajem za kliničku upotrebu, uključuju toksičnost za bubrege i kosti te smanjenje koncentracije fosfata u serumu. Toksičnost za kosti dijagnosticirana je kao osteomalacija (kod majmuna) i snižena mineralna gustoća kostiju (kod štakora i pasa). U mladih odraslih štakora i pasa toksičnost za kosti pokazala se pri izloženosti dozi ≥ 5 puta većoj od izloženosti kod pedijatrijskih ili odraslih bolesnika; toksičnost za kosti pojavila se u mladim zaraženim majmunima pri vrlo visokim izloženostima nakon supkutanog doziranja (≥ 40 puta veća izloženost nego u bolesnika). Nalazi dobiveni ispitivanjima na štakorima i majmunima pokazuju da postoji smanjenje intestinalne apsorpcije fosfata, koje je bilo povezano s djelatnom tvari, uz potencijalno sekundarno smanjenje mineralne gustoće kostiju.

Ispitivanja genotoksičnosti dala su pozitivne rezultate u *in vitro* testu mišjeg limfoma, nepouzdate rezultate u jednom soju upotrijebljenom u Amesovom testu i slabo pozitivne rezultate UDS testa (UDS, unscheduled DNA synthesis; test neplanirane DNA sinteze) na primarnim hepatocitima štakora. Međutim, rezultati su bili negativni u mikrokernelus testu *in vivo* na koštanoj srži miševa.

Ispitivanja kancerogenosti peroralne primjene na štakora i miševa pokazala su tek nisku incidenciju duodenalnih tumora, pri izuzetno visokoj dozi kod miševa. Ti tumori vjerojatno nisu relevantni za ljude.

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti u štakora i kunića nisu pokazala učinke na parenje, plodnost, trudnoću ili fetalne parametre. Ipak, tenofovirdizoproksil smanjio je indeks preživljenja i težinu mladunčadi u perinatalnim i postnatalnim ispitivanjima toksičnosti pri dozama toksičnim za majku.

Kombinacija emtricitabina i tenofovirdizoproksila: Ispitivanja genotoksičnosti i toksičnosti ponovljenih doza u trajanju od jednog mjeseca ili manje s kombinacijom tih dvaju sastojaka nisu ustanovila značajniju toksikoloških učinaka u usporedbi s ispitivanjima provedenim sa svakom komponentom lijeka odvojeno.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

karmelozanatrij, umrežena
hiproloza
magnezijev stearat (E572)
celuloza, mikrokristalična (E460)
natrijev laurilsulfat

Film ovojnica
željezov oksid, crni
željezov oksid, crveni
makrogol 3350
poli(vinilni alkohol)
talk
titanijev dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

4 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage. Bocu čuvati čvrsto zatvorenu.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Boca od polietilena visoke gustoće (HDPE) s polipropilenskim sigurnosnim zatvaračem za djecu, koja sadrži 30 filmom obloženih tableta i silikagel kao sredstvo za sušenje.

Dostupne su sljedeće veličine pakiranja: kutije s 1 bocom od 30 filmom obloženih tableta i 90 (3 boce po 30) filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 H 977
Irska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 13. prosinca 2007.

Datum posljednje obnove odobrenja: 17. rujna 2012.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

Lijek koji više nije odobren

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NE) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI IZAMJENIVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNOST I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je namjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

Lijek koji više nije odobren

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

Lijek koji više nije odobren

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

OZNAČIVANJE NA BOCI I KUTIJI

1. NAZIV LIJEKA

Atripla 600 mg / 200 mg / 245 mg filmom obložene tablete
efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadržava 600 mg efavirenza, 200 mg emtricitabina i 245 mg tenofovirdizoproksila (u obliku tenofovirdizoproksilfumarata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 filmom obloženih tableta
90 (3 boce po 30) filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage. Bocu čuvati čvrsto zatvorenu.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/07/430/001 30 filmom obloženih tableta
EU/1/07/430/002 90 (3 boce po 30) filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Atripla [samo vanjsko pakiranje]

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom. [samo vanjsko pakiranje]

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC {broj}
SN {broj}
LN {broj}

[samo vanjsko pakiranje]

Lijek koji više nije odobren

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Atripla 600 mg/200 mg/245 mg filmom obložene tablete
efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoproksil

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Atripla i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Atriplu
3. Kako uzimati Atriplu
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Atriplu
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Atripla i za što se koristi

Atripla sadržava tri djelatne tvari koje se koriste za liječenje infekcije virusom humane imunodeficijencije (HIV):

- efavirenz je nenukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze (NNRTI)
- emtricitabin je nukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze (NRTI)
- tenofovir je nukleotidni inhibitor reverzne transkriptaze (NtRTI)

Te su djelatne tvari poznate i kao antiretrovirusni lijekovi, a svaka od njih djeluje na način da inhibira enzim (reverznu transkriptazu) koji je važan za umnožavanje virusa.

