

Neberegištuotas vaistinis preparatas

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Atripla 600 mg/200 mg/245 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 600 mg efavirenzo, 200 mg emtricitabino ir 245 mg tenofoviro dizoproksilio (fumarato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

Rausva, kapsulės formos, plėvele dengta 20 mm x 10,4 mm dydžio tabletė, kurios vienoje pusėje yra žyma „123“, o kita pusė lygi.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Atripla yra fiksuotos dozės efavirenzo, emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio fumarato derinys. Jis skiriamas pirmojo žmogaus imunodeficito viruso (toliau – ŽIV-1) infekcijai gydyti 18 metų amžiaus ir vyresniems suaugusiems, kuriems palaikomas virusologinis slopinimas (ŽIV-1 RNR kiekis mažesnis kaip 50 kopijų/ml) taikant antiretrovirusinį gydymą dabartiniu deriniu ilgiau kaip tris mėnesius. Pacientai negali būti patyrę nė vieno nepastebimo virusologinio atsako į ankstesnį gydymą bet kokiais antiretrovirusiniais vaistinėmis preparatais bei būtina žinoti, kad prieš pradedant taikyti pirmąjį antiretrovirusinį gydymo režimą pacientai neturi viruso padermių, kurios yra įgijusios mutacijų, suteikiančių reikšmingą atsparumą, bet kuriai Atripla veikliajai medžiagai (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Atripla naudos įrodymas visų pirma yra paremtas 48 savaičių trukmės klinikinio tyrimo, kuriame pacientams gydymas buvo pakeistas gydymu Atripla, kai taikant ankstesnį sudėtinį antiretrovirusinį gydymą jiems buvo pastovus virusologinis slopinimas (žr. 5.1 skyrių), duomenimis. Klinikinių tyrimų, kuriuose Atripla būtų taikyta anksčiau negydytiems arba stipriai gydytiems pacientams, duomenų kol kas nėra.

Duomenų, patvirtančių Atripla ir kitų antiretrovirusinių vaistinių preparatų derinį, nėra.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi pradėti gydytojas, turintis ŽIV infekcijos gydymo patirties.

Dozavimas

Suaugusieji

Rekomenduojama Atripla dozė yra viena tabletė, kuri vartojama per burną vieną q.d.

Jei pacientas praleidžia Atripla dozę, ir dar nepraėjo 12 valandų nuo to laiko, reikia išgerti Atripla kuo greičiau ir toliau vartoti pagal įprastą dozavimo tvarkaraštį. Jei pacientas praleidžia Atripla dozę ir praėjo jau daugiau kaip 12 valandų ir jei jau beveik laikas gerti kitą dozę, praleistos dozės vartoti negalima, reikia toliau gerti kitą dozę, kaip buvo nustatyta.

Jei pacientas, išgėręs Atripla tabletę, 1 val. laikotarpiu vemia, reikia išgerti kitą tabletę. Jei pacientas, išgėręs Atripla tabletę, vemia vėliau nei po 1 val., jam kitos dozės vartoti nereikia.

Rekomenduojama Atripla vartoti nevalgius, nes maistas gali padidinti efavirenzo ekspoziciją, todėl gali padidėti nepageidaujamų reakcijų dažnumas (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius). Norint dėl nepageidaujamo poveikio nervų sistemai pagerinti efavirenzo toleravimą, rekomenduojama dozę pavartoti einant gulti (žr. 4.8 skyrių).

Tikėtina, kad pavartojus Atripla tuščiu skrandžiu tenofoviro ekspozicija (AUC) bus maždaug 30 % mažesnė, palyginti su vienos iš sudėtinių dalių tenofoviro dizoproksilio, pavartoto kartu su maistu, rodikliais (žr. 5.2 skyrių). Duomenų apie farmakokinetinės ekspozicijos sumažėjimo klinikinę reikšmę nėra. Galima tikėtis, kad pacientams, kuriems taikomas virusologinis slopinimas, šio sumažėjimo klinikinė svarba bus ribota (žr. 5.1 skyrių).

Tokiam atvejui, kai reikia nutraukti gydymą viena iš Atripla sudedamųjų dalių arba kai reikia keisti dozę, yra atskiri efavirenzo, emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio vaistiniai preparatai. Ne nurodyti Preparato charakteristikų santraukoje.

Jei gydymas Atripla nutraukiamas, reikia turėti omenyje ilgą efavirenzo pusinės eliminacijos laikotarpį (žr. 5.2 skyrių) ir ilgus tenofoviro ir emtricitabino viduląstelinius pusinės eliminacijos laikotarpius. Kadangi šie parametrai kiekvienam pacientui gali būti skirtingi ir yra nuogąsantys dėl atsparumo išsivystymo, reikia atsižvelgti į ŽIV infekcijos gydymo gaires, kartu nepamirštant ir gydymo nutraukimo priežasties.

Dozės koregavimas. Jei Atripla skiriamas kartu su rifampicinu 500 mg ar daugiau sveriantiems pacientams, reiktų apsvaistyti, ar tikslinga papildomai pasiskirti 200 mg per parą (iš viso 800 mg) efavirenzo (žr. 4.5 skyrių)

Ypatingos pacientų grupės

Senyvi pacientai

Senyviems pacientams Atripla skirti reikia atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

Inkstų veiklos sutrikimas

Nerekomenduojama Atripla skirti pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų nepakankamumas (kreatinino klirensas (KrKl) < 50 ml/min). Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų nepakankamumas, reikia koreguoti emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio vartojimo intervalą, o tai negalima padaryti skiriant šias sudėtines tabletes (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Kepenų veiklos sutrikimas

Atripla farmakokinetika netirta su pacientais, kuriems sutrikusi kepenų veikla. Pacientai, sergantys lengva kepenų liga (A klasė pagal *Child-Pugh-Turcotte* (CPT) klasifikaciją), gali būti gydomi normalia rekomenduojama Atripla doze (žr. 4.3, 4.4 ir 5.2 skyrius). Pacientus reikia rūpestingai stebėti, ar nepasireišk nepageidaujamų reakcijų, ypač su efavirenzu susijusių nervų sistemos simptomų (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Jei Atripla vartojimas nutraukiamas pacientams, infekuotiems kartu ŽIV ir HBV, tokius pacientus reikia atidžiai stebėti, ar neatsiras hepatito paūmėjimo įrodymų (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

Atripla saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 18 metų amžiaus nebuvo nustatytas (žr. 5.2 skyrių).

Vartojimo metodas

Rekomenduojama Atripla tabletę vartoti per burną nesmulkintą, užgeriant vandeniu vieną kartą per parą.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Sunkus kepenų veiklos sutrikimas (C klasė pagal CPT) (žr. 5.2 skyrių).

Vartojimas kartu su terfenadinu, astemizolu, cisapridu, midazolamu, triazolamu, pimozidu, bepridiliu ar skalsių alkaloidais (pavyzdžiui, ergotaminu, dihidroergotaminu, ergonovinu ir metilergonovinu). Konkurencija su efavirenzu dėl citochromo P450 (CYP) 3A4 galėtų baigtis metabolizmo slopinimu ir sudaryti sunkių ir (arba) gyvybei pavojingų nepageidaujamų reakcijų galimybę (pavyzdžiui, širdies aritmijų, pailgėjusios sedacijos ar kvėpavimo slopinimo) (žr. 4.5 skyrių).

Vartojimas kartu su elbasviru / grazopreviru dėl numatomo reikšmingo elbasviro ir grazopreviro koncentracijos plazmoje sumažėjimo. Šis poveikis pasireiškia dėl CYP3A4 arba P-gp indukcijos efavirenzu, dėl to gali išnykti elbasviro / grazopreviro gydymasis poveikis (žr. 4.5 skyrių).

Vartojimas kartu su vorikonazolu. Efavirencas reikšmingai sumažina vorikonazolo koncentraciją plazmoje, tuo tarpu vorikonazolas reikšmingai padidina efavirencą plazmoje. Kadangi Atripla yra fiksuotos dozės sudėtinis vaistinis preparatas, efavirencą dozė negali būti pakeista. (žr. 4.5 skyrių).

Vartojant kartu su augaliniais preparatais, kuriuose yra jonažolės (*Hypericum perforatum*), yra rizika, kad sumažės efavirencą koncentracija plazmoje ir klinikinis poveikis bus silpnesnis (žr. 4.5 skyrių).

Pacientams:

- kurių šeimos anamnezėje užfiksuota staigi mirtis ar gimus pailgėjęs QTc intervalas elektrokardiogramoje, arba kuriems yra bet kuri kita klinikinė būklė, dėl kurios pailgėja QTc intervalas;
- kurių anamnezėje užfiksuota simptominė širdies aritmija, arba kuriems yra kliniškai reikšminga bradikardija arba stazinis širdies nepakankamumas esant sumažėjusiai kairiojo skilvelio išstūmimo frakcijai;
- kurių elektrolitų pusiausvyrą sunkiai sutrikusi (pvz., yra hipokalemija arba hipomagnezėmija).

Pacientams, vartojantiems QTc intervalą pailginančių (aritmijas skatinančių) vaistinių preparatų. Tai yra:

- IA ir III grupių vaistiniai preparatai nuo aritmijos;
- neuroleptikai ir antidepresantai;
- tam tikri antibiotikai, skatinant kai kuriuos makrolidus, fluorochinolonus, imidazolų ir triazolų grupės priešgrybelinius vaistinius preparatus;
- tam tikri sedacijos nesukeliantys antihistamininiai vaistiniai preparatai (terfenadinas, astemizolas);
- cisapridas;
- flekainidas;
- kai kurie vaistiniai preparatai nuo maliarijos;
- metadonas (žr. 4.4, 4.5 ir 5.1 skyrius).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Vartojimas kartu su kitais vaistiniais preparatais

Kadangi Atripla yra fiksuotas derinys, todėl negali būti skiriamas kartu su kitais vaistiniais preparatais, kuriuose yra tų pačių veikliųjų medžiagų: emtricitabino ar tenofoviro dizoproksilio. Atripla negalima kartu vartoti su vaistiniais preparatais, kuriuose yra efavirencą, nebent to reikėtų dozei koreguoti, pvz., su rifampicinu (žr. 4.2 skyrių). Dėl panašumų su emtricitabinu Atripla negalima skirti kartu su kitais citidino analogais, tokiais kaip lamivudinas (žr. 4.5 skyrių). Atripla neturi būti skiriama kartu su adefoviro dipivoksiliu arba vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra tenofoviro alafenamido.

Kartu vartoti Atripla ir didanoziną nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

Kartu vartoti Atripla ir sofosbuvirą / velpatasvirą ar sofosbuvirą / velpatasvirą / voksilaprevirą nerekomenduojama, nes numatoma, kad velpatasviro ir voksilapreviro koncentracija plazmoje gali sumažėti vartojant kartu su efavirenzu ir dėl to gali sumažėti terapinis sofosbuviro / velpatasviro ar sofosbuviro / velpatasviro / voksilapreviro poveikis (žr. 4.5 skyrių).

Nėra duomenų apie Atripla vartojimo kartu su kitais antiretrovirusiniais preparatais saugumą ir efektyvumą.

Vartoti kartu su ginkmedžio lapų (*Ginkgo biloba*) ekstraktais nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

Perėjimas nuo proteazių inhibitoriais pagrįsto gydymo

Turimi duomenys rodo, kad vietoje antiretrovirusinio gydymo proteazės inhibitorių pagrindu pradėjus vartoti Atripla, gali susilpnėti atsakas į gydymą (žr. 5.1 skyrių). Tokius pacientus reikia atidžiai stebėti dėl galimo virusų kiekio organizme padidėjimo ir, kadangi efavirenzo saugumo pobūdis yra kitoks negu proteazės inhibitorių, dėl galimų nepageidaujamų reakcijų.

Oportunistinės infekcijos

Atripla ar bet kurią kitą antiretrovirusinį vaistinį preparatą vartojantiems pacientams ir toliau gali vystytis oportunistinės infekcijos ir kitos ŽIV infekcijos komplikacijos. Todėl jie turi būti ir toliau atidžiai kliniškai stebimi gydytojų, turinčių su ŽIV infekcija susijusių ligų gydymo patirties.

ŽIV perdavimas

Nors įrodytas antiretrovirusinio gydymo virusų slopinimo veiksmingumas reikšmingai sumažinant kitų asmenų užkrėtimo virusais lytinio keliu riziką, liekančios rizikos paneigti negalima. Kad būtų išvengta kitų asmenų užkrėtimo virusais, reikia laikytis atsargumo priemonių pagal nacionalines rekomendacijas.

Maisto poveikis

Vartojant Atripla su maistu, gali padidėti efavirenzo ekspozicija (žr. 5.2 skyrių), ir dėl to gali padidėti nepageidaujamų reakcijų dažnis. Rekomenduojama Atripla vartoti nevalgius, geriau einant miegoti.

Kepenų liga

Pacientams, turintiems reikšmingų gretutinių kepenų sutrikimų, Atripla farmakokinetika, saugumas ir veiksmingumas nustatytas (žr. 5.2 skyrių). Pacientams, kuriems yra sunkus kepenų veiklos sutrikimas, Atripla skirti draudžiama (žr. 4.3 skyrių) ir nerekomenduojama skirti pacientams, kuriems nustatytas vidutinio sunkumo kepenų veiklos sutrikimas. Kadangi efavirenzą daugiausia metabolizuoja CYP sistema, pacientams, kuriems yra lengvas kepenų veiklos sutrikimas, Atripla reikia skirti atsargiai. Šiuos pacientus būtina atidžiai stebėti, ar neatsiranda efavirenzo sukeltų nepageidaujamų reakcijų, ypač nervų sistemos. Jų kepenų ligos įvertinimui būtina periodiškai atlikti laboratorinius tyrimus (žr. 4.2 skyrių).

Pacientams, kuriems jau yra kepenų veiklos sutrikimas, įskaitant lėtinį aktyvų hepatitą, sudėtinio antiretrovirusinio gydymo (SARG) metu dažniau būna kepenų veiklos nukrypimų, todėl juos reikia atitinkamai stebėti. Jei kepenų ligos eiga blogėja ar transaminazių kiekis kraujyje nuolat daugiau kaip 5 kartus viršija viršutinę normos ribą, reikia palyginti tolesnio gydymo Atripla naudą ir galimą reikšmingo toksinio poveikio kepenims riziką. Būtina apsvarstyti, ar šiems pacientams nereikia laikinai arba visiškai nutraukti gydymą (žr. 4.8 skyrių).

Pacientams, gydomiems kitais hepatotoksiniiais vaistiniais preparatais, taip pat rekomenduojama stebėti kepenų fermentų koncentraciją.

Kepenų reiškiniai

Preparatui patekus į rinką gauta pranešimų apie kepenų nepakankamumą, pasireiškusį pacientams, kurie iki tol nesirgo kepenų liga ir neturėjo kitų nustatytų rizikos faktorių (žr. 4.8 skyrių). Reikia stebėti visų pacientų kepenų fermentų aktyvumą, neatsižvelgiant į tai, ar yra anksčiau buvę kepenų veiklos sutrikimų ar kitų rizikos faktorių, ar ne.

Pacientai, infekuoti ŽIV ir kartu hepatito B (HBV) arba C virusu (HCV)

Pacientams, sergantiems lėtiniu hepatitu B ar C ir gaunantiems SARG, yra didesnė sunkių ir galimai mirtinų kepenų nepageidaujamų reakcijų rizika.

Gydytojai turi vadovautis galiojančiomis ŽIV gydymo gairėmis, kad pacientams, kurie yra infekuoti HBV, optimaliai valdytų ŽIV infekciją.

Jei kartu taikoma hepatito B ar C antivirusinė terapija, taip pat žr. atitinkamų vaistinių preparatų Preparato charakteristikų santraukas.

Atripla saugumas ir veiksmingumas gydant lėtinę HBV infekciją netirtas. Farmakodinaminiais tyrimais nustatyta, kad emtricitabinas ir tenofoviras atskirai ir kartu buvo veiklūs prieš HBV (žr. 5.1 skyrių). Ribota klinikinė patirtis rodo, kad emtricitabinas ir tenofoviro dizoproksilis yra veiklūs prieš HBV, vartojant juos sudėtiniam antiretrovirusiniam ŽIV infekcijos gydymui. Gydymo Atripla nutraukimas pacientams, infekuotiems ŽIV ir kartu HBV, gali būti susijęs su sunkiu ūmiu hepatito paūmėjimu. ŽIV ir kartu HBV infekuotus pacientus, kuriems nutrauktas gydymas Atripla, reikia atidžiai stebėti dar mažiausiai keturis mėnesius, atliekant klinikinius ir laboratorinius tyrimus. Jei įmanoma, būtina užtikrinti hepatito B gydymą. Nerekomenduojama nutraukti gydymo pacientams su progresavusia kepenų liga arba ciroze, kadangi hepatito paūmėjimas gydymą nutraukus gali įtakoti kepenų dekomensaciją.

QTc intervalo pailgėjimas

Užfiksuota QTc intervalo pailgėjimo atvejų vartojant efavirenzą (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius). Jeigu pacientui padidėjusi *Torsade de Pointes* rizika arba jis vartoja vaistinių preparatų, keliančių *Torsade de Pointes* riziką, reikia įvertinti galimybę vietoje Atripla skirti kitą vaistinį preparatą.

Psichikos simptomai

Efavirenzui gydytiems pacientams pastebėtos nepageidaujamos psichikos reakcijos. Pacientams, kuriems anksčiau buvo psichikos sutrikimų, sunkių nepageidaujamų psichikos reakcijų rizika yra didesnė. Sunki depresija buvo daug dažnesnė ja sirgusiems asmenims. Be to, vaistiniui preparatui esant rinkoje gauta pranešimų apie sunkią depresiją, mirtį dėl savižudybės, kliesdesius, į psichozę panašų elgesį ir kankinimą. Pacientams reikia patarti, kad, atsiradus sunkios depresijos, psichozės požymių ar minčių apie savižudybę, nedelsdami kreiptųsi į gydytoją, kad jis įvertintų, ar šie reiškiniai nėra susiję su efavirenzo vartojimu. Jeigu tai pasitvirtina, reikia spręsti, ar tolesnio gydymo rizika nėra didesnė už naudą (žr. 4.8 skyrių).

Nervų sistemos simptomai

Klinikiniuose tyrimuose dalyvavusiems ir 600 mg efavirenzo per parą vartojusiems pacientams dažnas nepageidaujamas poveikis buvo galvos svaigimas, nemiga, mieguistumas, pablogėjęs dėmesingumas, nenormalūs sapnai ir kiti. Be to, galvos svaigimas pastebėtas emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio klinikiniuose tyrimuose. Emtricitabino klinikiniuose tyrimuose buvo pastebėtas galvos skausmas (žr. 4.8 skyrių). Su efavirenzui susiję nervų sistemos sutrikimo požymiai dažniausiai atsiranda per pirmąsias 1–2 gydymo paras ir paprastai išnyksta po pirmųjų 2–4 savaičių. Pacientus būtina įspėti, kad atsiradę šie dažni simptomai toliau gydantis turėtų išnykti, jie nesusiję su vėliau prasidedančiais retesniais psichikos simptomais.

Traukuliai

Efavirenzą vartojusiems pacientams pasitaikė traukulių, paprastai tiems, kuriems jau jų yra buvę. Pacientams, kurie kartu vartoja daugiausia kepenyse metabolizuojamus prieštraukulinius vaistinius preparatus, tokius kaip fenitoinas, karbamazepinas ar fenobarbitalis, gali tekti periodiškai tirti vaistų koncentraciją kraujo plazmoje. Vaistų sąveikos tyrime karbamazepino koncentracija kraujo plazmoje sumažėjo, kai karbamazepinas buvo skiriamas kartu su efavirenzu (žr. 4.5 skyrių). Pacientams, kuriems yra buvę traukulių, vaistinį preparatą būtina skirti atsargiai.

Inkstų veiklos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų veiklos sutrikimas (kreatinino klirensas < 50 ml/min), Atripla skirti nerekomenduojama. Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, reikia koreguoti emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio dozę, o negalima padaryti skiriant sudėtinę tabletę (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius). Reikia vengti Atripla vartoti kartu su arba netrukus po nefrotoksinių vaistinių preparatų vartojimo. Jei Atripla ir nefrotoksinių vaistinių preparatų (pvz., aminoglikozidų, amfotericino B, foskarneto, gancikloviro, pentamidino, vankomicino, cidofoviro, interleukino-2) vartojimas kartu yra neišvengiamas, būtina kas savaitę stebėti inkstų veiklą (žr. 4.5 skyrių).

Pradėjus skirti didelių dozių arba kartotinai vartojamus nesteroidinius vaistus nuo uždegimo (NVNU) pacientams, kurie buvo gydomi tenofoviro dizoproksiliu ir kuriems yra inkstų veiklos sutrikimo rizikos faktorių, nustatyta ūminio inkstų nepakankamumo atvejų. Jei Atripla skiriamas kartu su NVNU, reikia tinkamai stebėti inkstų veiklą.

Vartojant tenofoviro dizoproksilį klinikinėje praktikoje pastebėta inkstų nepakankamumo, inkstų veiklos sutrikimo, kreatinino kiekio padidėjimo, hipofosfatemijos ir proksimalinės tubulopatijos (įskaitant *Fanconi* sindromą) atvejų (žr. 4.8 skyrių).

Prieš pradėdant gydymą Atripla rekomenduojama visiems pacientams apskaičiuoti kreatinino klirensą bei pacientams, kuriems nėra inkstų veiklos sutrikimo rizikos faktorių, tirti inkstų veiklą (kreatinino klirensą ir fosfatų kiekį serume) po dviejų keturių gydymo savaičių, po trijų gydymo mėnesių ir paskui kas tris–šešis mėnesius. Pacientams, kuriems yra buvę inkstų veiklos sutrikimų, ar pacientams, kuriems yra inkstų veiklos sutrikimo rizika, reikalingas dažnesnis inkstų veiklos stebėjimas.

Jeigu serumo fosfatų kiekis yra $< 0,5$ mg/dl (0,48 mmol/l) ar kreatinino klirensas sumažėja iki mažiau kaip < 50 ml/min bet kuriam pacientui, vartojančiam Atripla, per vieną savaitę reikia pakartotinai ištirti inkstų veiklą, įskaitant ir gliukozės koncentracijos kraujyje, kalio koncentracijos kraujyje ir gliukozės koncentracijos šlapime tyrimus (žr. 4.8 skyrių, proksimalinę tubulopatiją). Kadangi Atripla yra sudėtinis vaistinis preparatas ir kiekvienos sudedamosios veikliosios medžiagos dozavimo intervalų pakėsi, rekomenduojama, todėl būtina gydymą laikinai nutraukti pacientams, kuriems patvirtintas kreatinino klirensas yra mažesnis kaip < 50 ml/min ar serumo fosfatų kiekis sumažėja iki $< 1,0$ mg/dl (0,32 mmol/l). Nuspręsti dėl poreikio nutraukti gydymą Atripla taip pat reikia esant progresuojančiam inkstų veiklos silpnėjimui, kai nenustatyta jokia kita priežastis. Tiems atvejams, kai reikia nutraukti gydymą, viena iš Atripla sudedamųjų dalių arba kai reikia keisti dozę, yra atskiri efavirenzo, emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio vaistiniai preparatai.

Poveikis kaulams

Kaulų pokyčiai, pavyzdžiui, osteomaliacija, galinti pasireikšti nuolatinio ar stiprėjančio kaulų skausmu ir retais atvejais galinti prisidėti prie lūžių, gali būti siejami su tenofoviro dizoproksilio sukelta proksimaline inkstų tubulopatija (žr. 4.8 skyrių).

Tenofovirus dizoproksilis taip pat gali sukelti kaulų mineralinio tankio (KMT) sumažėjimą. 144 savaičių trukmės kontroliuotame klinikiniam tyrime su antiretrovirusiniais vaistais dar negydytais pacientais, kuriame tenofoviro dizoproksilio poveikis buvo palygintas su stavudino, lamivudino ir efavirenzo derinio poveikiu, abiejose gydymo grupėse buvo nustatytas nedidelis

šlaunikaulio ir stuburo KMT sumažėjimas. Stuburo kaulų mineralinio tankio sumažėjimas ir kaulų biologinių žymenų kiekio pokyčiai 144-ąją savaitę, palyginti su pradiniais, buvo reikšmingai didesni tenofoviro dizoproksilio grupėje. Šlaunikaulio kaulų mineralinio tankio sumažėjimai šioje grupėje buvo reikšmingai didesni iki 96-osios savaitės. Vis dėlto per 144 gydymo savaites šio tyrimo metu didesnės lūžių rizikos ar kliniškai reikšmingų kaulų pokyčių nenustatyta.

Atliekant kitus tyrimus (perspektyvinius ir momentinius), didžiausias KMT sumažėjimas nustatytas pacientams, kuriems buvo taikomas gydymas tenofoviro dizoproksiliu kaip dalis gydymo sustiprintu proteazių inhibitoriumi. Apskritai, atsižvelgiant į su tenofoviru dizoproksiliu siejamus kaulų pokyčius ir tai, kad ilgalaikių duomenų apie tenofoviro dizoproksilio įtaką kaulų sveikatai ir lūžių rizikai nepakanka, osteoporoze sergantiems pacientams, kuriems yra didelė lūžių rizika, reikia apsvarstyti galimybę taikyti kitą gydymą.

Jeigu įtariami arba nustatomi kaulų pokyčiai, reikia kreiptis į atitinkamą specialistą patarimo.

Odos reakcijos

Pastebėtas lengvas ar vidutinio sunkumo išbėrimas, susijęs su atskiromis Atripla sudedamosiomis dalimis. Su efavirenzū susijęs išbėrimas paprastai išnykdavo toliau gydant. Varojami tinkamus antihistamininius vaistus ir (arba) kortikosteroidus toleravimas gali pagerinti išbėrimas greičiau išnykti. Sunkus išbėrimas, susijęs su pūslėmis, odos lupimusi ar išopėjimu, pasitaikė mažiau kaip 1 % efavirenzū gydytų pacientų (žr. 4.8 skyrių). Daugiaformės eritemos ar *Stevens-Johnson* sindromo dažnumas buvo maždaug 0,1 %. Atsiradus sunkiam išbėrimui, susijusiam su pūslėmis, odos lupimusi, gleivinės pažeidimu ar karščiavimu, gydymą Atripla būtina nutraukti. Patirties gydant efavirenzū pacientus, kurie nutraukė gydymą kitais antiretrovirusiniais ŽIV grupės preparatais, yra nedaug. Atripla nerekomenduojamas skirti pacientams, kuriems gydant NNATI išsivystė gyvybei pavojingos odos reakcijos (pvz. *Stevens-Johnson* sindromas).

Kūno masė ir metabolizmo rodikliai

Gydymo antiretrovirusiniais preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracija kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su ligos kontroliavimu ir gyvenimo būdu. Buvo gauta įrodymų, kad kai kuriems atvejais lipidų pokyčiai yra su gydymu susijęs poveikis, bet kad kūno masės pokyčiai būtų susiję su tikru gydymu, tvirtų įrodymų nėra. Į nustatytas ŽIV gydymo gaires yra įtraukta nuoroda matuoti lipidų ir gliukozės koncentraciją kraujyje. Lipidų sutrikimus reikia gydyti, atsižvelgiant į klinikinę situaciją.

Mitochondrijų disfunkcija dėl preparato poveikio prieš gimimą

Nukleozidų / nukleotidų analogai gali įvairiu laipsniu paveikti mitochondrijų funkciją, šis poveikis ryškiausias būna vartojant stavudino, didanozino ir zidovudino. Kai kuriems ŽIV neužkrėstiems kūdikiams, paveldintiems nukleozidų analogais prieš gimimą ir (arba) po jo, pasireiškė mitochondrijų disfunkcija, šie atvejai daugiausia buvo susiję su gydymo režimu, kurių sudėtyje yra zidovudino, taikymo. Svarbiausios nepageidaujamos reakcijos, apie kurias gauta pranešimų, buvo hematologiniai (anemija, neutropenija) ir metabolizmo (hiperlaktatemija, hiperlipazemija) sutrikimai. Šie reiškiniai dažniau būdavo laikini. Retai gauta pranešimų apie vėlyvuosius neurologinius sutrikimus: padidėjusį spaudimą, traukulius, elgesio sutrikimus. Kol kas nėra žinoma, ar tokie neurologiniai sutrikimai yra laikini, ar išlieka visam laikui. Į šiuos duomenis reikia atsižvelgti, tiriant kiekvieną vaiką, kuris iki gimimo buvo paveiktas nukleozidų / nukleotidų analogais ir kuriam nustatoma sunkių nežinomos etiologijos klinikinių reiškinių, ypač neurologinių sutrikimų. Dėl šių duomenų šalyje galiojančių nacionalinių rekomendacijų skirti antiretrovirusinių preparatų nėščioms moterims, kad būtų išvengta vaisiaus užkrėtimo ŽIV, keisti nereikia.

Imuninės reaktyvacijos sindromas

ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems yra sunkus imuninės sistemos nepakankamumas, pradėjus SARG, besimptomiai arba likę oportunistiniai ligų sukėlėjai gali sukelti uždegiminę reakciją,

pasireiškiančią sunkiomis klinikinėmis būklėmis ar simptomų pablogėjimu. Paprastai tokios reakcijos buvo stebėtos pirmosiomis SARG savaitėmis ar mėnesiais. Reikšmingi jų pavyzdžiai yra citomegalovirusinis tinklainės uždegimas, išplitusios ir (arba) židininės mikobakterijų infekcijos ir *Pneumocystis jiroveci* sukelta pneumonija. Visus uždegimo simptomus reikia įvertinti ir, kai būtina, pradėti gydyti.

Buvo pranešta, kad autoimuniniai sutrikimai (pvz., Greivso liga ir autoimuninis hepatitas) pasireiškia ir imuninės reaktyvacijos metu, tačiau praneštas jų pradžios laikas yra labiau kintamas ir šie reiškiniai galimi per daug mėnesių nuo gydymo pradžios.

Kaulų nekrozė

Nors yra daug kaulų nekrozės etiologijos veiksnių (tarp jų kortikosteroidų, alkoholio vartojimas, stiprus imuniteto nuslopinimas, padidėjęs kūno masės indeksas), ypač daug jos atvejų aprašyta pacientams, sergantiems progresavusia ŽIV liga, ir (arba) ilgai gavusiems SARG. Pacientams reikia patarti kreiptis į gydytoją, jeigu pajustų sąnarių skausmus, sustingimą arba jeigu jiems taptų sunku judėti.

Pacientai, turintys mutavusių ŽIV-1 padermių

Atripla negalima skirti pacientams, turintiems ŽIV-1 padermių su K65R, M184V/I ar K103N mutacijomis (žr. 4.1 ir 5.1 skyrius).

Senyvi pacientai

Atripla nebuvo tirtas su pacientais, vyresniais kaip 65 metų amžiaus. Senyviems pacientams labiau tikėtina sumažėjusi kepenų ar inkstų veikla, todėl gydyti senyvus pacientus Atripla reikia atsargiai (žr. 4.2 skyrių).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Atripla sudėtyje yra efavirenzo, emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio, todėl visos vaistų tarpusavio sąveikos, nustatytos kiekvienai iš šių medžiagų individualiai, gali pasireikšti ir vartojant Atripla. Šių veikliųjų medžiagų sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiems.

Kadangi Atripla yra fiksuotas derinys, todėl negali būti skiriamas kartu su kitais vaistiniais preparatais, kuriuose yra tų pačių veikliųjų medžiagų: emtricitabino ar tenofoviro dizoproksilio. Atripla negalima kartu vartoti su vaistiniais preparatais, kuriuose yra efavirenzo, nebent to reikėtų dozei koreguoti, pvz., su rifampicinu (žr. 4.2 skyrių). Dėl panašumų su emtricitabinu Atripla negalima skirti kartu su kitais citidino analogais, tokiais kaip lamivudinas. Atripla neturi būti skiriama kartu su adefoviro dipivoksiliu arba vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra tenofoviro alafenamido.

Efavirenzas yra CYP3A4, CYP2B6 ir UGT1A1 *in vivo* induktorius. Kartu su efavirenzu vartojant junginius, kurie yra šių fermentų substratai, gali sumažėti jų koncentracija plazmoje. Efavirenzas gali būti CYP2C19 ir CYP2C9 induktorius; tačiau *in vitro* buvo pastebėta ir inhibicija, o suminis vartojimo poveikis šių fermentų substratais poveikis neaiškus (žr. 5.2 skyrių).

Kartu vartojant efavirenzo ir metamizolo, kuris yra metabolizuojančių fermentų, įskaitant CYP2B6 ir CYP3A4, induktorius, gali sumažėti efavirenzo koncentracija kraujo plazmoje ir galimai sumažėti klinikinis jo veiksmingumas. Taigi, kartu vartojant metamizolo ir efavirenzo, reikia būti atsargiems. Jei reikia, galima stebėti klinikinį poveikį ir (arba) vaistinio preparato koncentraciją.

Efavirenzo ekspozicija gali padidėti, kai šis vartojamas su vaistais (pavyzdžiui., ritonaviru) ar maistu (pavyzdžiui, greipfrutų sultimis), kurie slopina CYP3A4 arba CYP2B6 aktyvumą. Šiuos fermentus indukuojantys junginiai arba augaliniai preparatai (pavyzdžiui, ginkmedžių lapų ekstraktai ar jonažolių preparatai) gali sąlygoti efavirenzo koncentracijos plazmoje sumažėjimą. Skirti kartu su jonažolių

preparatais draudžiama (žr. 4.3 skyrių). Skirti kartu su ginkmedžių lapų ekstraktais nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

In vitro ir klinikiniai farmakokinetinės sąveikos tyrimų rezultatai parodė, kad su CYP veikimu susijusios emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio sąveikos su kitais vaistiniais preparatais galimybė yra maža.

Sąveika su kanabinoidų testu

Su kanabinoidų receptoriais efavirenzas nesijungia. Atliekant kai kuriuos atrankos tyrimus, neinfekuotiems ir ŽIV infekuotiems efavirenzą vartojusiems tiriamiesiems pasitaikė tariamai teigiamų šlapimo mėginio kanabinoidams nustatyti rezultatų. Tokiais atvejais rekomenduojama atlikti kontrolinį patikrinimą labiau specializuotu metodu, pvz., dujų chromatografijos / masės spektrometrijos.

Draudžiami kartu vartoti vaistiniai preparatai

Atripla draudžiama skirti kartu su terfenadinu, astemizolu, cisapridu, midazolamu, triazolamu, pimozidu, bepridiliu ar skalsių alkaloidais (pavyzdžiui, ergotaminu, dihidroergotaminu, ergonovinu ar metilergonovinu), kadangi dėl jų metabolizmo slopinimo gali pasireikšti sunkūs gyvybei pavojingi reiškiniai (žr. 4.3 skyrių).

Elbasviras / grazopreviras. Atripla draudžiama skirti kartu su elbasviru / grazopreviru, nes tai gali nulemti virusologinio atsako į elbasvirą / grazoprevirą sumažėjimą (žr. 4.3 skyrių ir 1 lentelę).

Vorikonazolas. Efavirenzą ir vorikonazolą standartinėmis dozėmis kartu skirti draudžiama. Kadangi Atripla yra fiksuotos dozės sudėtinis vaistinis preparatas, vorikonazo dozė negali būti pakeista, todėl vorikonazolo kartu su Atripla skirti negalima (žr. 4.5 skyrių ir 1 lentelę).

Jonažolių (Hypericum perforatum) preparatai. Jonažolių arba augalinių preparatų, kuriuose yra jonažolių, kartu su Atripla skirti draudžiama. Jei kada bus vartojama jonažolių preparatų, dėl jų sukeliamos vaistų metabolizuojančių fermentų ir (arba) transportinių baltymų indukcijos gali sumažėti efavirenzo koncentracija plazmoje. Jeigu pacientas jau vartoja jonažolių preparatų, nutraukite jų vartojimą, patikrinkite virusų kiekį ir, jei tai manoma, efavirenzo koncentraciją kraujyje. Nutraukus jonažolių vartojimą, efavirenzo koncentracija gali padidėti. Indukcinis jonažolių poveikis gali išlikti mažiausiai 2 savaites po to, kai gydymas jomis bus nutrauktas (žr. 4.3 skyrių).

QT intervalą pailginantys vaistiniai preparatai. Atripla negalima vartoti kartu su vaistiniais preparatais, kurie gali sukelti QTc intervalo pailgėjimą ir *Torsade de Pointes*, t. y. priklausančiais IA ar III antiaritminių vaistinių preparatų grupei, neuroleptikais ir antidepresantais, tam tikrais antibiotikais (kai kuriais makrolidais, fluorochinolonais, imidazolų ir triazolų grupių priešgrybeliniais vaistiniais preparatais), tam tikrais sedacijos nesukeliančiais antihistamininiais vaistiniais preparatais (terfenadinu, astemizolu), cisapridu, flekainidu, kai kuriais vaistiniais preparatais nuo maliarijos ir metadonu (žr. 4.3 skyrių).

Nerekomenduojami kartu vartoti vaistiniai preparatai

Atazanaviras su ritonaviru. Parengti dozavimo rekomendacijas atazanaviro ir ritonaviru deriniui su Atripla duomenų nepakanka, todėl kartu skirti atazanavirą, ritonavirą ir Atripla nerekomenduojama (žr. 1 lentelę).

Didanozinas. Kartu skirti Atripla ir didanoziną nerekomenduojama (žr. 1 lentelę).

Sofosbuviras / velpatasviras ir sofosbuviras / velpatasviras / voksilapreviras. Kartu vartoti Atripla ir sofosbuvirą / velpatasvirą ar sofosbuvirą / velpatasvirą / voksilaprevirą nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių ir 1 lentelę).

Pro inkstus šalinami vaistiniai preparatai. Kadangi emtricitabinas ir tenofoviras daugiausia šalinami pro inkstus, Atripla skyrimas kartu su vaistiniais preparatais, bloginančiais inkstų veiklą ar konkuruojančiais dėl aktyvios sekrecijos kanalėliuose (pvz., cidofoviru), gali padidinti emtricitabino, tenofoviro ir (arba) kartu vartojamų vaistinių preparatų koncentraciją serume.

Reikia vengti skirti Atripla kartu su nefrotoksinais vaistiniais preparatais arba netrukus po jų vartojimo. Štai kai kurie iš jų: aminoglikozidai, amfotericinas B, foskarnetas, gancikloviras, pentamidinas, vankomicinas, cidofoviras ar interleukinas-2 (žr. 4.4 skyrių).