Atripla je namijenjena za liječenje infekcije virusom humane imunodeficijencije (HIV) odraslih osoba u dobi od 18 godina i više koje su prethodno bile liječene drugim antiretrovirusnim lijekovima i njihova je infekcija virusom HIV-1 pod kontrolom najmanje tri mjeseca. Bolesnici ne smiju imati neuspjeh u prethodnom liječenju infekcije virusom HIV-a.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Atriplu

Nemojte uzimati Atriplu

ako ste alergični na efavirenz, emtricitabin, tenofovir, tenofoviridizoproksil ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

ako bolujete od teške bolesti jetre.

- **ako imate bolest srca, kao što je abnormalan električni signal koji se naziva produljenje QT intervala, zbog čega ste izloženi visokom riziku od teških problema sa srčanim ritmom (torsade de pointes)**
- **ako je bilo koji član Vaše obitelji (roditelji ili njihovi roditelji, braća ili sestre) iznenada umro uslijed srčanih problema ili je rođen sa srčanim problemom**

- ako Vam je liječnik rekao da imate visoke ili niske razine elektrolita u krvi kao što je kalij ili magnezij
- **ako trenutno uzimate** bilo koji od sljedećih lijekova (pogledajte također „*Drugi lijekovi i Atripla*“):
 - **astemizol ili terfenadin** (koriste se za liječenje peludne groznice i drugih alergija)
 - **bepiridil** (koristi se za liječenje bolesti srca)
 - **cisaprid** (koristi se za liječenje žgaravice)
 - **elbasvir/grazoprevir** (koristi se za liječenje hepatitisa C)
 - **ergot alkaloidi** (na primjer, ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin i metilergonovin) (koriste se za liječenje migrena i klasterskih glavobolja)
 - **midazolam ili triazolam** (koriste se za lakše spavanje)
 - **pimozid, imipramin, amitriptilin ili klomipramin** (koristi se za liječenje određenih psihičkih stanja)
 - **gospinu travu** (*Hypericum perforatum*) (biljni pripravak za liječenje depresije i anksioznosti)
 - **vorikonazol** (koristi se za liječenje gljivičnih infekcija)
 - **flekainid, metoprolol** (koristi se za liječenje nepravilnih srčanih otkucaja)
 - **određene antibiotike** (makrolidi, fluorokinoloni, imidazol)
 - **lijekove za liječenje gljivičnih infekcija koji sadrže triazol**
 - **određene lijekove za liječenje malarije**
 - **metadon** (koristi se za liječenje ovisnosti o opioidima).

→ **Uzimate li bilo koji od tih lijekova, bez odlaganja to recite svom liječniku.** Uzimanje tih lijekova zajedno s Atriplom može uzrokovati ozbiljne ili potencijalno opasne nuspojave ili onemogućiti pravilno djelovanje tih lijekova.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Atriplu.

- **HIV virus možete prenijeti čak i ako uzimate ovaj lijek,** iako je tada rizik od prijenosa manji zbog učinkovite antiretrovirusne terapije. Razgovarajte sa svojim liječnikom o mjerama opreza koje morate poduzeti kako ne biste zarazili druge osobe. Ovaj lijek neće izliječiti infekciju virusom HIV-a. I tijekom uzimanja Atriple može doći do razvoja infekcija i drugih bolesti povezanih s infekcijom virusom HIV-a.
- Tijekom uzimanja Atriple morate biti pod nadzorom liječnika.
- **Obavijestite svog liječnika:**
 - **ako uzimate druge lijekove** koji sadržavaju efavirenz, emtricitabin, tenofoviridizoproksil, tenofoviralfenamid kao i lamivudin ili adefovirdipivoksil. Atripla se ne smije uzimati zajedno s bilo kojim od tih lijekova.

ako imate ili ste imali bolest bubrega, ili su testovi ukazivali na probleme s bubrezima. Uzimanje Atriple ne preporučuje se ako imate umjerenu ili tešku bolest bubrega.

Atripla može negativno utjecati na bubrege. Prije početka liječenja liječnik će možda zatražiti krvne pretrage da bi ocijenio rad bubrega. Liječnik može zatražiti krvne pretrage i tijekom liječenja u cilju praćenja rada Vaših bubrega.

Atripla se obično ne uzima s drugim lijekovima koji Vam mogu oštetiti bubrege (pogledajte *Drugi lijekovi i Atripla*). Ako se to ne može izbjeći, liječnik će jednom tjedno pratiti funkciju Vaših bubrega.

- **ako imate srčani poremećaj, kao što je abnormalan električni signal koji se naziva produljenje QT intervala.**
- **ako ste nekada imali psihičku bolest,** uključujući depresiju, ili ovisnost o drogama ili alkoholu. Odmah se obratite liječniku osjetite li depresiju, ako razmišljate o samoubojstvu ili imate neobične misli (pogledajte dio 4, *Moguće nuspojave*).
- **ako ste nekada imali konvulzije (napadaje)** ili ste liječeni antikonvulzivima kao što su karbamazepin, fenobarbital i fenitoin. Uzimate li bilo koji od tih lijekova, Vaš liječnik mora provjeriti razinu antikonvulziva u Vašoj krvi da bi se osiguralo da se ona nije promijenila zbog uzimanja Atriple. Liječnik će Vam možda propisati drugi antikonvulziv.
- **ako ste nekada imali bolest jetre, uključujući kronični aktivni hepatitis.** Bolesnici s bolešću jetre, uključujući kronični hepatitis B ili C, koji se liječe kombiniranim antiretrovirusnim lijekovima, izloženi su većem riziku od teških i potencijalno smrtonosnih opasnih problema s jetrom. Liječnik može zatražiti krvne pretrage da bi provjerio koliko dobro Vaša jetra radi ili Vam može propisati drugi lijek. **Ako imate tešku bolest jetre, nemojte uzimati Atriplu** (pogledajte iznad u poglavlju 2, *Nemojte uzimati Atriplu*).

Ako ste zaraženi hepatitisom B, liječnik će pažljivo razmisliti o najboljem režimu liječenja za Vas. Tenofovirdizoproksil i emtricitabin, dvije od djelatnih tvari koje sadržava Atripla, pokazuju određenu aktivnost protiv virusa hepatitisa B, iako emtricitabin nije odobren za liječenje infekcije hepatitisa B. Vaši simptomi hepatitisa možda će se pogoršati nakon prekida uzimanja Atriple. Liječnik može u pravilnim intervalima tražiti krvne pretrage da bi provjerio koliko dobro Vaša jetra radi (pogledajte dio 3, *Ako prestanete uzimati Atriplu*).

- Bez obzira jeste li ili niste do sada imali bolest jetre, liječnik će razmotriti potrebu za redovitim krvnim pretragama da bi se utvrdilo kako Vaša jetra radi.
- **Ako ste stariji od 65 godina.** Provedena su ispitivanja na premalom broju bolesnika starijih od 65 godina. Ako ste stariji od 65 godina, a propisana Vam je Atripla, liječnik će Vas pažljivo nadzirati.
- **Nakon što započnete s uzimanjem Atriple, pazite na sljedeće:**

- **pojava omaglice, otežanog spavanja, omamljenosti, problema u koncentraciji ili nenormalnih snova.** Te nuspojave mogu se pojaviti u prvih 1 ili 2 dana liječenja, a obično nestaju nakon prva 2 do 4 tjedna.
- **bilo kakvi znakovi osipa na koži.** Atripla može uzrokovati pojavu osipa. Primijetite li bilo kakve znakove teškog osipa s mjehurima ili vrućicom, odmah prestanite s uzimanjem Atriple i obratite se svojem liječniku. Ako ste imali osip tijekom uzimanja drugog NNRTI lijeka, kod Vas postoji veći rizik od pojave osipa tijekom uzimanja Atriple.

bilo kakvi znakovi upale ili infekcije. U nekih bolesnika s uznapredovalom infekcijom virusom HIV-a (AIDS) i oportunističkim infekcijama u dosadašnjem tijeku bolesti mogu se ubrzo nakon početka liječenja infekcije virusom HIV-a pojaviti znakovi i simptomi upale od prethodnih infekcija. Vjeruje se da je uzrok tih simptoma poboljšanje imunološkog odgovora tijela koje tijelu omogućava da se bori protiv infekcija koje su možda bile prisutne bez pojave očitih simptoma. Ako opazite bilo koji od simptoma infekcije, odmah o tome obavijestite liječnika.