Kita sąveika

Atripla arba atskirų jos sudedamųjų ir kitų vaistinių preparatų sąveika yra nurodyta toliau pateiktose 1 lentelėje. Joje naudojamos santrumpos: padidėjimas – „↑“, sumažėjimas – „↓“, jei pokyčio nebuvo – „↔“, du kartus per parą – „b.i.d.“, vieną kartą per parą – „q.d.“, kas 8 valandas – „q8h“. Jei yra žinomas, skliausteliuose pateikiamas ir 90 % pasikliautinis intervalas.

1 lentelė. Atripla arba atskirų jos sudedamųjų dalių sąveika su kitais vaistiniais preparatais

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikis vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Atripla (efavirenzo 600 mg, emtricitabino 200 mg, tenofoviro dizoproksilio 245 mg dozėmis)
ANTIINFEKGINIAI		
ŽIV antivirusiniai vaistiniai preparatai		
Proteazių inhibitoriai		
Atazanaviras / ritonaviras / tenofoviro dizoproksilis (300 mg q.d. / 100 mg q.d. / 245 mg q.d.)	Atazanaviro: AUC: ↓ 25 % (↓ 12 iki ↓ 3) C _{max} : ↓ 28 % (↓ 30 iki ↑ 5) C _{min} : ↓ 26 % (↓ 46 iki ↑ 10) Atazanaviro ir ritonaviro vartojimas kartu su tenofoviru padidino tenofoviro ekspoziciją. Didesnės tenofoviro koncentracijos galėtų sustiprinti su tenofoviru susijusius nepageidaujamus reiškinius, tarp jų inkstų veiklos sutrikimus.	Atazanavirą ir ritonavirą vartoti kartu su Atripla nerekomenduojama.
Atazanaviras / ritonaviras / efavirenzas (400 mg q.d. / 100 mg q.d. / 600 mg q.d., visi skiriami valgio metu)	Atazanaviro (pm): AUC: ↔* (↓ 9 % iki ↑ 10 %) C _{max} : ↑ 17 %* (↑ 8 iki ↑ 27) C _{min} : ↓ 42 %* (↓ 31 iki ↓ 51)	
Atazanaviras / ritonaviras / efavirenzas (400 mg q.d. / 200 mg q.d. / 600 mg q.d., visi skiriami valgio metu)	Atazanaviro (pm): AUC: ↔*/** (↓ 10 % iki ↑ 26 %) C _{max} : ↔*/** (↓ 5 % iki ↑ 26 %) C _{min} : ↑ 12 %*/** (↓ 16 iki ↑ 49) (CYP3A4 indukcija). * Palyginus su 300 mg atazanaviro ir 100 mg ritonaviro q.d. vakare be efavirenzo. Šis atazanaviro C _{min} sumažėjimas gali turėti neigiamą poveikį atazanaviro veiksmingumui. ** Remiantis istoriniu palyginimu.	
	Skirti efavirenzą kartu su atazanaviru / ritonaviru nerekomenduojama.	
Atazanaviras / ritonaviras / emtricitabinas	Sąveika netirta.	

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikis vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Atripla (efavirenzo 600 mg, emtricitabino 200 mg, tenofoviro dizoproksilio 245 mg dozėmis)
Darunaviras / ritonaviras / efavirencas (300 mg b.i.d.* / 100 mg b.i.d. / 600 mg q.d.) * Mažesnės nei rekomenduojamos dozės; panašių rezultatų tikimasi vartojant rekomenduojamas dozes.	Darunaviro: AUC: ↓ 13 % C _{min} : ↓ 31 % C _{max} : ↓ 15% (CYP3A4 indukcija) Efavirencas: AUC: ↑ 21 % C _{min} : ↑ 17 % C _{max} : ↑ 15% (CYP3A4 inhibicija)	Atripla kartu vartojant su darunaviru / ritonaviru po 800 / 100 mg q.d., darunaviro C _{min} gali būti mažesnė nei optimali. Jei Atripla reikia vartoti kartu su darunaviru / ritonaviru, reikia taikyti darunaviro / ritonaviro 600 / 100 mg b.i.d. režimą. Darunaviro ir ritonaviro kartu su Atripla reikėtų skirti atidžiai. Žr. žemiau esančią eilutę apie ritonavirą. Gali reikėti stebėti inkstų veiklą, ypač pacientams, sergantiems sisteminėmis ar inkstų ligomis, arba pacientams, vartojantiems nefrotoksinių vaistų.
Darunaviras / ritonaviras / tenofoviro dizoproksilis (300 mg b.i.d.* / 100 mg b.i.d. / 245 mg q.d.) *mažesnė nei rekomenduojama dozė	Darunaviro: AUC: ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviro: AUC: ↑ 22 % C _{min} : ↑ 37 %	
Darunaviras / ritonaviras / emtricitabinas	Sąveika netirta. Esant skirtingiems šalavimo būdams sąveikos nesitikima.	
Fozamprenaviras / ritonaviras / efavirencas (700 mg b.i.d. / 100 mg b.i.d. / 600 mg q.d.)	Kliniškai reikšmingos farmakokinetinės sąveikos nėra	Atripla ir fozamprenavirą / ritonavirą galima skirti kartu nekoreguojant dozės. Žr. žemiau esančią ritonaviro eilutę.
Fozamprenaviras / ritonaviras / emtricitabinas	Sąveika netirta	
Fozamprenaviras / ritonaviras / tenofoviro dizoproksilis	Sąveika netirta	

Neberregistruotas vaistinis preparatas

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikis vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Atripla (efavireno 600 mg, emtricitabino 200 mg, tenofoviro dizoproksilio 245 mg dozėmis)
Indinaviras / efavirenas (800 mg q8h / 200 mg q.d.)	Efavireno: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Indinaviro: AUC: ↓ 31 % (↓ 8 iki ↓ 47) C_{min}: ↓ 40% Pastebėtas panašus indinaviro ekspozicijos sumažėjimas, kai indinaviro 1000 mg q8h buvo skiriamas su 600 mg q.d. efavireno. (CYP3A4 indukcija) Dėl efavireno ir mažų ritonaviro dozių bei proteazių inhibitoriaus derinio skyrimo žr. tolesnį skyrį apie ritonavirą.	Parengti dozavimo rekomendacijos indinaviro deriniui su Atripla duomenų nepakanka. Kol sumažėjusios indinaviro koncentracijos kliniškai reikšmės nenustatytos, stebėtos farmakokinetinės sąveikos dėdžiai turėti galvoje renkantis gydymo režimą, kuriame yra efavirenas (sudedamoji Atripla dalis) ir indinaviras.
Indinaviras / emtricitabinas (800 mg q8h / 200 mg q.d.)	Indinaviro: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Emtricitabino: AUC: ↔ C_{max}: ↔	
Indinaviras / tenofoviro dizoproksilis (800 mg q8h / 245 mg q.d.)	Indinaviro: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Tenofoviro: AUC: ↔ C_{max}: ↔	

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikis vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Atripla (efavirenzo 600 mg, emtricitabino 200 mg, tenofoviro dizoproksilio 245 mg dozėmis)
Lopinaviras / ritonaviras / tenofoviro dizoproksilis (400 mg b.i.d. / 100 mg b.i.d. / 245 mg q.d.)	Lopinaviro ir ritonaviro: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviro: AUC: ↑ 32 % (↑ 25 iki ↑ 38) C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51 % (↑ 37 iki ↑ 66) Didesnė tenofoviro koncentracija galėtų sustiprinti su tenofoviru susijusius nepageidaujamus reiškinius, tarp jų inkstų sutrikimus.	Parengti dozavimo rekomendacijas lopinaviro ir ritonaviro deriniui su Atripla duomenų nepakanka. Lopinavirą ir ritonavirą vartoti kartu su Atripla nerekomenduojama.
Lopinaviras / ritonaviro minkštosios kapsulės arba geriamasis tirpalas / efavirencas	Reikšmingai sumažėjus lopinaviro ekspozicijai reikia koreguoti lopinavirą ir ritonaviro dozę. Vartojama kartu su efavirencu ir dviem NATI, 533 mg lopinaviro ir 133 mg ritonaviro (minkštos kapsulės) b.i.d. dozė reiškė panašią lopinaviro koncentraciją plazmoje kaip ir 400 mg lopinaviro ir 100 mg ritonaviro (minkštos kapsulės) b.i.d. dozė be efavirenzo (ankstesni duomenys).	
Lopinaviras / ritonaviro tabletės / efavirencas (400/100 mg b.i.d. / 600 mg q.d.) (500/125 mg b.i.d. / 600 mg q.d.)	Lopinaviro koncentracija: ↓ 30 iki 40 % Lopinaviro koncentracijos: panašiai kaip ir lopinaviras / ritonaviras 400/100 mg b.i.d. be efavirenzo. Reikia koreguoti lopinaviro ir ritonaviro dozę, kai jie skiriami su efavirencu. Dėl efavirenzo ir mažų ritonaviro dozių bei proteazių inhibitoriaus derinio skyrimo žr. ankstesnį skyrių apie ritonavirą.	
Lopinaviras / ritonaviras / emtricitabinas	Sąveika netirta.	

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikis vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Atripla (efavirenzo 600 mg, emtricitabino 200 mg, tenofoviro dizoproksilio 245 mg dozėmis)
Ritonaviras / efavirenzas (500 mg b.i.d. / 600 mg q.d.)	Ritonaviro: Ryto AUC: ↑ 18 % (↑ 6 iki ↑ 33) Vakaro AUC: ↔ Ryto C_{max}: ↑ 24 % (↑ 12 iki ↑ 38) Vakaro C_{max}: ↔ Ryto C_{min}: ↑ 42 % (↑ 9 iki ↑ 86) Vakaro C_{min}: ↑ 24 % (↑ 3 iki ↑ 50) Efavirenzo: AUC: ↑ 21 % (↑ 10 iki ↑ 34) C_{max}: ↑ 14 % (↑ 4 iki ↑ 26) C_{min}: ↑ 25 % (↑ 7 iki ↑ 46) (su CYP susijusio oksidacinio metabolizmo slopinimas) Kai efavirenzas buvo vartojamas kartu su 500 mg ar 600 mg b.i.d. ritonaviro doze, derinys nebuvo gerai toleruojamas (pavyzdžiui, pasireiškė svaigulys, pykinimas, parestezija ir padidėję kepenų fermentų kiekiai). Apie efavirenzo ir mažų ritonaviro dozių (100 mg, q.d. / b.i.d.) deravimą duomenų nepakanka.	600 mg ritonaviro dozes vartoti kartu su Atripla nerekomenduojama. Kai Atripla vartojama kartu su mažomis ritonaviro dozėmis, reikia apsvarstyti su efavirenzu susijusių nepageidaujamų reiškinių dažnį ir padidėjimo dėl galimos farmakodinaminės sąveikos galimybę.
Ritonaviras / emtricitabinas	Sąveika netirta.	
Ritonaviras / tenofoviro dizoproksilis	Sąveika netirta.	
Sakvinaviras / ritonaviras / efavirenzas	Sąveika netirta. Dėl efavirenzo ir mažų ritonaviro dozių bei proteazių inhibitoriaus derinio skyrimo žr. ankstesnę skyrių apie ritonavirą.	Parengti dozavimo rekomendacijas sakvinaviro ir ritonaviro deriniui su Atripla duomenų nepakanka.
Sakvinaviras / ritonaviras / tenofoviro dizoproksilis	Kliniškai reikšmingos farmakokinetinės sąveikos nenurodyta, tenofoviro dizoproksilio skiriant su ritonaviru, paskatintu sakvinaviru.	Sakvinavirą ir ritonavirą vartoti kartu su Atripla nerekomenduojama.
Sakvinaviras / ritonaviras / emtricitabinas	Sąveika netirta.	Atripla vartoti kartu su sakvinaviru kaip vienintelį proteazės inhibitorių nerekomenduojama.
CCR5 antagonistai		
Maraviroksas / efavirenzas (100 mg b.i.d. / 600 mg q.d.)	Maraviroko: AUC_{12h}: ↓ 45 % (↓ 38 iki ↓ 51) C_{max}: ↓ 51 % (↓ 37 iki ↓ 62) Efavirenzo koncentracija nematuota, poveikio nesitikima.	Apie vaistus, kurių sudėtyje yra maraviroko, žr. preparato charakteristikų santraukoje.
Maraviroksas / tenofoviro dizoproksilis (300 mg b.i.d. / 245 mg q.d.)	Maraviroko: AUC_{12h}: ↔ C_{max}: ↔ Tenofoviro koncentracija nematuota, poveikio nesitikima.	
Maraviroksas, emtricitabinas	Sąveika netirta.	

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikis vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Atripla (efavirenzo 600 mg, emtricitabino 200 mg, tenofoviro dizoproksilio 245 mg dozėmis)
Integrazės grandinės perkėlimo inhibitorius		
Raltegraviras / efavirencas (400 mg viena dozė/-)	Raltegraviro: AUC: ↓ 36 % C _{12h} : ↓ 21 % C _{max} : ↓ 36 % (UGTA1 indukcija)	Atripla ir raltegraviro galima skirti kartu nekontroguojant dozės.
Raltegraviras / tenofoviro dizoproksilis (400 mg b.i.d./)	Raltegraviro: AUC: ↑ 49 % C _{12h} : ↑ 3 % C _{max} : ↑ 64 % (sąveikos mechanizmas nežinomas) Tenofoviro: AUC: ↓ 10 % C _{12h} : ↓ 13 % C _{max} : ↓ 23 %	
Raltegraviras / emtricitabinas	Sąveika netirta.	
NATI ir NNATI		
NATI / efavirencas	Su efavirenzu ir NATI, išskyrus lamivudiną, zidovudiną ir tenofoviro dizoproksilį, specifinių sąveikos tyrimai neatlikti. Kliniškai reikšminga sąveika nepasitaisė ir yra nelabai tikėtina, nes NATI metabolizuojami kitu negu efavirencas keliu, bei netikėtina, kad jie konkuruotų dėl tų pačių metabolizmo fermentų ir šalinimo kelių.	Dėl lamivudino ir Atripla sudedamosios dalies emtricitabino panašumo Atripla nereikėtų skirti kartu su lamivudinu (žr. 4.4 skyrių).
NNATI / efavirencas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	Kadangi dviejų NNATI skyrimo saugumas ir veiksmingumas nepasitvirtino, vartoti Atripla kartu su kitu NNATI nerekomenduojama.

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikis vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Atripla (efavirenzo 600 mg, emtricitabino 200 mg, tenofoviro dizoproksilio 245 mg dozėmis)
Didanozinas / tenofoviro dizoproksilis	Kartu skiriant tenofoviro dizoproksilį ir didanoziną, 40–60 % padidėja sisteminė didanozino ekspozicija.	Atripla ir didanoziną kartu skirti nerekomenduojama. Dėl padidėjusios sisteminės didanozino ekspozicijos gali padaugėti su didanozinu susijusių nepageidaujamų reakcijų. Retai buvo gauta pranešimų apie pankreatitą ir laktatacidozės atvejus, kurie kartais buvo mirtini. Tenofoviro dizoproksilio ir 400 mg didanozino dozės per parą vartojimas buvo susijęs su reikšmingu CD4 ląstelių kiekio sumažėjimu, galimai dėl intraląstelinės sąveikos, dėl kurios padaugėja fosforilinto (t. y. aktyvaus) didanozino. Iki 250 mg sumažintų didanozino dozių vartojimas kartu su tenofoviro dizoproksilio terapija buvo susijęs su dažnu virusologinio gydymo neveiksmingumu, kai buvo vartojami keli iširti ŽIV-1 infekcijos gydymui skirtų vaistinių preparatų deriniai.
Didanozinas / efavirenzas	Sąveika netirta.	
Didanozinas / emtricitabinas	Sąveika netirta.	
Hepatito C antivirusiniai vaistiniai preparatai		
Elbasviras / grazopreviras + efavirenzas	Elbasviras: AUC: ↓ 54 % C _{max} : ↓ 45 % (CYP3A4 arba P-gp indukcija – poveikis elbasvirui) Grazopreviras: AUC: ↓ 83 % C _{max} : ↓ 87 % (CYP3A4 arba P-gp indukcija – poveikis grazoprevirui) Efavirenzas: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Atripla draudžiama skirti kartu su elbasviru / grazopreviru, nes tai gali nulemti virusologinio atsako į elbasvirą / grazoprevirą sumažėjimą. Šis sumažėjimas pasireiškia dėl reikšmingo elbasviro / grazopreviro koncentracijos plazmoje sumažėjimo, kurį lemia CYP3A4 arba P-gp indukcija. Daugiau informacijos žr. elbasviro / grazopreviro preparato charakteristikų santraukoje.

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikis vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Atripla (efavirenzo 600 mg, emtricitabino 200 mg, tenofoviro dizoproksilio 245 mg dozėmis)
Glecapreviras / pibrentasviras / efavirenzas	<i>Numatoma:</i> Glecapreviras: ↓ Pibrentasviras: ↓	Glecaprevirą / pibrentasvirą skiriant kartu su Atripla sudedamąja dalimi efavirenzu, glecapreviro ir pibrentasviro koncentracija plazmoje gali reikšmingai sumažėti ir dėl to gali sustiprėti terapinis poveikis. Skirti glecaprevirą / pibrentasvirą kartu su Atripla nerekomenduojama. Daugiau informacijos pateikiama glecapreviro / pibrentasviro skyrimo dokumentuose.
Ledipasviras / sofosbuviras (90 mg / 400 mg q.d.) + emtricitabinas / rilpivirinas / tenofoviro dizoproksilis (600 mg / 200 mg / 245 mg q.d.)	Ledipasviras: AUC: ↓ 34 % (nuo ↓ 41 iki ↓ 25) C _{max} : ↓ 34 % (nuo ↓ 41 iki ↓ 25) C _{min} : ↓ 34 % (nuo ↓ 43 iki ↓ 24) Sofosbuviras: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-581007: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Efavirenzas: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabinas: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviras: AUC: ↑ 98 % (nuo ↑ 77 iki ↑ 123) C _{max} : ↑ 79 % (nuo ↑ 56 iki ↑ 104) C _{min} : ↑ 163 % (nuo ↑ 137 iki ↑ 197)	Dozės koreguoti nerekomenduojama. Padidėjus tenofoviro ekspozicijai gali sustiprėti su tenofoviro dizoproksiliu susijusios nepageidaujamos reakcijos, įskaitant inkstų sutrikimus. Reikia atidžiai stebėti inkstų veiklą (žr. 4.4 skyrių).

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikis vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Atripla (efavirenzo 600 mg, emtricitabino 200 mg, tenofoviro dizoproksilio 245 mg dozėmis)
Sofosbuviras / velpatasviras (400 mg / 100 mg q.d.) + efavirenzas / emtricitabinas / tenofoviro dizoproksilis (600 mg / 200 mg / 245 mg q.d.)	Sofosbuviras: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38% (nuo ↑ 14 iki ↑ 67) GS-331007¹: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasviras: AUC: ↓ 53% (nuo ↓ 61 iki ↓ 43) C_{max}: ↓ 47% (nuo ↓ 57 iki ↓ 36) C_{min}: ↓ 57% (nuo ↓ 64 iki ↓ 48) Efavirenzas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabinas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviras: AUC: ↑ 81% (nuo ↑ 68 iki ↑ 94) C_{max}: ↑ 77% (nuo ↑ 53 iki ↑ 104) C_{min}: ↑ 121% (nuo ↑ 100 iki ↑ 143)	Numatoma, kad, kartu vartojant Atripla ir sofosbuvirą / velpatasvirą arba sofosbuvirą / velpatasvirą / voksilaprevirą, velpatasviro ir voksilapreviro koncentracija plazmoje gali sumažėti. Kartu vartoti Atripla su sofosbuviru / velpatasviru arba sofosbuviru / velpatasviru / voksilapreviru nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).
Sofosbuviras / velpatasviras / voksilapreviras (400 mg / 100 mg / 100 mg q.d.) + efavirenzas / emtricitabinas / tenofoviro dizoproksilis (600 mg / 200 mg / 245 mg q.d.)	Tirta tik sąveika su sofosbuviru / velpatasviru. Numatoma: Voksilapreviras: ↓	
Sofosbuviras (400 mg q.d.) + Efavirenzas / emtricitabinas / tenofoviro dizoproksilis (600 mg / 200 mg / 245 mg q.d.)	Sofosbuviras: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 19 % (nuo ↓ 40 iki ↑ 10) GS-331007¹: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 23 % (nuo ↓ 30 iki ↑ 16) Efavirenzas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabinas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviras: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 25 % (nuo ↑ 8 iki ↑ 45) C_{min}: ↔	Atripla ir sofosbuviras gali būti vartojami kartu, nekoreguojant dozės.

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikis vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Atripla (efavirenzo 600 mg, emtricitabino 200 mg, tenofoviro dizoproksilio 245 mg dozėmis)
Antibiotikai		
Klaritromicinas / efavirensas (500 mg b.i.d. / 400 mg q.d.)	Klaritromicino: AUC: ↓ 39 % (↓ 30 iki ↓ 46) C_{max}: ↓ 26 % (↓ 15 iki ↓ 35) Klaritromicino 14-hidroksimetabolito: AUC: ↑ 34 % (↑ 18 iki ↑ 53) C_{max}: ↑ 49 % (↑ 32 iki ↑ 69) Efavirenzo: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 11 % (↑ 3 iki ↑ 19) (CYP3A4 indukcija) 46 % sveikų savanorių, vartojusių efavirenzą ir klaritromiciną, pasireiškė bėrimas.	Šių klaritromicino kiekio plazmoje pokyčių klinikinė reikšmė nežinoma. Galima apsvarstyti alternatyvas klaritromicinui (pvz., azitromicinas), kitų makrolidų grupės antibiotikų, tokių kaip eritromicinas, vartojimas kartu su Atripla netirtas.
Klaritromicinas / emtricitabinas	Sąveika netirta.	
Klaritromicinas / tenofoviro dizoproksilis	Sąveika netirta.	
Antimikobakteriniai vaistiniai preparatai		
Rifabutinas / efavirensas (300 mg q.d. / 600 mg q.d.)	Rifabutino: AUC: ↓ 38 % (↓ 28 iki ↓ 47) C_{max}: ↓ 32 % (↓ 15 iki ↓ 46) C_{min}: ↓ 45 % (↓ 31 iki ↓ 56) Efavirenzo: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 12 % (↓ 24 iki ↑ 1) (CYP3A4 indukcija)	Skiriant kartu su Atripla rifabutino paros dozę reikia padidinti 50 %. Kai rifabutinas skiriamas pagal 2 ar 3 kartų per savaitę režimą kartu su Atripla, reikia apsvarstyti, ar nevertėtų padvigubinti rifabutino dozės. Šio dozės koregavimo klinikinis poveikis nebuvo reikiamai įvertintas. Koreguojant dozę būtina atsižvelgti į konkretaus asmens preparato toleravimą ir virusinį atsaką (žr. 5.2 skyrių).
Rifabutinas / emtricitabinas	Sąveika netirta.	
Rifabutinas / tenofoviro dizoproksilis	Sąveika netirta.	

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikis vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Atripla (efavirenzo 600 mg, emtricitabino 200 mg, tenofoviro dizoproksilio 245 mg dozėmis)
Rifampicinas / efavirenas (600 mg q.d. / 600 mg q.d.)	Efavirenzo: AUC: ↓ 26 % (↓ 15 iki ↓ 36) C _{max} : ↓ 20 % (↓ 11 iki ↓ 28) C _{min} : ↓ 32 % (↓ 15 iki ↓ 46) (CYP3A4 ir CYP2B6 indukcija)	Kai Atripla vartojama su rifampicinu 50 kg ar daugiau sveriantiems pacientams, papildomos 200 mg q.d. (iš viso 800 mg) efavirenzo dozės ekspozicija gali būti panaši į 600 mg efavirenzo paros dozę be rifampicino ekspoziciją. Šios dozės korekcijos klinikinė reikšmė nebuvo pakankamai iširta. Koreguojant dozę būtina atsizvelgti į individualų toleravimą ir virusinį atsaką (žr. 5.2 skyrių). Rifampicino dozės koreguoti nerekomenduojama, kai jis skiriamas kartu su efavirenu.
Rifampicinas / tenofoviro dizoproksilis (600 mg q.d. / 245 mg q.d.)	Rifampicino: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofoviro: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Rifampicinas / emtricitabinas	Sąveika netirta.	
Priešgrybeliniai vaistiniai preparatai		
Itrakonazolas / efavirenas (200 mg b.i.d. / 600 mg q.d.)	Itrakonazolo: AUC: ↓ 39 % (↓ 21 iki ↓ 53) C _{max} : ↓ 37 % (↓ 20 iki ↓ 51) C _{min} : ↓ 44 % (↓ 27 iki ↓ 58) (itrakonazolo koncentracijos sumažėjimas dėl CYP3A4 indukcijos) Hidroksiitrakonazolo: AUC: ↓ 37 % (↓ 14 iki ↓ 55) C _{max} : ↓ 35 % (↓ 12 iki ↓ 52) C _{min} : ↓ 43 % (↓ 18 iki ↓ 60) Efavirenzo: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Kadangi itrakonazolo dozės vartojant kartu su Atripla koreguoti nerekomenduojama, reikia apsvarstyti, ar nevertėtų rinktis alternatyvaus priešgrybelinio gydymo.
Itrakonazolas / emtricitabinas	Sąveika netirta.	
Itrakonazolas / tenofoviro dizoproksilis	Sąveika netirta.	
Pozakonazolas / efavirenas (-/400 mg q.d.)	Pozakonazolo: AUC: ↓ 50 % C _{max} : ↓ 45 % (UDP-G indukcija)	Reikėtų vengti kartu skirti pozakonazolo ir Atripla, nebent nauda pacientui yra didesnė nei rizika.
Pozakonazolas / emtricitabinas	Sąveika netirta.	
Pozakonazolas / tenofoviro dizoproksilis	Sąveika netirta.	

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikis vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Atripla (efavirenzo 600 mg, emtricitabino 200 mg, tenofoviro dizoproksilio 245 mg dozėmis)
Vorikonazolas / efavirenas (200 mg b.i.d. / 400 mg q.d.)	Vorikonazolo: AUC: ↓ 77 % C _{max} : ↓ 61 % Efavirenzo: AUC: ↑ 44 % C _{max} : ↑ 38 % (konkurencinis oksidacinio metabolizmo slopinimas) Standartinėmis dozėmis efavirenzą kartu su vorikonazolu skirti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).	Kadangi Atripla yra fiksuotos dozės vaistinis preparatas, efavirenzo dozės negalima pakeisti, todėl vorikonazolą kartu su Atripla skirti draudžiama.
Vorikonazolas / emtricitabinas	Sąveika netirta.	
Vorikonazolas / tenofoviro dizoproksilis	Sąveika netirta.	
Antimalariniai preparatai		
Artemeteras / lumefantrinas / efavirenas (20 / 120 mg tabletė / 6 dozės po 4 tabletes kas 3 paras / 600 mg q.d.)	Artemeteras: AUC: ↓ 51 % C _{max} : ↓ 21 % Dihidroartemizininas (veiklusis metabolitas): AUC: ↓ 46 % C _{max} : ↓ 38 % Lumefantrinas: AUC: ↓ 21 % C _{max} : ↔ Efavirenas: AUC: ↓ 17 % C _{max} : ↔ (CYP3A4 indukcija)	Kadangi dėl sumažėjusios artemetero, dihidroartemizininio arba lumefantrino koncentracijos gali sumažėti antimalarinis veiksmingumas, reikia atsargiai kartu skirti Atripla ir artemeterio / lumefantrino tabletes.
Artemeteras / lumefantrinas / emtricitabinas	Sąveika netirta.	
Artemeteras / lumefantrinas / tenofoviro dizoproksilis	Sąveika netirta.	
Atovakvonas bei proguanilo hidrochloridas / efavirenas (250 / 100 mg vieną dozę / 600 mg q.d.)	Atovakvonas: AUC: ↓ 75% (↓ 62 iki ↓ 84) C _{max} : ↓ 44% (↓ 20 iki ↓ 61) Proguanilas: AUC: ↓ 43% (↓ 7 iki ↓ 65) C _{max} : ↔	Reikia vengti kartu vartoti atovakvoną bei proguanilą su Atripla.
Atovakvonas bei proguanilo hidrochloridas / emtricitabinas	Sąveika netirta.	
Atovakvonas bei proguanilo hidrochloridas / tenofoviro dizoproksilis	Sąveika netirta.	

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikis vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Atripla (efavirenzo 600 mg, emtricitabino 200 mg, tenofoviro dizoproksilio 245 mg dozėmis)
PRIEŠTRAUKULINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
Karbamazepinas / efavirenzas (400 mg q.d. ir 600 mg q.d.)	Karbamazepino: AUC: ↓ 27 % (↓ 20 iki ↓ 33) C _{max} : ↓ 20 % (↓ 15 iki ↓ 24) C _{min} : ↓ 35 % (↓ 24 iki ↓ 44) Efavirenzo: AUC: ↓ 36 % (↓ 32 iki ↓ 40) C _{max} : ↓ 21 % (↓ 15 iki ↓ 26) C _{min} : ↓ 47 % (↓ 41 iki ↓ 53) (karbamazepino koncentracija sumažėja dėl CYP3A4 indukcijos; efavirenzo koncentracija sumažėja dėl CYP3A4 ir CYP2B6 indukcijos). Didelių dozių tiek efavirenzo, tiek karbamazepino vartojimas kartu nebuvo tirtas.	Parengti dozavimo rekomendacijas karbamazepino deriniui su Atripla duomenų nepakanka. Karbamazepiną vartoti kartu su Atripla nerekomenduojama. Karbamazepino kiekį plazmoje reikia periodiškai stebėti.
Karbamazepinas / emtricitabinas	Sąveika netirta.	
Karbamazepinas / tenofoviro dizoproksilis	Sąveika netirta.	
Fenitoinas, fenobarbitalis ir kiti prieštraukuliniai vaistiniai preparatai, kurie yra CYP izozimų substratai	Sąveika su efavirenzu, emtricitabinu ar tenofoviro dizoproksiliu netirta. Efavirenzą vartojant kartu su fenitoinu, fenobarbitaliu ar kitais prieštraukuliniais vaistiniais preparatais, kurie yra CYP izozimų substratai, yra kiekvieno iš jų koncentracijos plazmoje sumažėjimo arba padidėjimo galimybė.	Kai Atripla skiriama kartu su prieštraukuliniais vaistiniais preparatais, kurie yra CYP izozimų substratai, reikia periodiškai stebėti prieštraukulinių vaistinių preparatų koncentraciją.
Valproinė rūgštis / efavirenzas (250 mg b.i.d. / 600 mg q.d.)	Kliniškai reikšmingo poveikio efavirenzo farmakokinetikai nėra. Negausūs duomenys rodo, kad nėra kliniškai reikšmingo poveikio ir valproinės rūgšties farmakokinetikai.	Atripla ir valproinės rūgšties galima skirti nekoreguojant dozės. Pacientą reikia stebėti dėl traukulių.
Valproinė rūgštis / emtricitabinas	Sąveika netirta.	
Valproinė rūgštis / tenofoviro dizoproksilis	Sąveika netirta.	
Vigabatriną / efavirenzas Gabapentiną / efavirenzas	Sąveika netirta. Kliniškai reikšmingos sąveikos nesitikima, nes vigabatriną ir gabapentiną visiškai pašalinami nepakitę su šlapimu ir nesitikima, kad jie konkuruotų su efavirenzu dėl tų pačių metabolizmo fermentų ir šalinimo kelių.	Atripla gali būti skiriama kartu su vigabatrinu arba gabapentinu nekoreguojant dozės.
Vigabatriną / emtricitabinas Gabapentiną / emtricitabinas	Sąveika netirta.	
Vigabatriną / tenofoviro dizoproksilis Gabapentiną / tenofoviro dizoproksilis	Sąveika netirta.	
ANTIKOAGULIAITAI		
Varfarinas / efavirenzas Acenokumarolis / efavirenzas	Sąveika netirta. Dėl efavirenzo gali padidėti arba sumažėti varfarino arba acenokumarolio koncentracija plazmoje ir pastarojo poveikis.	Skiriant kartu su Atripla gali reikėti koreguoti varfarino arba acenokumarolio dozę.

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikis vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Atripla (efavireno 600 mg, emtricitabino 200 mg, tenofoviro dizoproksilio 245 mg dozėmis)
ANTIDEPRESANTAI		
Selektyvūs serotonino reabsorbcijos inhibitoriai (SSASI)		
Sertralinas / efavirenas (50 mg q.d. / 600 mg q.d.)	Sertralino: AUC: ↓ 39 % (↓ 27 iki ↓ 50) C _{max} : ↓ 29 % (↓ 15 iki ↓ 40) C _{min} : ↓ 46 % (↓ 31 iki ↓ 58) Efavireno: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11 % (↑ 6 iki ↑ 16) C _{min} : ↔ (CYP3A4 indukcija)	Kai skiriama kartu su Atripla, sertralino dozę reikia didinti pagal klinikinį atsaką.
Sertralinas / emtricitabinas	Saveika netirta.	
Sertralinas / tenofoviro dizoproksilis	Saveika netirta.	
Paroksetinas / efavirenas (20 mg q.d. / 600 mg q.d.)	Paroksetino: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Efavireno: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Nekeičiant dozės Atripla ir paroksetinas gali būti skiriami kartu.
Paroksetinas / emtricitabinas	Saveika netirta.	
Paroksetinas / tenofoviro dizoproksilis	Saveika netirta.	
Fluoksetinas / efavirenas	Saveika netirta. Kadangi fluoksetino ir paroksetino metabolizmo pobūdis panašus, t.y. stipriai slopina CYP2D6, tai ir fluoksetinui tikimasi panašios lygmenies sąveikos.	Nekeičiant dozės Atripla ir fluoksetinas gali būti skiriami kartu.
Fluoksetinas / emtricitabinas	Saveika netirta.	
Fluoksetinas / tenofoviro dizoproksilis	Saveika netirta.	
Norepinefrino ir dopamino reabsorbcijos inhibitorius		
Bupropionas / efavirenas [150 mg viena dozė (pailginto atpalaidavimo) / 600 mg q.d.]	Bupropionas: AUC: ↓ 55% (↓ 48 iki ↓ 62) C _{max} : ↓ 34% (↓ 21 iki ↓ 47) Hidroksibupropionas: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 50% (↑ 20 iki ↑ 80) (CYP2B6 indukcija)	Bupropiono dozę didinti reikia atsižvelgiant į klinikinį atsaką, tačiau didžiausios rekomenduojamos bupropiono dozės negalima viršyti. Efavireno dozės keisti nereikia.
Bupropionas / emtricitabinas	Saveika netirta.	
Bupropionas / tenofoviro dizoproksilis	Saveika netirta.	

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikis vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Atripla (efavirenzo 600 mg, emtricitabino 200 mg, tenofoviro dizoproksilio 245 mg dozėmis)
ŠIRDIES IR KRAUJAGYSLIŲ SISTEMA VEIKIANTYS VAISTINIAI PREPARATAI		
Kalcio kanalų blokatoriai		
Diltiazemas / efavirenas (240 mg q.d. / 600 mg q.d.)	Diltiazemo: AUC: ↓ 69 % (↓ 55 iki ↓ 79) C_{max}: ↓ 60 % (↓ 50 iki ↓ 68) C_{min}: ↓ 63 % (↓ 44 iki ↓ 75) Dezacetildiltiazemo: AUC: ↓ 75 % (↓ 59 iki ↓ 84) C_{max}: ↓ 64 % (↓ 57 iki ↓ 69) C_{min}: ↓ 62 % (↓ 44 iki ↓ 75) N-monodesmetildiltiazemo: AUC: ↓ 37 % (↓ 17 iki ↓ 52) C_{max}: ↓ 28 % (↓ 7 iki ↓ 44) C_{min}: ↓ 37 % (↓ 17 iki ↓ 52) Efavirenzo: AUC: ↑ 11 % (↑ 5 iki ↑ 18) C_{max}: ↑ 16 % (↑ 6 iki ↑ 26) C_{min}: ↑ 13 % (↑ 1 iki ↑ 20) (CYP3A4 indukcija) Efavirenzo farmakokinetikos rodiklių padidėjimas netaikomas kliniškai reikšmingu.	Diltiazemo, vartojamo kartu su Atripla, dozę koreguoti reikia pagal klinikinį atsaką (žr. diltiazemo Preparato charakteristikų santrauką).
Diltiazemas / emtricitabinas	Saveika netirta.	
Diltiazemas / tenofoviro dizoproksilis	Saveika netirta.	
Verapamilis / felodipinas / nifedipinas / nikardipinas	Saveika su efavirenu, emtricitabinu ar tenofoviro dizoproksiliu netirta. Kai efavirenas skiriamas kartu su kalcio kanalų blokatoriumi, kuris yra fermento CYP3A4 substratas, atsiranda kalcio kanalų blokatoriaus koncentracijos plazmoje sumažėjimo galimybė.	Kartu su Atripla skiriamo kalcio kanalų blokatoriaus dozę koreguoti reikia pagal klinikinį atsaką (žr. kalcio kanalų blokatoriaus Preparato charakteristikų santrauką).
LIPIDŲ KIEKĮ MAŽINANČYS VAISTINIAI PREPARATAI		
HMG Ko-A Reduktazės inhibitoriai		
Atorvastatinas / efavirenas (10 mg q.d. / 600 mg q.d.)	Atorvastatino: AUC: ↓ 43 % (↓ 34 iki ↓ 50) C_{max}: ↓ 12 % (↓ 1 iki ↓ 26) 2-hidroksiatorvastatino: AUC: ↓ 35 % (↓ 13 iki ↓ 40) C_{max}: ↓ 13 % (↓ 0 iki ↓ 23) 4-hidroksiatorvastatino: AUC: ↓ 4 % (↓ 0 iki ↓ 31) C_{max}: ↓ 47 % (↓ 9 iki ↓ 51) Bendrojo aktyvių HMG Ko-A reduktazės inhibitorių kiekio: AUC: ↓ 34 % (↓ 21 iki ↓ 41) C_{max}: ↓ 20 % (↓ 2 iki ↓ 26)	Reikia periodiškai stebėti cholesterolio kiekį. Skiriant kartu su Atripla gali reikėti koreguoti atorvastatino dozę (žr. atorvastatino preparato charakteristikų santrauką).
Atorvastatinas / emtricitabinas	Saveika netirta.	
Atorvastatinas / tenofoviro dizoproksilis	Saveika netirta.	