Pored oportunističkih infekcija, autoimuni poremećaji (stanje koje se javlja kada imunološki sustav napada zdravo tkivo Vašeg organizma) mogu se također dogoditi nakon početka uzimanja lijekova za liječenje infekcije HIV-om. Autoimuni poremećaji mogu se pojaviti puno mjeseci kasnije nakon početka liječenja. Ako uočite bilo koje

simptome infekcije ili druge simptome poput slabosti mišića, slabosti koja počinje u šakama i stopalima i pomiče se nagore prema trupu tijela, osjećaja lupanja srca, nevoljnog drhtanja ili hiperaktivnosti, odmah obavijestite svog liječnika kako biste dobili potrebno liječenje.

- **tegobe s kostima.** U nekih se bolesnika koji uzimaju kombiniranu antiretrovirusnu terapiju može razviti koštana bolest koja se naziva osteonekrozom (odumiranje koštanog tkiva uzrokovano prestankom opskrbe kosti krvlju). Neki od mnogih čimbenika rizika za razvoj te bolesti, između ostalih, mogu biti duljina kombinirane antiretrovirusne terapije, primjena kortikosteroida, konzumiranje alkohola, teška imunosupresija, viši indeks tjelesne mase. Znakovi osteonekroze su ukočenost zglobova, bolovi (osobito u kuku, koljenu i ramenu) te otežano gibanje. Ako opazite bilo koji od tih simptoma, obavijestite svog liječnika.

Tegobe s kostima (koje se očituju kao ustrajni ili pogoršavajući bolovi u kostima i ponekad dovode do prijeloma) mogu se također pojaviti zbog oštećenja stanica bubrežnih tubula (vidjeti dio 4, *Moguće nuspojave*). Obavijestite svog liječnika ako imate bolove u kostima ili prijelome kostiju.

Tenofovirdizoproksil (sastojak lijeka Atripla) ujedno može uzrokovati gubitak koštane mase. Ukupno gledano, u odraslih bolesnika učinci tenofovirdizoproksila na dugoročno zdravlje kostiju i budući rizik od prijeloma nisu izvjesni. Obavijestite svog liječnika ako znate da bolujete od osteoporoze. Bolesnici koji imaju osteoporozu izloženi su većem riziku od prijeloma.

Djeca i adolescenti

- **Nemojte Atriplu davati djeci niti adolescentima** mladima od 18 godina. Primjena Atriple u djece i adolescenata nije ispitana.

Drugi lijekovi i Atripla

Atripla se ne smije uzimati zajedno s određenim lijekovima. Ti su lijekovi navedeni pod *Nemojte uzimati Atriplu* na početku dijela 2. Među njima su neki lijekovi koji se često uzimaju i neki biljni pripravci (uključujući gospinu travu) koji mogu uzrokovati ozbiljne interakcije.

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Također, Atripla se ne smije uzimati s drugim lijekovima koji sadržavaju efavirenz (osim ako Vam je to preporučio liječnik), emtricitabin, tenofovirdizoproksil, tenofoviralafenamid kao i lamivudin ili adefovir dipiroksil.

Obavijestite svog liječnika ako uzimate druge lijekove koji bi mogli naškoditi Vašim bubrezima.

Neki primjeri:

- aminoglikozidi, vankomicin (lijekovi za bakterijske infekcije)
- foscarnet, ganciklovir, cidofovir (lijekovi za virusne infekcije)
- amfotericin B, pentamidin (lijekovi za gljivične infekcije)
- interleukin-2 (za liječenje raka)
- nesteroidne antiinflamatorne (protuupalne) lijekove (NSAIL, za ublažavanje boli u kostima ili mišićima)

Atripla može imati interakcije s drugim lijekovima, uključujući biljne pripravke kao što je ekstrakt *Ginkgo bilobe*. Kao rezultat toga može doći do utjecaja na količine Atriple i drugih lijekova u Vašoj krvi. To može spriječiti pravilno djelovanje lijekova ili učiniti nuspojave težima. U nekim slučajevima liječnik treba prilagoditi dozu lijeka ili provjeriti njegovu razinu u krvi. **Važno je da kažete liječniku ili ljekarniku ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova:**

- **Lijekovi koji sadržavaju didanozin (za liječenje infekcije HIV-om):** Uzimanjem Atriple s drugim antivirusnim lijekovima koji sadržavaju didanozin može Vam se povećati razina didanozina u krvi i smanjiti broj CD4 stanica. Kada su se zajedno uzimali lijekovi koji sadržavaju tenofovirdizoproksil i didanozin, u rijetkim su slučajevima zabilježene upala gušterače i laktacidoza (prekomjerna količina mliječne kiseline u krvi), koje katkada uzrokuju smrt. Liječnik će pažljivo razmotriti hoće li Vas liječiti lijekovima koji sadržavaju tenofovir i didanozin.
- **Drugi lijekovi za liječenje infekcije HIV-om:** Sljedeći inhibitori proteaze: darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir ili atazanavir ojačan ritonavinom ili sakvinavir. Vaš će liječnik možda razmotriti uvođenje zamjenskog lijeka ili mijenjanje doze inhibitora proteaze. Također, obavijestite liječnika ako uzimate maravirok.
- **Lijekovi koji se koriste za liječenje infekcije virusom hepatitisa C:** elbasvir/grazoprevir, glekaprevir/pibrentasvir, sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir.
- **Lijekovi koji se koriste za snižavanje razine masnoća u krvi (poznati pod nazivom statini):** atorvastatin, pravastatin, simvastatin. Atripla može smanjiti koncentraciju statina u krvi. Liječnik će provjeravati razine kolesterola u Vašoj krvi i prema potrebi razmotriti mijenjanje doze statina.
- **Lijekovi koji se koriste za liječenje konvulzija/napada (ili konvulzivi):** karbamazepin, fenitoin, fenobarbital. Atripla može smanjiti koncentraciju antikonvulziva u krvi. Karbamazepin može smanjiti koncentraciju efavirenza (jedne od komponenti Atriple) u krvi. Liječnik će možda morati razmotriti primjenu drugog antikonvulziva.
- **Lijekovi koji se koriste za liječenje bakterijskih infekcija,** uključujući tuberkulozu i infekciju s *Mycobacterium avium* kompleksom koja je povezana s AIDS-om: klaritromicin, rifabutin, rifampicin. Liječnik će možda morati razmotriti mijenjanje doze ili uvođenje drugog antibiotika. Osim toga, liječnik će možda razmotriti smanjenje dodatne doze efavirenza za liječenje Vaše infekcije HIV-om.
- **Lijekovi koji se koriste za liječenje gljivičnih infekcija (antimikotici):** itrakonazol ili posakonazol. Atripla može smanjiti količinu itrakonazola ili posakonazola u krvi. Liječnik će možda morati razmotriti uvođenje drugog antimikotika.
- **Lijekovi koji se koriste za liječenje malarije:** atovakvon/progvaniol ili artemeter/lumefantrin. Atripla može smanjiti količinu atovakovona/progvaniola ili artemetera/lumefantrina u krvi.
- **Hormonski kontraceptivi,** kao što su tablete za sprječavanje trudnoće, kontraceptivi koji se primjenjuju u obliku injiciranja (na primjer, Depo-Provera), ili kontracepcijski implantati (na primjer, Implanon): Morate koristiti i pouzdanu mehaničku metodu kontracepcije (pogledajte *Trudnoća i djeca*). Atripla može smanjiti učinkovitost hormonskih kontraceptiva. U žena koje su uzimale efavirenz koji je jedna od djelatnih tvari Atriple, a istodobno su koristile i kontracepcijski implantat zabilježeni su slučajevi trudnoća, iako nije ustanovljeno da je terapija efavirenzom uzrokovala neučinkovitost kontraceptiva.
- **Sertralina,** lijek koji se koristi za liječenje depresije; liječnik će Vam možda morati promijeniti dozu sertralina.
- **Bupropion,** lijek koji se koristi za liječenje depresije ili kao pomoć za prestanak pušenja; liječnik će Vam možda morati promijeniti dozu bupropiona.
- **Diltiazem i slični lijekovi (poznati pod nazivom blokatori kalcijevih kanala):** Kada započnete s uzimanjem Atriple, liječnik će Vam možda morati prilagoditi dozu blokatora kalcijevih kanala.
- **Lijekovi koji se koriste za sprječavanje odbacivanja transplantiranih organa (poznati i pod nazivom imunosupresivi),** kao što su ciklosporin, sirolimus ili takrolimus. Kada započnete ili prestanete s uzimanjem Atriple, liječnik će Vam pomno nadzirati razine imunosupresiva u plazmi i možda će morati prilagoditi njihove doze.

- **Varfarin ili acenokumarol** (lijekovi koji se koriste za smanjenje zgrušavanja krvi): liječnik će Vam možda morati prilagoditi dozu varfarina ili acenokumarola.
- **Ekstrakt *Ginkgo biloba*** (biljni pripravak).
- **Metamizol**, lijek koji se koristi za liječenje boli i vrućice.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Žene ne bi smjele zatrudnjeti tijekom liječenja Atriplom niti 12 tjedana nakon prekida liječenja. Vaš će liječnik prije početka liječenja Atriplom možda zatražiti da obavite test trudnoće kako biste bili sigurni da niste trudni.