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikis vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Atripla (efavirenzo 600 mg, emtricitabino 200 mg, tenofoviro dizoproksilio 245 mg dozėmis)
Pravastatinas / efavirenzas (40 mg q.d. ir 600 mg q.d.)	Pravastatino: AUC: ↓ 40 % (↓ 26 iki ↓ 57) C _{max} : ↓ 18 % (↓ 59 iki ↑ 12)	Reikia periodiškai tikrinti cholesterolio kiekį. Skiriant kartu su Atripla gali reikėti koreguoti pravastatino dozę (žr. pravastatino preparato charakteristikų santrauką).
Pravastatinas / emtricitabinas	Šaveika netirta.	
Pravastatinas / tenofoviro dizoproksilis	Šaveika netirta.	
Simvastatinas / efavirenzas (40 mg q.d. / 600 mg q.d.)	Simvastatino: AUC: ↓ 69 % (↓ 62 iki ↓ 73) C _{max} : ↓ 76 % (↓ 63 iki ↓ 79) Simvastatino rūgštis: AUC: ↓ 58 % (↓ 39 iki ↓ 68) C _{max} : ↓ 51 % (↓ 32 iki ↓ 58) Bendrojo aktyvių HMG Ko-A reduktazės inhibitorių kiekio: AUC: ↓ 60 % (↓ 52 iki ↓ 68) C _{max} : ↓ 62 % (↓ 55 iki ↓ 78) (CYP3A4 indukcija) Efavirenzo vartojimas kartu su atorvastatinu, pravastatinu ar simvastatinu efavirenzo AUC ar C _{max} nepaveikė.	Reikia periodiškai tikrinti cholesterolio kiekį. Skiriant kartu su Atripla gali reikėti koreguoti simvastatino dozę (žr. simvastatino preparato charakteristikų santrauką).
Simvastatinas / emtricitabinas	Šaveika netirta.	
Simvastatinas / tenofoviro dizoproksilis	Šaveika netirta.	
Rozuvastatinas / efavirenzas	Šaveika netirta. Rozuvastatino daugumą šalinama nepakitęs su išmatomis, todėl šaveikos su efavirenzu nesitikima.	Atripla ir rozuvastatino galima skirti kartu nekoreguojant dozės.
Rozuvastatinas / emtricitabinas	Šaveika netirta.	
Rozuvastatinas / tenofoviro dizoproksilis	Šaveika netirta.	

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikis vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Atripla (efavirenzo 600 mg, emtricitabino 200 mg, tenofoviro dizoproksilio 245 mg dozėmis)
HORMONINIAI KONTRACEPTIKAI		
Geriamieji: Etinilestradiolis + norgestimatas / efavirensas (0,035 mg + 0,25 mg q.d. / 600 mg q.d.)	Etinilestradiolio: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 8 % (↑ 14 iki ↓ 25) Norelgestromino (veiklusis metabolitas): AUC: ↓ 64 % (↓ 62 iki ↓ 67) C_{max}: ↓ 46 % (↓ 39 iki ↓ 52) C_{min}: ↓ 82 % (↓ 79 iki ↓ 85) Levonorgestrelis (veiklusis metabolitas): AUC: ↓ 83 % (↓ 79 iki ↓ 87) C_{max}: ↓ 80 % (↓ 77 iki ↓ 83) C_{min}: ↓ 86 % (↓ 80 iki ↓ 90) (metabolizmo indukcija) Efavirenzo: kliniškai reikšmingos sąveikos nėra. Šio poveikio klinikinė reikšmė nežinoma.	Kartu su hormoniniais kontraceptikais būtina naudoti ir patikimą barjerinės kontracepcijos metodą (žr. 4.6 skyrių).
Etinilestradiolis / tenofoviro dizoproksilis (-/ 245 mg q.d.)	Etinilestradiolio: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Tenofoviro: AUC: ↔ C_{max}: ↔	
Norgestimatas / etinilestradiolis / emtricitabinas	Sąveika netirta.	
Injekciniai: Depomedroksiprogesterono acetatas (DMPA) / efavirensas (150 mg DMPA viena dozė IM)	3 mėnesių trukmės vaistų sąveikos tyrime nebuvo nustatyta reikšmingų MPA farmakokinetikos rodiklių skirtumų tarp tiriamųjų, kurios gavo antivirusinį gydymą efavirensu, palyginus su tiriamosiomis, kurios negavo tokio gydymo. Panašius rezultatus gavo ir kiti tyrėjai, nors antrame tyrime MPA koncentracija plazmoje buvo įvairesnė. Abiejuose tyrimuose tiriamųjų, kurioms buvo skiriamas efavirensas ir DMPA, progesterono koncentracija plazmoje išliko nedidelė ir derėjo su ovuliacijos slopinimu.	
DMPA / tenofoviro dizoproksilis	Sąveika netirta.	Dėl nepakankamos informacijos kartu su hormoniniais kontraceptikais būtina naudoti patikimą barjerinį kontracepcijos metodą (žr. 4.6 skyrių).
DMPA / emtricitabinas	Sąveika netirta.	

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikis vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Atripla (efavirenzo 600 mg, emtricitabino 200 mg, tenofoviro dizoproksilio 245 mg dozėmis)
Implantai: Etonogestrelis / efavirenzas	Galima tikėtis sumažėjusios etonogestrelio ekspozicijos (CYP3A4 indukcija). Vaistui patekus į rinką, buvo pavienių pranešimų apie nepakankamą kontracepciją etonogestreliu pacientėms, gydytoms efavirenzu.	Kartu su hormoniniais kontraceptikais būtina naudoti patikimą barjerinį kontracepcijos metodą (žr. 4.6 skyrių).
Etonogestrelis / tenofoviro dizoproksilis	Sąveika netirta.	
Etonogestrelis, emtricitabinas	Sąveika netirta.	
IMUNITETĄ SLOPINANTYS VAISTAI		
CYP3A4 metabolizuojami imunosupresantai (pvz., ciklosporinas, takrolimuzas, sirolimuzas) ir efavirenzas	Sąveika netirta. ↓ tikėtina imunosupresanto ekspozicija (CYP3A4 indukcija). Nenumanoma, kad šie imunosupresantai veiktų efavirenzo ekspoziciją.	Gali reikėti koreguoti imunosupresanto dozę. Rekomenduojama atidžiai stebėti imunosupresanto koncentraciją ne trumpiau kaip dvi savaites (kol pasiekama stabili koncentracija), kai pradedamas arba nutraukiamas gydymas Atripla.
Takrolimuzas / emtricitabinas / tenofoviro dizoproksilis (0,1 mg/kg q.d. / 200 mg / 245 mg q.d.)	Takrolimuzas: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C ₂₄ : ↔ Emtricitabinas: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C ₂₄ : ↔ Tenofoviro dizoproksilis: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ C ₂₄ : ↔	
OPIOIDAI		
Metadonas / efavirenzas (35–100 mg q.d. / 600 mg q.d.)	Metadono: AUC: ↓ 52 % (↓ 33 iki ↓ 66) C _{max} : ↓ 45 % (↓ 25 iki ↓ 59) (CYP3A4 indukcija) Klinikiniame tyrime, kuriame dalyvavo ŽIV infekuoti intraveninių narkotikų vartotojai, efavirenzo vartojimas kartu su metadonu sumažino metadono koncentraciją plazmoje ir abstinenciją dėl opiatų nutraukimo. Metadono dozė buvo padidinta vidutiniškai 22 %, kad sušvelnintų abstinencijos simptomus.	Reikia vengti vartoti kartu su Atripla dėl QTc intervalo pailgėjimo rizikos (žr. 4.3 skyrių).
Metadonas / tenofoviro dizoproksilis (40–110 mg q.d. / 245 mg q.d.)	Metadono: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviro: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	
Metadonas / emtricitabinas	Sąveika netirta.	

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikis vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Atripla (efavirenzo 600 mg, emtricitabino 200 mg, tenofoviro dizoproksilio 245 mg dozėmis)
Buprenorfinas / naloksonas / efavirencas	Buprenorfino: AUC: ↓ 50 % Norbuprenorfino: AUC: ↓ 71 % Efavirenzo: kliniškai reikšmingos farmakokinetinės sąveikos nėra.	Nepaisant sumažėjusio buprenorfino poveikio, pacientams nutraukimo simptomų nebuvo. Skiriant kartu su Atripla, gali nereikėti koreguoti buprenorfino dozės.
Buprenorfinas / naloksonas / emtricitabinas	Sąveika netirta.	
Buprenorfinas / naloksonas / tenofoviro dizoproksilis	Sąveika netirta.	

1 Pagrindinis kraujotakos sistemoje esantis sofosbuviro metabolitas.

Su kitais vaistiniais preparatais atlikti klinikiniai tyrimai

Kai efavirencas buvo vartojamas kartu su azitromicinu, cetirizinu, fozamprenaviru / ritonaviru, lorazepamu, zidovudinu, aliuminio ir magnio hidroksidais antacidiniais preparatais, famotidinu ar flukonazolu, kliniškai reikšminga farmakokinetinė sąveika nepasirodė. Efavirenzo ir azolo grupės priešgrybelinių vaistinių preparatų, tokių kaip ketokonazolas, sąveikos galimybė netirta.

Kai emtricitabinas buvo vartojamas kartu su stavudinu, zidovudinu ar famcikloviru, kliniškai reikšmingos sąveikos nebuvo. Kai tenofoviro dizoproksilis buvo skiriamas kartu su emtricitabinu ar ribavirinu, reikšmingos farmakokinetinės sąveikos nebuvo.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys (žr. žemiau ir 3.3 skyrių)

Atripla vartojančios moterys turi vengti nėštumo. Prieš pradėdant vartoti Atripla vaisingo amžiaus moterys turi patikrinti dėl nėštumo.

Vyrų ir moterų kontracepcija

Gydymosi Atripla metu visada reikia naudoti barjerines kontracepcijos priemones kartu su kitais kontracepcijos metodais (pavyzdžiui, geriamaisiais ar kitais hormoniniais kontraceptikais, žr. 4.5 skyrių). Kadangi efavirenzo pusinės eliminacijos laikotarpis yra ilgas, rekomenduojama naudoti atitinkamas kontracepcijos priemones 12 savaitių po gydymo Atripla nutraukimo.

Nėštumas

Efavirencas. Retrospektyviai iš viso buvo nustatyti septyni atvejai, kurių duomenys atitiko nervinio vamzdelio defektus, įskaitant meningomielocelę; visų šių naujagimių motinos pirmąjį nėštumo trimestrą buvo veikiamos efavirencu kartu su kitais vaistiniais preparatais (išskyrus vartojusias bet kokias fiksuotas dozės derinio tabletes, kurių sudėtyje yra efavirenzo). Vartojusios fiksuotas dozės derinio tabletes, kurių sudėtyje yra efavirenzo, emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio, yra pastebėti du papildomi atvejai (1 prospektyvinis ir 1 retrospektyvinis), įskaitant reiškinį, atitinkantį nervinio vamzdelio defektus. Priežastinis ryšys tarp šių reiškinų ir efavirenzo vartojimo nėra nustatytas, jų bendras vardiklis nežinomas. Kadangi nervinio vamzdelio defektai atsiranda per pirmąsias 4 vaisiaus vystymosi savaites (tuo metu nervinis vamzdelis užsidaro), šis galimas pavojus turėtų būti aktualus pirmąjį nėštumo trimestrą efavirencu veikiamoms moterims.

Iki 2013 metų liepos mėnesio nėščiųjų antiretrovirusinio gydymo registras (angl. *Antiretroviral Pregnancy Registry, APR*) buvo gavęs prospektyvinius duomenis apie daugiau negu 904 nėštumų, kurių pirmojo trimestro metu buvo patirta efavireno ekspozicija kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistais, pasibaigusiu 766 gyvų naujagimių gimimu. Vienam naujagimiui buvo pastebėtas nervinio vamzdelio defektas, o kitų apsigimimų pobūdis ir dažnis buvo panašūs, kaip ir naujagimiams, kurie iki gimimo buvo paveikti vaistinių preparatų deriniais be efavireno, arba kurių motinos nebuvo užsikrėtusios ŽIV. Nervinio vamzdelio defekto dažnis bendrojoje populiacijoje yra 0,5 – 1 atvejis iš 1 000 gyvų gimusiųjų.

Sklaidos ydos buvo nustatytos efavireno gydytų beždžionių vaisiui (žr. 5.3 skyrių).

Emtricitabinas ir tenofoviro dizoproksilis. Daug duomenų apie nėščias moteris (duomenys daugiau nei apie 1000 nėštumų baigčių) nerodo emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio poveikio apsigimimams ar toksinio poveikio vaisiui (ar) naujagimiui. Su gyvūnais atlikti emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio tyrimai neparodė toksinio poveikio reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Nėštumo metu Atripla vartoti negalima, nebent dėl moters klinikinės būklės būtinas gydymas efavireno / emtricitabinu / tenofoviro dizoproksiliu.

Žindymas

Nustatyta, kad efavireno, emtricitabino ir tenofoviro išsiskiria į gydomų moterų pieną. Nėra pakankamai duomenų apie efavireno, emtricitabino ir tenofoviro poveikį naujagimiams / kūdikiams. Negalima atmesti pavojaus kūdikiams. Todėl Atripla negalima vartoti žindymo metu.

Bendra taisyklė – rekomendacija ŽIV infekuotoms moterims nežindyti kūdikio, kad jam nebūtų perduotas ŽIV.

Vaisingumas

Nėra duomenų apie Atripla poveikį žmonėms. Su gyvūnais atlikti tyrimai neparodė efavireno, emtricitabino ar tenofoviro dizoproksilio žalingo poveikio vaisingumui.

4.7 Poveikis gebėjimui virusuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikio gebėjimui virusuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta. Vis dėlto taikant gydymą efavireno, emtricitabinu ir tenofoviro dizoproksiliu pastebėtas svaigulys. Be to, efavirenas gali pabloginti dėmesingumą ir (arba) sukelti mieguistumą. Pacientus reikia įspėti, kad, jeigu pasireikš šie požymiai, jie turi vengti galimai pavojingų užduočių, tokių kaip vairavimas ar mechanizmų valdymas.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka

Efavireno, emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio derinys buvo tiriamas su 460 pacientų, skiriant arba fiksuotas dozės derinį Atripla (tyrimas AI266073), arba atskirų komponentų preparatus (tyrimas S01-934). Nepageidaujamos reakcijos bendrai buvo tokios pat, kaip ir ankstesniuose tyrimuose su atskirais komponentais. Dažniausiai stebėtos nepageidaujamos reakcijos, kurios galimai arba tikėtina buvo susijusios su Atripla vartojimu pacientams, gydytiems iki 48 savaičių tyrime AI266073, buvo psichikos sutrikimai (16 %), nervų sistemos sutrikimai (13 %), ir virškinimo trakto sutrikimai (7 %).

Gauta pranešimų apie sunkias odos reakcijas, pvz., *Stevens-Johnson* sindromą ir daugybines eritemas, neuropsichines nepageidaujamas reakcijas (pvz., sunkią depresiją, nusižudymą, į psichozę panašius priepuolius); sunkius kepenų veiklos sutrikimus, pankreatitą ir laktacidozę (kartais mirtiną).

Taip pat gauta pranešimų apie inkstų pažeidimą, inkstų nepakankamumą ir nedažnai pasireiškiančią proksimalinę inkstų tubulopatiją (įskaitant Fanconi sindromą), kartais sukeliančią kaulų pakenkimą

(nedažnai pasibaigiantį lūžiais). Reikia stebėti pacientų, vartojančių Atripla, inkstų veiklą (žr. 4.4 skyrių).

Nutraukus ŽIV ir HBV infekuotų pacientų gydymą Atripla, gali smarkiai paūmėti hepatitas (žr. 4.4 skyrių).

Atripla skiriant su maistu gali padidėti efavirenzo ekspozicija ir dažniau pasireikšti nepageidaujamos reakcijos (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Lentelėse pateiktas nepageidaujamų reakcijų sąrašas

Nepageidaujamos reakcijos, pastebėtos klinikiniuose tyrimuose ir po to, kai Atripla ir minėtos veikliosios medžiagos pateko į rinką, kurias sukėlė kiekviena iš veikliųjų Atripla medžiagų, vartojamų sudėtiniam antiretrovirusiniam gydymui, išvardytos žemiau 2 lentelėje pagal organų sistemų klases, dažnį ir Atripla komponentą (-us), su kuriuo (-iais) siejamos nepageidaujamos reakcijos. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka. Nepageidaujamų reakcijų atvejų dažnis apibrėžiamas taip: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni ($\geq 1/100$ iki $< 1/100$), nedažni ($\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$) ar reti ($\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$).

Nepageidaujamos reakcijos, siejamos su Atripla vartojimu: Tyrimo AI2660/3 (per 48 savaites; n = 203) metu nustatytos nepageidaujamos reakcijos, kurios tikriausiai ar galimai buvo susijusios vienu iš Atripla komponentų, buvo šios:

Dažnos: - anoreksija

Nedažnos: - burnos sausumas
- nerišli kalba
- padidėjęs apetitas
- sumažėjęs lytinis potraukis
- mialgija

2 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, susijusios su Atripla, išvardytos pagal Atripla komponentą (-us), kuriam (-iems) šios reakcijos priskirtinos.