Ako postoji mogućnost da zatrudnite tijekom uzimanja Atriple, trebate koristiti pouzdanu mehaničku metodu kontracepcije (primjerice, kondom) u kombinaciji s drugim metodama kontracepcije, uključujući tablete (oralna kontracepcija) i druge oblike hormonske kontracepcije (na primjer, implantati, injekcije). Efavirenz, jedna od djelatnih tvari lijeka Atriple, može se zadržati u krvi određeno vrijeme nakon prekida liječenja. Iz tog razloga trebate nastaviti s pouzdanijem gore navedenih mjera kontracepcije još 12 tjedana nakon prestanka uzimanja Atriple.

Odmah obavijestite liječnika ako ste trudni ili namjeravate zatrudnjeti. Ako ste trudni, Atriplu smijete uzimati isključivo ako Vi i Vaš liječnik odlučite da je njezino uzimanje nužno.

U nerođenih životinja i djece žena koje su tijekom trudnoće uzimale efavirenz zabilježeni su ozbiljne urođene mane.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete bilo koji lijek.

Ako ste Atriplu uzimali tijekom trudnoće, postoji mogućnost da liječnik zatraži redovito provođenje pretraga krvi i drugih dijagnostičkih pretraga kako bi pratio razvoj vašega djeteta. U djece čije su majke tijekom trudnoće uzimale NRTI-je, preporučuje se koristiti zaštitu protiv HIV-a u odnosu na rizike od nuspojava.

Nemojte dojit i tijekom liječenja Atriplom. HIV i sastojci Atriple mogu se prenijeti majčinim mlijekom i ozbiljno naštetiti vašem djetetu.

Upravljanje vozilima i strojevima

Atripla može uzrokovati omaglicu, manjak koncentracije i omamljenost. Osjećate li te simptome, nemojte voziti niti koristiti bilo kakve alate ili strojeve.

Atripla sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Atriplu

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza je:

Jedna tableta dnevno, primijenjena na usta. Atripla se treba uzimati na prazan želudac (stanje koje se obično definira kao 1 sat prije ili 2 sata nakon jela), po mogućnosti prije spavanja. To može smanjiti negativan utjecaj nekih nuspojava (na primjer, omaglice, omamljenosti). Progutajte cijelu tabletu Atriple s vodom.

Atripla se mora uzimati svaki dan.

Ako Vaš liječnik odluči da je potrebno prekinuti uzimanje neke od komponenti Atriple, možda ćete dobiti odvojeno efavirenz, emtricitabin i/ili tenofoviridizoproksilfumarat ili u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje HIV infekcije.

Ako uzmete više Atriple nego što ste trebali

Ako ste slučajno uzeli previše tableta Atriple, možete biti izloženi povećanom riziku od nuspojava povezanih s ovim lijekom (pogledajte dio 4, *Moguće nuspojave*). Zatražite savjet od liječnika ili najbliže hitne medicinske službe. Ponesite sa sobom bocu s tabletama, tako da možete lakše opisati što ste uzeli.

Ako ste zaboravili uzeti Atriplu

Važno je da ne propustite uzeti dozu Atriple.

Ako ipak propustite uzeti jednu dozu Atriple, a to ste primijetili prije nego je proteklo 12 sati od vremena kada Atriplu obično uzimate, uzmite dozu čim možete, a potom sljedeću dozu uzmite u redovito vrijeme.

Ako je ionako skoro vrijeme da uzmete sljedeću dozu (preostalo je manje od 12 sati), nemojte uzeti propuštenu dozu. Pričekajte, pa sljedeću dozu uzmite u redovito vrijeme. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu tabletu.

Ako ste povratili tabletu (unutar 1 sata nakon što ste uzeli Atriplu), uzmite drugu tabletu. Nemojte čekati da stigne vrijeme za uzimanje sljedeće tablete. Drugu tabletu ne trebate uzimati ako ste povraćali nakon što je prošlo više od 1 sat nakon uzimanja Atriple.

Ako prestanete uzimati Atriplu

Nemojte prestati s uzimanjem Atriple bez razgovora sa svojim liječnikom. Prestanak uzimanja Atriple može ozbiljno ugroziti Vašu reakciju na buduće liječenje. Ako ste prestali s uzimanjem Atriple, razgovarajte s liječnikom prije nego počnete ponovno uzimati tablete Atriple. Ako ste imali problema ili je potrebno prilagođavanje Vaše doze, liječnik će možda razmotriti zasebno davanje komponenti Atriple.

Kada se Vaša zalih Atriple približi kraju, nabavite novu količinu od liječnika ili ljekarnika. To je vrlo važno jer se količina virusa može početi povećavati čak i ako prestanete uzimati lijek samo nakratko. Virus tada može postati otporniji na liječenje.

Ako imate HIV infekciju i hepatitis B, jako je važno da se ne prestanete liječiti Atriplom, a da prije toga niste razgovarali s liječnikom. U nekih su bolesnika krvne pretrage ili simptomi ukazivali da se stanje hepatitisa pogoršalo nakon prestanka uzimanja emtricitabina ili tenofoviridizoproksila (dva od tri sastojka Atriple). Ako prestajete s uzimanjem Atriple, Vaš će liječnik možda preporučiti nastavak liječenja hepatitisa B. Možda će do 4 mjeseca nakon prestanka liječenja biti potrebne krvne pretrage da bi se provjerilo kako radi Vaša jetra. U nekih se bolesnika s uznapredovalom bolešću jetre ili cirozom jetre ne preporučuje prekid liječenja, jer to može dovesti do pogoršanja hepatitisa, što može biti opasno po život.

→ Liječnika odmah obavijestite o novim ili neobičnim simptomima nakon što se prestanete liječiti, osobito o simptomima koje dovodite u vezu s infekcijom hepatitisom B.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Tijekom terapije HIV-a moguće je povećanje tjelesne težine i povišenje razina lipida i glukoze u krvi. To je djelomično povezano s poboljšanim zdravljem i stilom života, dok je u slučaju lipida u krvi katkad povezano i s lijekovima za liječenje HIV-a. Vaš liječnik će obaviti provjeru tih promjena.

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Moguće ozbiljne nuspojave: odmah obavijestite liječnika

- **Laktacidoza** (prekomjerna količina mliječne kiseline u krvi) je **rijetka** (može se pojaviti u do 1 na svakih 1000 bolesnika), ali ozbiljna nuspojava koja može biti smrtonosna. Sljedeće nuspojave mogu biti znakovi laktacidoze:
 - duboko, brzo disanje
 - omamljenost
 - mučnina, povraćanje i bol u želucu.

→ Mislite li da možda imate laktacidozu, odmah se obratite liječniku.

Ostale moguće ozbiljne nuspojave

Sljedeće nuspojave su **manje česte** (mogu se pojaviti u do 1 na svakih 100 bolesnika):

- alergijska reakcija (preosjetljivost) koja može uzrokovati češće reakcije na koži (Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem, pogledajte dio 3)
- oticanje lica, usana, jezika ili grla
- srdito ponašanje, samoubilačke misli, neobične misli, paranoja, nemogućnost jasnog razmišljanja, promjene raspoloženja, osoba čuje ili vidi stvari koje nisu stvarne (halucinacije), pokušaji samoubojstva, promjena osobnosti (psihoza), katatonija (stanje u kojem se bolesnik tijekom određenog razdoblja ne kreće ni govori)
- bol u trbuhu prouzrokovana upalom gušterače
- zaboravljivost, zbunjenost, grčevite (epileptični napadaji), nekoherentan govor, tremor (drhtanje)
- žutilo kože i očiju, svrbež ili bolovi u trbuhu uzrokovani upalom jetre
- oštećenje bubrežnih kanalića

Psihijatrijske nuspojave osim onih navedenih iznad uključuju deluzije (lažna uvjerenja) i neurozu. Neki su bolesnici počinili samoubojstvo. Ti se problemi češće javljaju u osoba koje već ranije imale mentalnu bolest. Osjetite li te simptome, bez odlaganja obavijestite svojeg liječnika.

Nuspojave na jetru koje se inficirani i virusom hepatitisa B, nakon prekida liječenja može doći do pogoršanja hepatitisa (pogledajte dio 3).

Sljedeće nuspojave su **rijetke** (mogu se pojaviti u do 1 na svakih 1000 bolesnika):

- zatajenje jetre koje u nekim slučajevima može dovesti do smrti ili presađivanja jetre. U većini slučajeva dogodilo se kod bolesnika koji su imali postojeću bolest jetre, ali postoji i nekoliko slučajeva kod bolesnika bez postojeće bolesti jetre
- upala bubrega, mokrenje velikih količina mokraće i osjećaj žeđi
- bolovi u leđima prouzročeni problemima s bubrezima, uključujući zatajenje bubrega. Liječnik će Vam možda napraviti krvne pretrage da provjeri rade li bubrezi ispravno.
- omekšavanje kostiju (uz bolove u kostima i ponekad posljedične prijelome) do koje može doći uslijed oštećenja stanica bubrežnih kanalića
- masna jetra

→ Mislite li da imate bilo koju od ovih ozbiljnih nuspojava, obratite se svojem liječniku.