	Atripla		
	Efavirezas	Emtricitabinas	Tenofoviro dizoproksilis
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai:</i>			
Dažni		neutropenija	
Nedažni		Anemija ¹	
<i>Imuninės sistemos sutrikimai:</i>			
Dažni		alerginės reakcijos	
Nedažni	padidėjęs jautrumas		
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai:</i>			
Labai dažni			Hipofosfatemija ²
Dažni	hipertrigliceridemija ³	hiperglikemija, hipertrigliceridemija	
Nedažni	hipercholesterolemija ³		Hipokalemija ²
Reti			Laktacidozė

	Atripla		
	Efavirenzas	Emtricitabinas	Tenofoviro dizoproksilis
<i>Psichikos sutrikimai:</i>			
Dažni	depresija (1,6 % sunki) ³ , nerimas ³ , neįprasti sapnai ³ , nemiga ³	neįprasti sapnai, nemiga	
Nedažni	bandymas nusižudyti ³ , mintys apie savižudybę ³ , psichozė ³ , manija ³ , paranoja ³ , haliucinacijos ³ , euforiška nuotaika ³ , afekto labilumas ³ , sumišimo būklė ³ , agresija ³ , katatonija ³		
Reti	įvykusi savižudybė ^{3,4} , kliesdėsiai ^{3,4} , neurozė ^{3,4}		
<i>Nervų sistemos sutrikimai:</i>			
Labai dažni		galvos skausmas	svaigulys
Dažni	smegenėlių koordinacijos ir pusiausvyros sutrikimai ³ , mieguistumas (2,0 %) ³ , galvos skausmas (5,7 %) ³ , dėmesio sutrikimas (3,6 %) ³ , svaigulys (8,5 %) ³	svaigulys	galvos skausmas
Nedažni	traukuliai ⁴ , amnezija ³ , nenormalus mąstymas ³ , ataksija ⁴ , nenormali koordinacija ³ , sujaudinimas ³ , tremoras		
<i>Akių sutrikimai:</i>			
Nedažni	neryškus matymas		
<i>Ausų ir labirintų sutrikimai:</i>			
Nedažni	spengimas ausyse, galvos sukimasis		
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir virškinimo trakto sutrikimai:</i>			
<i>Kraujagyslių sutrikimai:</i>			
Nedažni	veido paraudimas		
<i>Virškinimo trakto sutrikimai:</i>			
Labai dažni		viduriavimas, pykinimas	viduriavimas, vėmimas, pykinimas
Dažni	viduriavimas, vėmimas, pilvo skausmas, pykinimas	padidėjęs amilazės kiekis, įskaitant padidėjusį kasos amilazės kiekį, padidėjęs serumo lipazės kiekis, vėmimas, pilvo skausmas, nevirškinimas	pilvo skausmas, tempimas pilve, pilvo pūtimas
Nedažni	pankreatitas		pankreatitas
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai:</i>			
Dažni	padidėjęs aspartato aminotransferazės (AST) aktyvumas, padidėjęs alanino aminotransferazės (ALT) aktyvumas, padidėjęs gama-glutamiltansferazės (GGT) aktyvumas	padidėjęs AST aktyvumas serume ir (arba) padidėjęs ALT aktyvumas serume, hiperbilirubinemija	padidėjęs transaminazių aktyvumas
Nedažni	ūmus hepatitas		
Reti	kepenų nepakankamumas ^{3,4}		kepenų steatozė, hepatitas

	Atripla		
	Efavirenzas	Emtricitabinas	Tenofoviro dizoproksilis
<i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai:</i>			
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai:</i>			
Labai dažni	išbėrimas (vidutinis – sunkus, 11,6 %; visų laipsnių, 18 %) ³		išbėrimas
Dažni	niežulys	pūslelinis ir pūslinis išbėrimas, pūlinis bėrimas, makulopapulinis išbėrimas, išbėrimas, niežulys, dilgėlinė, odos spalvos pokyčiai (padidėjusi pigmentacija) ¹	
Nedažni	<i>Stevens-Johnson</i> sindromas, daugiaformė eritema ³ , sunkus išbėrimas (< 1 %)	angioneurozinė edema ⁴	
Reti	fotoalerginis dermatitas		angioneurozinė edema
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai:</i>			
Labai dažni		padidėjęs kreatinkinazės kiekis	
Nedažni			rabdomiolizė ² , raumenų silpnumas ²
Reti			osteomaliacija (pasireiškianti kaulų skausmu ir nedažnai sukelianti lūžius) ^{2,4} , miopatija ²
<i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai:</i>			
Nedažni			padidėjęs kreatinino kiekis, proteinurija, proksimalinė inkstų tubulopatija, įskaitant <i>Fanconi</i> sindromą
Reti			inkstų nepakankamumas (ūminis ir lėtinis), ūmi kanalėlių nekrozė, nefritas (įskaitant ūminį intersticinį nefritą) ⁴ , nefrogeninis necukrinis diabetas
<i>Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai:</i>			
Nedažni	ginekomastija		
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai:</i>			
Labai dažni			bendras silpnumas
Dažni	nuovargis	skausmas, bendras silpnumas	

1 Emtricitabiną skiriant pediatrijoms pacientams dažnai buvo stebėta anemija ir labai dažnai odos spalvos pakitimai (padidinta pigmentacija).

2 Ši nepageidaujama reakcija gali atsirasti kaip proksimalinės inkstų tubulopatijos pasekmė. Tai nebūtinai susiję su tenofoviro dizoproksiliu, jei nėra minėtos tubulopatijos.

3 Smulkiau žr. 4.8 skyrių „Atskirų nepageidaujamų reakcijų aprašymas“.

4 Ši nepageidaujama reakcija buvo nustatyta vykdant afavirenzos, emtricitabino ar tenofoviro dizoproksilio priežiūrą jiems patekus į rinką. Dažnis buvo apskaičiuotas statistiniu skaičiavimu, pagrįstu bendru pacientų, gydytų afavirenzos tyrimuose (n = 3 969) skaičiumi ar gavusių emtricitabiną randomizuotuose kontroliuojamuose tyrimuose (n = 1 563), ar gavusių tenofoviro dizoproksilį randomizuotuose kontroliuojamuose tyrimuose ir išplėstoje informacijos rinkimo programoje (n = 7 319) skaičiumi.

Atskirų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Išbėrimas. Klinikiniuose efavirenzo tyrimuose dažniausiai pastebėtas lengvas ar vidutinio sunkumo makulopapulinis odos išbėrimas, kuris atsirado per pirmąsias dvi gydymo efavirenzu savaites. Daugumai pacientų jis išnyko per vieną mėnesį toliau vartojant efavirenzą. Atripla galima vėl pradėti vartoti, jeigu jo buvo nebevartojama dėl išbėrimo. Vėl pradėjus gerti Atripla, rekomenduojama vartoti tinkamą antihistamininį vaistą ir (arba) kortikosteroidą.

Psichikos simptomai. Pacientams, kuriems yra buvę psichikos sutrikimų, sunkių nepageidaujamų psichikos reakcijų rizika yra didesnė. Jos išvardytos 2 lentelės efavirenzo stulpelyje.

Nervų sistemos simptomai. Nervų sistemos sutrikimo simptomai dažnai pasireiškia dėl Atripla sudėtyje esančio efavirenzo. Efavirenzo klinikiniuose kontroliuojamuose tyrimuose nervų sistemos simptomus (nuo vidutinių iki sunkių) patyrė 19 % (sunkius 2 %) pacientų. 2 % pacientų nutraukė gydymą dėl šių simptomų. Simptomai dažniausiai prasideda per pirmąsias dvi gydymo savaites, paprastai po pirmųjų 2–4 savaičių išnyksta. Jie gali pasireikšti dažniau, kai Atripla vartojama valgant, galimai dėl padidėjusios efavirenzo koncentracijos kraujo plazmoje (žr. 5.2 skyrių). Vaisto vartojimas prieš miegą pagerina šių simptomų toleravimą (žr. 4.2 skyrių).

Kepenų nepakankamumas dėl efavirenzo. Vaistui patekus į rinką gauta keletas pranešimų apie kepenų nepakankamumą, įskaitant ir tų pacientų, kurie prieš tai nesirgo kepenų liga ir neturėjo žinomų rizikos faktorių. Kepenų nepakankamumas kai kuriais atvejais pasižymėjo žaibiška eiga ir prireikė kepenų transplantacijos arba baigėsi mirtimi.

Inkstų pažeidimas. Kadangi Atripla gali sukelti inkstų pažeidimą, rekomenduojama stebėti inkstų funkcionavimą (žr. skyrių 4.4 ir skyrių 4.8, Saugumo savybių stebėseną). Proksimalinė inkstų tubulopatija paprastai praedavo arba susilpnėdavo, nutraukus tenofoviro dizoproksilio vartojimą. Tačiau kai kuriems pacientams, nepaisant tenofoviro dizoproksilio vartojimo nutraukimo, kreatinino klirenso sumažėjimas visiškai nepraėjo. Pacientams, kuriems yra inkstų veiklos sutrikimo rizika (pvz., pacientams, kuriems yra pradinių inkstų veiklos sutrikimo rizikos faktorių, pažengusi ŽIV liga, arba pacientams, kurie kartu vartoja nefrotoksinius vaistus), yra padidėjusi rizika, kad inkstų veiklos sutrikimo visiškai išgydyti nepavyks, nepaisant tenofoviro dizoproksilio vartojimo nutraukimo (žr. 4.4 skyrių).

Laktacidozė. Vartojant tenofovirą dizoproksilį vieną arba kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistais, nustatyta laktacidozės atvejų. Polinkį turintiems pacientams, pavyzdžiui, sergantiems nekompensuota kepenų liga (CPT, C klasės) (žr. 4.3 skyrių) arba kartu vartojantiems vaistinių preparatų, kurie žinomi kaip sukeliantys laktacidozę, gydymo tenofoviru dizoproksiliu laikotarpiu yra padidėjusi sunkios laktacidozės, kuri gali būti mirtina, rizika.

Metabolizmo padidėjimas. Gydymo antiretrovirusiniais preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje (žr. 4.4 skyrių).

Imuniteto reaktyvacijos sindromas. ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems SARG pradžioje yra labai nuslopintas imunitetas, asimptominė ar likusi oportunistinė infekcija gali sukelti sunkią uždegiminę reakciją. Taip pat buvo pranešta apie autoimuninius sutrikimus (pvz., Greivso ligą ir autoimuninę epilitą), tačiau praneštas jų pradžios laikas yra labiau kintamas ir šie reiškiniai galimi per daug mėnesių nuo gydymo pradžios (žr. 4.4 skyrių).

Kaulų nekrozė. Pastebėti kaulų nekrozės atvejai, ypač pacientams, kuriems yra gerai žinomų rizikos veiksnių, sergantiems progresavusia ŽIV liga arba ilgai gavusiems SARG. Kaulų nekrozės atvejų dažnis nežinomas (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

Nėra pakankamai duomenų apie vartojimą vaikams (jaunesniems kaip 18 metų amžiaus asmenims), todėl vartoti Atripla vaikams nerekomenduojama (žr. 4.2 skyrių).

Kitos pacientų grupės

Senyvi pacientai. Atripla nebuvo tirtas su pacientais, vyresniais kaip 65 metų amžiaus. Senyviems pacientams labiau tikėtina sumažėjusi kepenų ar inkstų veikla, todėl gydyti senyvus pacientus Atripla reikia atsargiai (žr. 4.2 skyrių).

Pacientai, kurių inkstų veikla sutrikusi. Kadangi tenofoviro dizoproksilis gali daryti toksinį poveikį inkstams, rekomenduojama atidžiai sekti inkstų funkcionavimą pacientams, gydomiems Atripla, kuriems yra bet koks lengvas inkstų veiklos sutrikimas (žr. 4.2, 4.4 ir 5.2 skyrius).

ŽIV ir kartu HBV ar HCV infekuoti pacientai. Tik nedidelis skaičius pacientų buvo infekuoti HBV (n = 13) arba HCV (n = 26) tyrime GS-01-934. Nepageidaujamų efavirenzo, emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio reakcijų pobūdis pacientams, kartu infekuotiems ir ŽIV / HBV arba ŽIV / HCV buvo panašus į ŽIV infekuotų pacientų. Vis dėlto tikėtina, kad šių pacientų populiacijoje AST ir ALT kiekio padidėjimas pasireiškia dažniau nei bendrojoje ŽIV infekuotų pacientų populiacijoje.

Hepatito paūmėjimas nutraukus gydymą. ŽIV užsikrėtusiems pacientams, kartu infekuotiems HBV, nutraukus gydymą gali atsirasti klinikinių ir laboratorinių hepatito požymių (žr. 4.4 skyrių).

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokiais įtariamas nepageidaujamas reakcijas atsižvelgiant į V priede nurodytą nacionalinę pranešimo sistemą.

4.9 Perdozavimas

Kai kurie pacientai, atsitiktinai pavartoję efavirenzo po 600 mg du kartus per parą, pranešė, kad padaugėjo nervų sistemos sutrikimo simptomų. Vienas pacientas patyrė nevalingų raumenų susitraukimų.

Perdozavimo atveju būtina stebėti pacientą, ar neatsiras toksinis poveikis (žr. 4.8 skyrių), ir, jei reikia, taikyti standartinį palaikomąjį gydymą.

Neabsorbuotam efavirenzui pašalinti galima vartoti aktyvintosios anglies. Perdozavus specifinio efavirenzo priešnuodžio nėra. Efavirenzas stipriai jungiasi su baltymais, todėl netikėtina, kad dializės metu iš kraujo pasisals reikšmingas jo kiekis.

Taikant hemodializę galima pašalinti iki 30 % emtricitabino ir maždaug 10 % tenofoviro dozės. Nėra žinoma, ar emtricitabinas ir tenofoviras gali būti pašalinti peritoninės dializės būdu.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – sisteminio poveikio antivirusiniai preparatai, antivirusiniai vaistiniai preparatai ŽIV infekcijai gydyti, deriniai. ATC kodas – J05AR06

Veikimo mechanizmas ir farmakodinaminis poveikis

Efavirenzas yra ŽIV-1 NNATI. Jis nekonkurenciniu būdu slopina ŽIV-1 atvirkštinę transkriptazę (toliau – AT) ir reikšmingai neslopina antrojo žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV-2) AT ar ląstelių dezoksiribonukleino rūgščių (toliau – DNR) polimerazių (alfa, beta, gama ir delta). Emtricitabinas yra

nukleozido citidino analogas. Tenofoviro dizoproksilis *in vivo* yra konvertuojamas į tenofovirą, kuris yra nukleozido monofosfatas (nukleotidas), adenoзино monofosfato analogas.

Emtricitabinas ir tenofoviras ląstelių fermentų fosforilinami iki emtricitabino trifosfato ir tenofoviro difosfato. *In vitro* tyrimai rodo, kad būdami kartu ląstelėse tiek emtricitabinas, tiek tenofoviras gali būti visiškai fosforilinti. Emtricitabino trifosfatas ir tenofoviro difosfatas konkurenciniu būdu slopina ŽIV-1 atvirkštinę transkriptazę, dėl ko nutrūksta DNR grandinės sintezė.

Tiek emtricitabino trifosfatas, tiek tenofoviro difosfatas silpnai slopina žinduolių DNR polimerazę ir nesukelia toksinio poveikio mitochondrijoms *in vitro* ir *in vivo*.

Širdies elektrofiziologija

Efavirenzo poveikis QTc intervalui vertintas atviro, pozityviai ir placebo kontroliuoto vienos kintamos sekos 3 periodų, 3 gydymo būdų kryžminio QT tyrimo metu. Jame dalyvavo 58 sveiki tiriamieji, turėję CYP2B6 polimorfizmą. Efavirenzo vidutinė C_{max} CYP2B6 *6/*6 genotipo tiriamiesiems 14 dienų vartojusiems efavirenzo po 600 mg per parą, buvo 2,25 karto didesnė negu CYP2B6 *1/*6 genotipo. Nustatyta tiesioginė priklausomybė tarp efavirenzo koncentracijos ir QTc intervalo pailgėjimo. Remiantis efavirenzo koncentracijos ir QTc trukmės ryšiu, CYP2B6 *6/*6 genotipo tiriamiesiems, 14 dienų vartojusiems efavirenzo po 600 mg per parą, vidutinis QTc pailgėjimas yra 8,7 msek., o jo 90 % pasikliautinio intervalo viršutinė riba – 11,3 msek. (žr. 4.5 skyrių).

Antivirusinis aktyvumas *in vitro*

Irodytas efavirenzo antivirusinis aktyvumas prieš daugumą žmogaus neturinčių B izoliatų (A, AE, AG, C, D, F, G, J ir N potipių), bet jo antivirusinis aktyvumas prieš O grupės virusus buvo mažesnis. Emtricitabinas parodė antivirusinį aktyvumą prieš ŽIV-1 dangalus A, B, C, D, E, F ir G. Tenofovirus parodė antivirusinį aktyvumą prieš ŽIV-1 dangalus A, B, C, D, E, F, G ir O. Tiek emtricitabinas, tiek tenofovirus parodė padermei specifinį aktyvumą prieš ŽIV-2 ir antivirusinį aktyvumą prieš HBV.

Derinių tyrimuose, kuriuose *in vitro* buvo vertintas efavirenzo kartu su emtricitabinu, efavirenzo kartu su tenofoviru bei emtricitabino kartu su tenofoviru bendras antivirusinis aktyvumas, buvo stebėtas papildomas sinergistinis poveikis.

Atsparumas

Atsparumas efavirenzui gali būti išvestas *in vitro* ir gautas pakeitus vieną ar keletą aminorūgščių ŽIV-1 AT, tarp jų pakaitai L100I, V108I, V179D ir Y181C. K103N buvo dažniausias AT pakaitas, stebėtas virusų izoliatuose, gautuose iš pacientų, kuriems klinikinių efavirenzo tyrimų metu pasireiškė virusų kiekio atkrytis. Be to, stebėti AT pakaitai 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 ar 225 padėtyse, tačiau rečiau ir dažnai tik kartu su K103N. Kryžminis atsparumas efavirenzui, nevirapinui ir delavirdinui *in vitro* rodo, kad dėl K103N pakaito išnyksta jautrumas visiems trims NNATI.

Efavirenzo ir NRTI tarpusavio kryžminio atsparumo galimybė yra maža, nes yra skirtingos prisijungimo prie viruso vietos ir skirtingi veikimo mechanizmai. Efavirenzo ir PI kryžminio atsparumo galimybė yra maža, nes jie veikia skirtingus fermentus.

Atsparumas emtricitabinui ar tenofovirui nustatytas *in vitro* ir kai kuriems ŽIV-1 infekuotiems pacientams, o jis emtricitabinui išsivysto dėl M184V ar M184I mutacijos, o tenofovirui dėl K65R pakaito AT. Emtricitabinui atsparūs virusai su M184V/I mutacija buvo kryžmiškai atsparūs lamivudinui, tačiau išliko jautrūs didanozinui, stavudinui, tenofovirui ir zidovudinui. K65R mutaciją taip pat gali selekcionuoti abakaviras ar didanozinas, ji sumažina jautrumą šiems vaistiniams preparatams bei lamivudinui, emtricitabinui ir tenofovirui. Tenofoviro dizoproksilio reikia vengti skirti pacientams, turintiems ŽIV-1 padermių su K65R mutacija. Tiek K65R, tiek M184V/I mutacijos išlieka visiškai jautrios efavirenzui. Be to, tenofovirus selekcionavo K70E pakaitą ŽIV-1 atvirkštinėje transkriptazėje ir šiek tiek sumažino jautrumą abakavirui, emtricitabinui, lamivudinui ir tenofovirui.

Pacientų, kurių ŽIV-1 turėjo tris ar daugiau su timidino analogais susijusias mutacijas (TAM), iš kurių viena buvo arba M41L, arba L210W pakaitas AT, jautrumas tenofoviro dizoproksiliui buvo sumažėjęs.

Atsparumas in vivo (antiretrovirusiniais vaistais negydytiems pacientams). 144 savaitių trukmės atvirame atsitiktinių imčių klinikiniam tyrime (GS-01-934), kuriame antiretrovirusiniais vaistais negydytiems pacientams buvo skiriamas efavirenzas, emtricitabinas ir tenofoviro dizoproksilis kaip atskiri vaistiniai preparatai (arba kaip efavirenzos ir fiksuotos emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio (Truvada) deriniai nuo 96 iki 144 savaitės), genotipavimas buvo atliktas su plazmos ŽIV-1 izoliatais, gautais iš visų pacientų, kuriems 144-ąją savaitę buvo patvirtintas ŽIV RNR kiekis didesnis kaip 400 kopijų/ml arba kurie anksti nutraukė vaisto vartojimą, (žr. *Klinikinę patirtis*). 144 savaitę:

- Mutacija M184V/I išsivystė 2 iš 19 (10,5 %) tirtų pacientų izoliatų efavirenzos + emtricitabino + tenofoviro dizoproksilio grupėje ir 10 iš 29 (34,5 %) tirtų pacientų efavirenzos + lamivudino ir zidovudino grupėje (p dydis < 0,05, Fisherio tiksliojo testo lyginant visus pacientus efavirenzos + emtricitabino + tenofoviro dizoproksilio grupėje su lamivudino ir zidovudino grupe).
- Tarp tirtų virusų K65R arba K70E mutacijų neatsirado.
- Genotipinis atsparumas efavirenzui, daugiausia dėl K103N mutacijos, išsivystė vienasams, kurie buvo gauti: 13 iš 19 (68 %) pacientų efavirenzos, emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio grupėje ir 21 iš 29 (72 %) pacientų efavirenzos, lamivudino ir zidovudino grupėje. Atsparumą lemiančių mutacijų santrauka pateikiama 3 lentelėje.