Najčešće nuspojave

Sljedeće nuspojave su **vrlo česte** (mogu se pojaviti u više od 1 na 10 bolesnika)

- omaglica, glavobolja, proljev, mučnina, povraćanje
- osipi (uključujući crvene točkice ili mrlje, katkada s pojavom mjehurića i oticanjem kože), koji mogu biti alergijske reakcije
- osjećaj slabosti

Pretrage mogu također pokazati:

- smanjene razine fosfata u krvi
- povećane razine kreatin kinaze u krvi koje mogu dovesti do bolova u mišićima i slabosti

Ostale moguće nuspojave

Sljedeće nuspojave su **česte** (mogu se pojaviti u do 1 na 10 bolesnika)

- alergijske reakcije
- poremećaji koordinacije i ravnoteže
- osjećaj brige ili depresije
- otežano spavanje, abnormalni snovi, poteškoće u koncentraciji, otežanost
- bol, bol u trbuhu
- problemi s probavom koji dovode do slabog osjećanja nakon obroka, osjećaj napuhnutosti, vjetrovi (flatulencija)
- gubitak apetita
- umor
- svrbež
- promjene boje kože, uključujući mjestimično tamnjenje kože koje često započinje na šakama i tabanima

Pretrage mogu također pokazati:

- nizak broj bijelih krvnih stanica (zbog smanjenog broja bijelih krvnih stanica možete postati skloniji infekcijama)
- poteškoće s jetrom ili gušteračom
- povišene trigliceride (masne kiseline), bilirubin ili šećer u krvi

Sljedeće nuspojave su **manje česte** (mogu se pojaviti u do 1 na svakih 100 bolesnika):

- propadanje zubića, bolovi u mišićima ili slabost mišića
- anemija (nizak broj crvenih krvnih stanica)
- osjećaj vrtoglavice ili naginjanja (vertigo), zviždanje, zvonjava ili drugi stalan zvuk u ušima
- zamutljen vid
- trnci
- povećanje dojki u muškaraca
- smanjen spolni nagon
- nevalje crvenila
- suha usta
- povećani apetit

Pretrage mogu također pokazati:

- smanjenu razinu kalija u krvi
- povećanu razinu kreatinina u krvi
- proteine u mokraći
- povećan kolesterol u krvi

Propadanje mišića, omekšavanje kostiju (uz bolove u kostima i ponekad posljedičnim prijelomima), bolovi u mišićima, slabost mišića i smanjenje kalija ili fosfata u krvi može nastati zbog oštećenja stanica bubrežnih kanalića.

Sljedeće nuspojave su **rijetke** (mogu se pojaviti u do 1 na svakih 1000 bolesnika):

- osip na koži koji svrbi uzrokovan reakcijom na sunce

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanje nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Atriplu

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na boci i kutiji iza oznake {Rok valjanosti}. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage. Bocu čuvati čvrsto zatvorenu.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Atripla sadrži

- Djelatne tvari su efavirenz, emtricitabin i tenofovirdizoproksil. Jedna filmom obložena tableta Atriple sadržava 600 mg efavirenza, 200 mg emtricitabina i 245 mg tenofovirdizoproksila (u obliku tenofovirdizoproksilfumarata).
- Drugi sastojci tablete su: urežena karmelozanatrij, hiproloza, magnezijev stearat, mikrokristalična celuloza, natrijev laurilsulfat. Pogledajte dio 2, „Atripla sadržava natrij”.
- Drugi sastojci filmom obložene tablete su: crni željezov oksid, crveni željezov oksid, makrogol 3350, polietilni alkohol, talk, titanijev dioksid.

Kako Atripla izgleda i sadržaj pakiranja

Atripla filmom obložene tablete su ružičaste tablete u obliku kapsule s utisnutom oznakom „123” na jednoj strani i bez oznaka na drugoj strani. Atripla dolazi u bocama od 30 tableta (s vrećicom silikagela koja mora biti u boci da bi se zaštitile tablete). Sredstvo za sušenje od silikagela nalazi se u zasebnoj vrećici i ne smije se progutati.

Dostupna su pakiranja sljedećih veličina: kutije s 1 bocom od 30 filmom obloženih tableta ili 90 (3 boce po 30) filmom obloženih tableta. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet:

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

Proizvođač:

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

Gilead Sciences s.r.o.
Tel: + 420 (0) 910 871 986

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Gilead Sciences Ireland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0) 22 262 8702

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

Lietuva

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0) 22 262 8702

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

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

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

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0) 22 262 8702

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 (0) 232 121 210

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 (Northern Ireland)

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u .

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.