3 lentelė. Atsparumo atsiradimas klinikiniam tyrime GS-01-934 iki 144-osios savaitės

	Efavirenzas + emtricitabinas + tenofoviro dizoproksilis (N = 244)		Efavirenzas + lamivudinas ir zidovudinas (N = 243)	
Atsparumo analizė 144-ąją savaitę	19		31	
Gydymo metu rasti genotipai	19	(100 %)	29	(100 %)
Atsparumas efavirenzui ¹	13	(68 %)	21	(72 %)
K103N	8	(42 %)	18*	(62 %)
K101E	3	(16 %)	3	(10 %)
G190A/S	2	(10,5 %)	4	(14 %)
Y188C/H	1	(5 %)	2	(7 %)
V108I	1	(5 %)	1	(3 %)
P225H	0		2	(7 %)
M184V/I	2	(10,5 %)	10*	(34,5 %)
K65R	0		0	
K70E	0		0	
TAMs ²	0		2	(7 %)

* p dydis < 0,05, Fisherio tiksliojo Exact testu palyginus visus efavirenzos, emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio grupės pacientus su visais efavirenzos, lamivudino ir zidovudino grupės pacientais.

1 Kitos atsparumą efavirenzui nulemiančios mutacijos buvo A98G (n = 1), K103E (n = 1), V179D (n = 1) ir M230L (n = 1).

2 Su timidino analogais susijusios mutacijos buvo D67N (n = 1) ir K70R (n = 1).

Tyrimo GS-01-934 atviroje pratęstoje fazėje, kurioje pacientai gavo Atripla nevalgę, pastebėti 3 papildomi atsparumo atvejai. Visi 3 tiriamieji gavo fiksuotą dozių lamivudino ir zidovudino (Combivir) bei efavirenzos derinį 144 savaites, o po to jiems pradėtas duoti Atripla. 240 savaitę (96 savaites vartojant Atripla) ir 204 savaitę (60 savaitžių vartojant Atripla) dviem pacientams, kuriems buvo patvirtintas virusologinis atkrytis, išsivystė su atsparumu NNATI susiję efavirenzos pakaitai, įskaitant K103N, V106V/I/M ir Y188Y/C atvirkštinės transkriptazės pakaitus. Trečiasis tiriamasis jau pereidamas į Atripla pratęstąją fazę turėjo su atsparumu NNATI susijusius efavirenzos pakaitus bei M184V su atsparumu atvirkštinei transkriptazei susijusį emtricitabino pakaitą ir jam pasireiškė silpnas nei optimalus virusologinis atsakas, o 180 savaitę (36 savaites vartojant Atripla) išsivystė K65K/R, S68N bei K70K/E su atsparumu NATI susiję pakaitai.

Papildoma informaciją apie atsparumą šiems vaistiniams preparatams *in vivo* žr. kiekvienos sudedamosios dalies Preparato charakteristikų santraukoje.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

144 savaitių trukmės atviraime atsitiktinių imčių klininiame tyrime (GS-01-934) anksčiau antiretrovirusiniais vaistais negydyti ŽIV-1 infekuoti pacientai gavo arba vieną kartą per parą efavirenzo, emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio dozę, arba fiksuotą lamivudino ir zidovudino derinį (Combivir) du kartus per parą ir efavirenzą vieną kartą per parą (žr. Truvada Preparato charakteristikų santrauką). Pacientams, kurie pabaigė 144 savaitių trukmės gydymą bet kurioje tyrimo GS-01-934 atšakoje, buvo suteikta galimybė tęsti gydymą atviroje pratęstoje Atripla tyrimo fazėje, kai Atripla vartotas nevalgius. Duomenys yra gauti iš 286 pacientų, kurie pakeitė gydymą į Atripla: 167 anksčiau vartojo efavirenzą, emtricitabiną ir tenofoviro dizoproksilį, o 126 anksčiau vartojo Combivir ir efavirenzą. Abiejų pradinio gydymo grupių pacientams, tyrimo atviroje pratęstoje fazėje gautus duomenis lyginant su Atripla, išsilaikė intensyvus virusologinis slopinimas. 82 % pacientų ŽIV-1 RNR koncentracija plazmoje išliko mažiau nei 50 kopijų/ml, o 85 % pacientų – mažiau nei 400 kopijų/ml po 96 gydymo Atripla savaitių (visų į tyrimą įtrauktų pacientų analizė, trūkstami duomenys vertinami kaip neigiami).

Tyrimas AI266073 buvo 48 savaitių trukmės atviraime atsitiktinių imčių klininis ŽIV-1 infekuotų pacientų tyrimas, kuriame lygintas Atripla veiksmingumas su antiretrovirusiniu gydymu, susidedančiu iš bent dviejų nukleozidų ar nukleotidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorių (NATI) su proteazių inhibitoriumi arba nenukležidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriumi, bet ne su deriniu, kuriame yra visos Atripla veikliosios medžiagos (efavirenzas, emtricitabinas ir tenofoviro dizoproksilis). Atripla buvo vartojama nevalgius (žr. 4.2 skyrių). Pacientai niekada ankstesnio antiretrovirusinio gydymo metu nebuvo patyrę virusologinio gydymo neveiksmingumo, neturėjo žinomų ŽIV-1 mutacijų, kurios suteikia atsparumą kuriai nors iš trijų Atripla sudedamųjų dalių bei pacientams mažiausiai tris mėnesius prieš pradedant tyrimą buvo virusologinis slopinimas. Pacientams gydymas buvo arba pakeistas į Atripla (n = 203), arba jie toliau tęsė ankstesnį antiretrovirusinį gydymą (n = 97). 48 savaitių duomenys rodo, kad pacientams, kuriems gydymas atsitiktinės atrankos būdu buvo pakeistas į Atripla, išliko didelis, panašus į sukeltą ankstesnio gydymo, virusologinis slopinimas (žr. 4 lentelę).

4 lentelė. 48 savaitių veiksmingumo duomenys, gauti klininiame tyrime AI266073, kuriame Atripla skirta pacientams, kuriems yra sudėtinio antiretrovirusinio gydymo sukeltas virusologinis slopinimas

Vertinamoji baigtis	Gydymo grupė		Skirtumas tarp Atripla ir ankstesnio gydymo (95 % PI)
	Atripla (N = 203) n/N (%)	Toliau tęsė ankstesnį gydymą (N = 97) n/N (%)	
Pacientai, turintys < 50 ŽIV-1 RNR kopijų/ml			
PVR (KM)	94,5 %	85,5 %	8,9 % (nuo –7,7 % iki 25,6 %)
M = atmetas	179/181 (98,9 %)	85/87 (97,7 %)	1,2 % (nuo –2,3 % iki 6,7 %)
M = nepakankamas	179/203 (88,2 %)	85/97 (87,6 %)	0,5 % (nuo –7,0 % iki 9,3 %)
Modifikuotas LOCF	190/203 (93,6 %)	94/97 (96,9 %)	–3,3 % (nuo –8,3 % iki 2,7 %)
Pacientai, turintys < 200 ŽIV-1 RNR kopijų/ml			
PVR (KM)	98,4 %	98,9 %	–0,5 % (nuo –3,2 % iki 2,2 %)
M = atmetas	181/181 (100 %)	87/87 (100 %)	0 % (nuo –2,4 % iki 4,2 %)
M = nepakankamas	181/203 (89,2 %)	87/97 (89,7 %)	–0,5 % (nuo –7,6 % iki 7,9 %)

PVR (KM): Grynas virusologinis atsakas, įvertintas *Kaplan Meier* (KM) metodu

M: Trūkstamas

Modifikuotas LOCF: post-hoc analizė, kai pacientai, kuriems nepasireiškė virusologinis atsakas arba kurie nutraukė vaisto vartojimą dėl nepageidaujamų reiškinių, buvo laikomi nesėkmingai gydytais. Kitiems iš tyrimo pasitraukusiems pacientams taikytas LOCF (paskutinio atlikto stebėjimo) metodas.

Dvi stratifikuotas grupes išanalizavus atskirai, atsako dažnis pacientams, anksčiau gydytiems proteazės inhibitoriais, buvo mažesnis vietoje ankstesnių vaistų paskui vartojus Atripla [PVR (jautrumo analizė) 92,4 % Atripla ir 94 % SBR grupės pacientams; skirtumas (95 % pasikliautinasis

intervalas) –1,6 % (–10 %, 6,7 %)]. Ankstesnėje NNATI stratifikuotoje grupėje atsako dažnis Atripla grupės pacientams buvo 98,9 %, SBR – 97,4 %, skirtumas (95 % pasikliautinis intervalas) 1,4% (–4 %, 6,9 %).

Panaši tendencija buvo stebima išanalizavus retrospektyvinio kohortinio tyrimo pogrupį, sudarytą iš gydymą gavusių pacientų, kurių ŽIV-1 RNR koncentracija tyrimo pradžioje buvo < 75 kopijos/ml (surinkti 20 mėn. trukmės duomenys, žiūrėti 5 lentelę).

5 lentelė. Grynojo virusologinio atsako palaikymas (Kaplando Mejerio proc. (standartinė paklaida) [95 proc. PI]) po 48 savaičių laikotarpio gydymą gavusiems pacientams, kurių ŽIV-1 RNR koncentracija tyrimo pradžioje buvo < 75 kopijos/ml ir kuriems ankstesnis gydymas buvo pakeistas į gydymą Atripla; duomenys pateikti pagal ankstesniojo antiretrovirusinio gydymo tipą („Kaiser Permanente“ pacientų duomenų bazė).

Ankstesnis gydymas veikliosiomis Atripla medžiagomis (N = 299)	Ankstesnis gydymas NNATI grupės preparatais (N = 104)	Ankstesnis gydymas NNATI grupės preparatais (N = 39)
98,9 % (0,6 %) [96,8 %, 99,7 %]	98,0 % (1,4 %) [92,3 %, 99,5 %]	93,4 % (4,5 %) [76,2 %, 98,3 %]

Klinikinių Atripla tyrimų su dar negydytais arba intensyviai gydytais pacientais duomenų kol kas nėra. Klinikinės Atripla skyrimo patirties nėra pacientams, kuriems taikant pirmąjį antiretrovirusinį gydymą arba gydant kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistinėmis preparatais yra nepakankamas virusologinis slopinimas.

Pacientai, koinfekuoti ŽIV kartu su HBV

Ribota klinikinė patirtis su pacientais, infekuotais ŽIV kartu su HBV, rodo, kad, skiriant emtricitabiną arba tenofoviro dizoproksilį sudėtiniam antiretrovirusiniam ŽIV infekcijos gydymui, taip pat sumažėja HBV DNR (3 log₁₀ sumažėjimas arba, atitinkamai, nuo 4 iki 5 log₁₀ sumažėjimas) (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

Atripla saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 18 metų amžiaus nebuvo nustatytas.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Atskiros efavirenzo, emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio farmacinės formos buvo naudojamos skirtingiems ŽIV infekuotiems pacientams, norint nustatyti efavirenzo, emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio farmakokinetiką. Vienos Atripla plėvele dengtos tabletės biologinis ekvivalentiškumas trims kartu vartojamiems preparatams (vienai efavirenzo 600 mg plėvele dengtai tabletei, vienai emtricitabino 200 mg kietai kapsulei ir vienai tenofoviro dizoproksilio 245 mg plėvele dengtai tabletei, atitinkamai 300 mg tenofoviro dizoproksilio fumarato) buvo ištirtas klinikiniame tyrime GS-US-177-0405 nevalgiusiems sveikiems savanoriams išgėrus vienkartinę dozę (žr. 6 lentelę).

6 lentelė. Klinikiniame tyrime GS-US-177-0105 gautų farmakokinetikos duomenų santrauka

Parametras	Efavirenzas (n = 45)			Emtricitabinas (n = 45)			Tenofoviro dizoprosilis (n = 45)		
	Bandinys	Standartas	GMR (%) (90 % PI)	Bandinys	Standartas	GMR (%) (90 % PI)	Bandinys	Standartas	GMR (%) (90 % PI)
C_{max} (ng/ml)	2 264,3 (26,8)	2 308,6 (30,3)	98,79 (92,28, 105,76)	2 130,6 (25,3)	2 384,4 (20,4)	88,84 (84,02; 93,94)	325,1 (34,2)	352,9 (29,6)	91,46 (84,64, 98,83)
AUC_{0-t} (ng•val./ml)^a	125 623,6 (25,7)	132 795,7 (27,0)	95,84 (90,73, 101,23)	10 682,6 (18,1)	10 874,4 (14,9)	97,98 (94,90; 101,16)	1 948,8 (32,9)	1 969,0 (32,8)	99,29 (91,62; 108,32)
AUC_{inf} (ng•val./ml)	146 074,9 (33,1)	155 518,6 (34,6)	95,87 (89,63, 102,55)	10 854,9 (17,9)	11 054,3 (14,9)	97,96 (94,86; 101,16)	2 314,0 (29,2)	2 319,4 (30,6)	100,45 (93,22; 108,23)
T1/2 (val.)	180,6 (45,3)	182,5 (38,3)		14,5 (53,8)	14,6 (47,8)		18,9 (20,8)	17,1 (22,6)	

Bandinys: vienkartinė fiksuotos dozės sudėtinė tabletė, išgerta nevalgius.

Standartas: vienkartinė dozė, susidedanti iš 600 mg efavirenzos tabletės, 200 mg emtricitabino kapsulės ir 300 mg tenofoviro dizoprosilio tabletės, pavartota nevalgius.

Bandinio ir standarto parametrų vertės yra vidutinės (kintamumo koeficientas %).

GMR (*geometric least-squares mean ratio*) – geometrinis mažiausių kvadratų vidurkis, koeficientas.

PI – pasikliautinis intervalas

Absorbcija

ŽIV infekuotiems pacientams didžiausia efavirenzos koncentracija plazmoje buvo pasiekta po 5 valandų, pusiausvyrinė koncentracija pasiekta 6 – 7 valandą. 35 pacientų, vartojusių 600 mg efavirenzos vieną kartą per parą, pasiekus pusiausvyrinę koncentraciją C_{max} buvo 12,9 ± 3,7 μM (29 %), [vidurkis ± standartinis nuokrypis (SN) (variancijos koeficientas (% VK))] C_{min} – 5,6 ± 3,2 μM (57 %) ir AUC – 184 ± 73 μM•val. (40 %).

Emtricitabinas yra greitai absorbuojamas, didžiausia koncentracija plazmoje susidaro po 1-2 valandų po dozės pavartojimo. 20 ŽIV infekuotų pacientų išgėrus kartotines emtricitabino dozes, per visą 24 valandų dozavimo intervalą patiekus pusiausvyrinę koncentraciją C_{max} buvo 1,8 ± 0,7 μg/ml (vidurkis ± S.N.) (39 % VK), C_{min} – buvo 0,09 ± 0,07 μg/ml (80 %), AUC buvo 10,0 ± 3,1 μg•val./ml (31 %).

ŽIV-1 infekuotiems nevalgiusiems pacientams išgėrus vienkartinę 300 mg tenofoviro dizoprosilio dozę, maksimali tenofoviro koncentracija buvo pasiekta per vieną valandą, o C_{max} ir AUC (vidurkis ± S.N.) (% VK) vertės atitinkamai buvo 296 ± 90 ng/ml (30 %) ir 2287 ± 685 ng•val./ml (30 %). Nevalgiusiems pacientams išgėrus tenofoviro dizoprosilio, tenofoviro biologinis prieinamumas buvo maždaug 25 %.

Maisto poveikis

Atripla vartojimas valgio metu netirtas.

Vartojant efavirenzos kapsules su labai riebiu maistu vidutinis efavirenzos AUC padidėjo 28 %, o C_{max} 79 %, palyginti su vartojimu nevalgius. Vartojant tenofoviro dizoprosilį ir emtricitabiną kartu arba su labai riebiu maistu, arba su lengvu maistu, tenofoviro vidutinė AUC padidėjo 43,6 % ir 40,5 %, o C_{max} – 16 % ir 13,5 %, palyginti su vartojimu nevalgius, o emtricitabino ekspozicijos nepakito.

Atripla rekomenduojama vartoti nevalgius, nes maistas gali padidinti efavirenzos ekspoziciją, o tai gali padidinti nepageidaujamų reakcijų dažnį (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius). Numanoma, kad tenofoviro ekspozicija (AUC) bus maždaug 30 % mažesnė pavartojus Atripla esant tuščiam skrandžiui, palyginti su vienu tenofoviro dizoprosiliu, kai jis vartojamas valgant (žr. 5.1 skyrių).

Pasiskirstymas

Efavirenzas stipriai (daugiau kaip 99 %) jungiasi su žmogaus plazmos baltymais, daugiausiai albuminu.

Emtricitabino susijungimas su žmogaus plazmos baltymais *in vitro* yra mažiau kaip 4 % nepriklausomai nuo koncentracijos, jei ji nuo 0,02 iki 200 mikrogramų/ml. Sušvirkšto į veną emtricitabino pasiskirstymo tūris buvo maždaug 1,4 l/kg. Išgertas emtricitabinas plačiai pasiskirsto visame organizme. Vidutinis koncentracijų plazmoje ir kraujyje santykis buvo maždaug 1,0, o vidutinis koncentracijų sėkloje ir plazmoje santykis buvo maždaug 4,0.

Tenofoviro susijungimas su žmogaus plazmos ar serumo baltymais *in vitro* buvo atitinkamai mažiau nei 0,7 % ir 7,2 % esant tenofoviro koncentracijai 0,01–25 mikrogramo/ml. Sušvirkšto į veną tenofoviro pasiskirstymo tūris buvo maždaug 800 ml/kg. Išgertas tenofovirus plačiai pasiskirsto visame organizme.

Biotransformacija

Tyrimai su žmonėmis ir *in vitro* su žmogaus kepenų mikrosomomis parodė, kad daugiausiai efavirenzą metabolizuoja CYP sistema iki hidroksilintų metabolitų, kurie paskui gliukuronidami. Šie metabolitai neveikia ŽIV-1. Tyrimų *in vitro* duomenys leidžia teigti, kad CYP3A4 ir CYP2B6 yra pagrindiniai efavirenzą metabolizuojantys izozimai ir kad efavirenzas slopina CYP izozimus 2C9, 2C19 ir 3A4. Tyrimuose *in vitro* efavirenzas neslopina CYP2E1, o CYP2D6 ir CYP1A2 slopina tik esant koncentracijai, daug didesnei už kliniškai pasiekiamas koncentracijas.

Efavirenzos ekspozicija plazmoje gali padidėti pacientams, kurie turi CYP2B6 izozimo homozigotinį G516T genetinį variantą. Tokio ryšio klinikinė reikšmė nėra žinoma. Vis dėlto negalima atmesti didesnio dažnio ir sunkumo su efavirenzu susijusių neįsivaikintų reakcijų galimybes.

Nustatyta, kad efavirenzas indukuoja CYP3A4 ir CYP2B6, skatindamas savo paties metabolizmą, o tai kai kuriems pacientams gali būti kliniškai reikšminga. Neinfekuotiems savanoriams, kurie 10 parų vartojo po 200–400 mg per parą, nustatyta, kad 2–42 % mažesnė, negu numatyta kumuliacija ir trumpesnis galutinis pusinės eliminacijos laikotarpis – 40–55 valandos (vienkartinės dozės pusinės eliminacijos laikotarpis – 52–76 valandos). Taip pat nustatyta, kad efavirenzas indukuoja UGT1A1. Raltegraviro (UGT1A1 substrato) ekspozicija sumažėja, kai yra efavirenzos (žr. 4.5 skyriuje 1 lentelę.). Nors *in vitro* duomenys rodo, kad efavirenzas slopina CYP2C9 ir CYP2C19, pateikta prieštaringų duomenų ir apie šių fermentų substratų ekspozicijos padidėjimą ir sumažėjimą, kartu vartojant su efavirenzu *in vivo*. Šių duomenų bendro vartojimo poveikis neaiškus.

Emtricitabinas metabolizuojamas nedaug. Emtricitabino biotransformacija apima aktyviosios tiolio grupės oksidaciją iki 2'-sulfoksido diastereomerų (maždaug 9 % dozės) ir konjugaciją su gliukurono rūgštimi, susidarant 2'-O-gliukuronidui (maždaug 4 % dozės). *In vitro* tyrimais nustatyta, kad nei tenofoviro, nei tenofovirus, nei tenofovirus nėra CYP fermentų substratai. Nei emtricitabinas, nei tenofovirus *in vitro* neslopina vaistų metabolizmo, kuriame dalyvauja bent vienas svarbiausių žmogaus CYP izozimų, dalyvaujančių vaistų biotransformacijoje. Be to, emtricitabinas neslopina fermento UDP-glukono-5'-difosfogliukuroniltransferazės, atsakingo už gliukuronizavimą.

Eliminacija

Efavirenzos galutinis pusinės eliminacijos laikotarpis yra santykinai ilgas: mažiausiai 52 valandos po vienkartinės dozės (taip pat žr. anksčiau aprašyto bioekvivalentiškumo tyrimo duomenis) ir 40–55 valandos po kartotinių dozių. Maždaug 14–34 % žymėtojo efavirenzos dozės išsiskyrė su šlapimu ir mažiau kaip 1 % šios dozės – su šlapimu nepakitusio vaisto pavidalu.

Išgerto emtricitabino pusinės eliminacijos laikotarpis trunka maždaug 10 valandų. Emtricitabinas daugiausiai šalinamas pro inkstus su šlapimu (maždaug 86 % pavartotos dozės) ir su išmatomis

(maždaug 14 % dozės). Trylika procentų emtricitabino dozės randama šlapime trijų metabolitų pavidalu. Sisteminis vidutinis emtricitabino klirensas yra 307 ml/min.

Išgerto tenofoviro pusinės eliminacijos laikotarpis trunka maždaug 12–18 valandų. Tenofoviras daugiausia šalinamas pro inkstus, vykstant tiek filtracijai, tiek aktyviam pernešimui inkstų kanalėliuose. Suleidus jo į veną, maždaug 70–80 % nepakitusio tenofoviro išsiskiria su šlapimu. Tiriamas tenofoviro klirensas yra vidutiniškai maždaug 307 ml/min. Apskaičiuota, kad inkstų klirensas yra maždaug 210 ml/min., kas viršija glomerulų filtracijos greitį. Tai rodo, kad svarbų vaidmenį šalinant tenofovirą atlieka aktyvi sekrecija inkstų kanalėliuose.

Ypatingų pacientų grupių farmakokinetika

Amžius

Efavirenzo, emtricitabino ar tenofoviro farmakokinetikos tyrimai su senyvais pacientais (vyresni nei kaip 65 metų amžiaus) nebuvo atlikti.

Lytis

Emtricitabino ir tenofoviro farmakokinetika vyrams ir moterims yra panaši. Negausūs duomenys rodo, kad moterims gali būti didesnė efavirenzo ekspozicija, bet neatrodo, kad jos mažiau toleruotų efavirenzą.

Etninė grupė

Negausūs duomenys rodo, kad Azijos ir Ramiojo vandenyno salų pacientams efavirenzo ekspozicija yra didesnė, tačiau jie efavirenzą toleruoja ne blogiau.

Vaikų populiacija

Atripla farmakokinetikos kūdikių ar vaikų iki 18 metų amžiaus organizme tyrimų neatlikta (žr. 4.2 skyrių).

Inkstų veiklos sutrikimas

Efavirenzo, emtricitabino ir tenofoviro dizoprosilio, pavartotų atskiromis farmacinėmis formomis arba kaip Atripla, ŽIV infekuotų pacientų, kurių inkstų veikla sutrikusi organizme farmakokinetikos tyrimų neatlikta.

Farmakokinetikos rodikliai buvo nustatyti skiriant atskirais vaistiniais preparatais vienkartinės emtricitabino 200 mg arba tenofoviro dizoprosilio 245 mg dozes ŽIV neinfekuotiems pacientams, sergantiems įvairaus laipsnio inkstų veiklos sutrikimu. Inkstų veiklos sutrikimo laipsnis buvo nustatytas remiantis pradiniu kreatinino klirensu (KrKl) (normali inkstų veikla, kai $KrKl > 80$ ml/min.; lengvas inkstų veiklos sutrikimas – $KrKl = 50–79$ ml/min.; vidutinio sunkumo inkstų veiklos sutrikimas – $KrKl = 30–49$ ml/min.; sunkus inkstų veiklos sutrikimas – $KrKl = 10–29$ ml/min.).

Vidutinė emtricitabino ekspozicija (% VK) padidėjo nuo $12 \mu\text{g}\cdot\text{val./ml}$ (25 %) tiriamiesiems, kurių inkstų veikla normali, iki $20 \mu\text{g}\cdot\text{val./ml}$ (6 %) su lengvu, iki $25 \mu\text{g}\cdot\text{val./ml}$ (23 %) su vidutiniu ir iki $34 \mu\text{g}\cdot\text{val./ml}$ (6 %) pacientams su sunkiu inkstų veiklos sutrikimu.

Vidutinė tenofoviro ekspozicija (% VK) padidėjo nuo $2\,185 \text{ ng}\cdot\text{val./ml}$ (12 %) pacientams, kurių inkstų veikla normali, iki $3\,064 \text{ ng}\cdot\text{val./ml}$ (30 %) pacientams su lengvu, iki $6\,009 \text{ ng}\cdot\text{val./ml}$ (42 %) su vidutiniu ir iki $15\,985 \text{ ng}\cdot\text{val./ml}$ (45 %) pacientams su sunkiu inkstų veiklos sutrikimu.

Pacientams, kuriems yra paskutinė inkstų ligos stadija (PILS) ir yra reikalinga hemodializė, tarp dializių vaistinių preparatų ekspozicija labai padidėja – per 72 valandas iki $53 \mu\text{g}\cdot\text{val./ml}$ (19 %) emtricitabinui ir per 48 valandas iki $42\,857$ (29 %) $\text{ng}\cdot\text{val./ml}$ tenofovirui.

Efavirenzo farmakokinetika pacientų, kurių inkstų veikla pablogėjusi, organizme netirta. Vis dėlto mažiau kaip 1 % efavirenzo dozės pašalinama nepakitusiu pavidalu su šlapimu, todėl tikėtinas minimalus inkstų veiklos sutrikimų poveikis efavirenzo ekspozicijai.

Pacientams, turintiems vidutinio sunkumo ar sunkių inkstų veiklos sutrikimų (kreatinino klirensas mažesnis kaip 50 ml/min), Atripla skirti nerekomenduojama. Pacientams, turintiems vidutinio sunkumo ar sunkių inkstų veiklos sutrikimą, reikia koreguoti emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio dozavimo intervalą, tačiau to padaryti neįmanoma vartojant sudėtinę tabletę (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Kepenų veiklos sutrikimas

ŽIV infekuotų pacientų, kurių kepenų veikla sutrikusi organizme Atripla farmakokinetika netirta (žr. 5.2 skyrių). Pacientams, sergantiems lengvu kepenų veiklos sutrikimu, Atripla reikia skirti atsargiai (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Pacientams, turintiems sunkių kepenų veiklos sutrikimą, Atripla skirti draudžiama (žr. 4.3 skyrių) ir nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems nustatytas vidutinis kepenų veiklos sutrikimas. Efavirenzo vienkartinės dozės tyrimo metu vienam pacientui, turinčiam sunkių kepenų veiklos sutrikimą (*Child – Pugh – Turcotte* C klasė), efavirenzo pusinė eliminacijos trukmė dvigubai padidėjo, kas rodo gerokai didesnę vaisto kaupimosi galimybę. Kartotinių efavirenzo dozių tyrimo duomenimis, pacientams, turintiems lengvą kepenų veiklos sutrikimą (*Child – Pugh – Turcotte* A klasė), efavirenzo farmakokinetika reikšmingai nekito, palyginti su kontroline grupe. Nėra pakankamai duomenų, kad būtų galima nustatyti, ar daro įtaką efavirenzo farmakokinetikai vidutinio ar sunkaus laipsnio kepenų veiklos sutrikimas (*Child – Pugh – Turcotte* B ar C klasė).

Emtricitabino farmakokinetika HBV neinfekuotų pacientų, kuriems buvo įvairaus laipsnio kepenų veiklos nepakankamumas, organizme netirta. Apskritai emtricitabino farmakokinetika HBV infekuotųjų organizme buvo panaši į sveikų žmonių ir į ŽIV infekuotų pacientų.

Vienkartinė 245 mg tenofoviro dizoproksilio dozė buvo paskirta ŽIV neinfekuotiems pacientams, turintiems skirtingo laipsnio kepenų veiklos sutrikimų (pagal CPT klasifikaciją). Pacientams, kurių kepenų veikla sutrikusi, tenofoviro farmakokinetika nebuvo reikšmingai pakitusi, taigi dozės tokiems pacientams koreguoti nereikia.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Efavirenzas. Ikiklinikinių efavirenzo farmakologinio saugumo tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. Kartotinių dozių toksiškumo tyrimų metu buvo nustatyta tulžies takų hiperplazija ilgauodegių makakų rūšies beždžionėms, ≥ 1 metus gavusioms efavirenzo dozę, kurios vidutinis *AUC* buvo maždaug dvigubai didesnis, negu *AUC* žmonių, vartojančių rekomenduojamą dozę. Tulžies takų hiperplazija praėjo, nustačius naudoti vaistą. Žiurkėms pastebėta tulžies takų fibrozė. Neilgalaikių traukulių pasitaikė kai kurioms beždžionėms, ≥ 1 metus gavusioms efavirenzo dozę, kurios *AUC* buvo 4–13 kartų didesnis, negu *AUC* žmonių, vartojančių rekomenduojamą dozę.

Įprastinių genotoksiškumo tyrimų metu nepastebėta efavirenzo mutageniško ar klastogeniško poveikio. Kancerogeniškumo tyrimų metu nustatyti dažnesni kepenų ir plaučių navikų atvejai pelių patelėms, bet ne patinams. Navikų atsiradimo mechanizmas ir galima svarba žmonėms nežinoma. Kancerogeniškumo tyrimai su pelių patiniais ir žiurkių patelėmis kancerogeninio poveikio neparodė.

Reprodukcinio toksiškumo tyrimų metu žiurkėms nustatyta padidėjęs vaisiaus rezorbcijos dažnis. Efavirenzą šeriant žiurkėms ir triušiams apsigimimų nepastebėta. Tačiau ilgauodegių makakų rūšies beždžionėms sušėrus efavirenzo dozę, sukėlusią koncentraciją, panašią į žmonių plazmoje, 3 iš 20 jų vaisių ir naujagimių nustatyti apsigimimai. Vienam vaisiui nustatyta anencefalija, vienas anoftalmija su antriniu liežuvio padidėjimu, kitam – mikrooftalmija, trečiajam – nesuaugęs gomurys.

Emtricitabinas. Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo ir toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi ikiklinikinių emtricitabino tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Tenofoviro dizoproksilis. Farmakologinio saugumo ikiklinikinių tenofoviro dizoproksilio tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. Kartotinių dozių toksiškumo tyrimų su žiurkėmis,

šunimis ir beždžionėmis duomenimis, esant ekspozicijai, didesnei ar tokiai pat, kaip skiriant klinikinės dozes, nustatytas toksinis poveikis inkstams ir kaulams ir sumažėjusi fosfatų koncentracija kraujyje. Toksinis poveikis kaulams pasireiškė osteomaliacija (beždžionėms) ir sumažėjusiu kaulų mineralų tankiu (KMT) (žiurkėms ir šunims). Toksinis poveikis kaulams pasireiškė jaunosms suaugusioms žiurkėms ir šunims, esant ekspozicijai, ≥ 5 kartus viršijančiai vaikų ar suaugusiųjų ekspoziciją. Jaunoms infekuotoms beždžionėms pasireiškė toksinis poveikis kaulams, esant labai didelėms ekspozicijoms (≥ 40 kartų viršijančioms ekspoziciją pacientams), suleidus vaistą po oda. Tyrimų su žiurkėmis ir beždžionėmis duomenys parodė, kad galimai antrinis KMT sumažėjimas priklausė nuo fosfatų rezorbcijos sumažėjimo žarnyne.

Atliekant genotoksiškumo tyrimus gauti teigiami rezultatai *in vitro* pelių limfomos tyrime, neaiškūs Ames testo vienos padermės rezultatai ir silpnai teigiamas UDS testas su pagrindiniais žiurkių hepatocitais. Tačiau pelių kaulų čiulpų mikrobranduolių testas *in vivo* buvo neigiamas.

Kancerogeniškumo tyrimų metu sušeriant vaistą žiurkėms ir pelėms nustatyti nedažni atvejai dvilikapirštės žarnos navikų pelėms, duodant ypač dideles dozes. Nepanašu, kad šie navikai turėtų kokią nors reikšmę žmonėms.

Toksinio poveikio reprodukcijai tyrimai su žiurkėmis ir triušiais neparodė poveikio poravimuisi, vaisingumui, vaikingumui ar vaisiui. Tačiau, peri-postnatalinių toksiškumo tyrimų metu, skiriant tenofoviro dizoproksilio patelėms toksiškas dozes, nustatytas sumažėjęs gyvybingumo indeksas ir palikuonių svoris.

Emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio derinys. Vieno mėnesio ar mažiau trukusiuose šio dviejų komponentų derinio genotoksiškumo ir kartotinių dozių toksiškumo tyrimuose su šunimis nebuvo nustatyta toksinio poveikio padidėjimo, palyginti su tyrimais atliktais su atskirais derinio komponentais.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės branduolys

Kroskarmeliozės natrio druska

Hiprolozė

Magnio stearatas (E572)

Mikrokristalinė celiuliozė (E460)

Natrio laurilsulfatas

Tabletės plėvelė

Juodasis geležies oksidas

Raudonasis geležies oksidas

Makrogolis 3350

Polivinilo alkoholis

Indigotinas

Titano dioksidas (E171)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

4 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Buteliuką laikyti sandarų.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukas su polipropileno vaikų sunkiai atidaromu dangteliu, po 30 plėvele dengtų tablečių ir su silikagelio sausikliu.

Yra tiekiamos tokių dydžių pakuotės: išorinėse dėžutėse yra 1 buteliukas su 30 plėvele dengtų tablečių ir 90 plėvele dengtų tablečių (3 buteliukai po 30 tablečių).

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Airija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERAS (MAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2007 m. gruodžio 13 d.

Paskutinio perregistravimo data 2012 m. rugsėjo 17 d.

10. TEKSTO REKVIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRENTI

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD sąrašas*), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Neberregistruotas vaistinis preparatas

**III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

Neberregistruotas vaistinis preparatas

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKO IR DĖŽUTĖS ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Atripla 600 mg/200 mg/245 mg plėvele dengtos tabletės
efavirenzas/emtricitabinas/tenofoviras dizoproksilis

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 600 mg efavirenzo, 200 mg emtricitabino ir 245 mg tenofoviro dizoproksilio (fumarato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 plėvele dengtų tablečių
90 plėvele dengtų tablečių (3 buteliukai po 30 tablečių)

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Trilpa iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Buteliuką laikyti sandarų.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/07/430/001 30 plėvele dengtų tablečių
EU/1/07/430/002 90 plėvele dengtų tablečių (3 buteliukai po 30 tablečių)

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Atripla [tik ant išorinės pakuotės]

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas sudarytas iš unikaliu identifikatoriumi. [tik ant išorinės pakuotės]

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC {numeris}
SI {numeris}
N {numeris}
[tik ant išorinės pakuotės]

Nebereģistrēotas vaistinis preparātas

B. PAKUOTĒS LAPĒLS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Atripla 600 mg/200 mg/245 mg plėvele dengtos tabletės efavirenzas/emtricitabinas/tenofoviras dizoproksilis

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Atripla ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Atripla
3. Kaip vartoti Atripla
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Atripla
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Atripla ir kam jis vartojamas

Atripla sudėtyje yra trys veikliosios medžiagos, kurios vartojamos gydyti žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) infekciją.

- Efavirenzas yra nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorius (NNATI)
- Emtricitabinas yra nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorius (NATI)
- Tenofoviras yra nukleotidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorius (NtATI)

Kiekviena iš šių veikliųjų medžiagų, dar žinomų kaip antiretrovirusiniai vaistai, sutrikdo fermentą atvirkštinę transkriptazę, kuri yra būtina kad virusas galėtų daugintis.

Atripla gydoma Žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) infekcija suaugusiems nuo 18 metų ir vyresniems, kurie jau buvo gydyti kitais antiretrovirusiniais vaistais ir kurių ŽIV-1 infekcija yra kontroliuojama mažiausiai tris mėnesius. Pacientas negali būti anksčiau patyręs nesėkmingą ŽIV gydymą.

2. Kas žinotina prieš vartojant Atripla

Atripla vartoti negalima

- jeigu yra **alergija** efavirenzui, emtricitabinui, tenofovirui, tenofoviro dizoproksiliui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai, išvardytai 6 skyriuje;
- jeigu sergate sunkia kepenų liga;
- jeigu Jums yra širdies sutrikimų, pavyzdžiui, sutrikęs elektrinis širdies laidumas, vadinamasis pailgėjęs QT intervalas, dėl kurio Jums kyla didelė sunkių širdies ritmo sutrikimų (*Torsade de Pointes*) rizika;
- jeigu kas nors iš Jūsų šeimos narių (tėvų, senelių, brolių arba seserų) staiga mirė nuo širdies sutrikimo arba jiems nuo gimimo buvo širdies sutrikimų;

- jeigu gydytojas Jums sakė, kad Jums padidėjęs arba sumažėjęs elektrolitų (pvz., kalio arba magnio) kiekis kraujyje;
- **jeigu šiuo metu vartojate** bet kurį iš šių vaistų (taip pat žr. „Kiti vaistai ir Atripla“):
 - **astemizolą ar terfenadiną** (vartojami gydyti šienligę ar kitas alergijas)
 - **bepiridilį** (vartojamas gydyti širdies ligas)
 - **cisapridą** (vartojamas mažinti rėmens graužimą)
 - **elbasvirą / grazoprevirą** (vartojami hepatitui C gydyti)
 - **skalsių alkaloidus** (pavyzdžiui, ergotaminą, dihidroergotaminą, ergonoviną ir metilergonoviną) (vartojami migrenos ir klasterinių galvos skausmų gydymui)
 - **midazolamą ar triazolamą** (vartojami, kad padėtų užmigti)
 - **pimozidą, imipraminą, amitriptiliną arba klomipraminą** (vartojamų kai kurioms psichikos ligoms gydyti)
 - **jonažoles (*Hypericum perforatum*)** (augalinis preparatas, vartojamas nuo depresijos ir nerimo);
 - **vorikonazolą** (vartojamas gydyti grybelinėms infekcijoms);
 - **flekainidą, metoprololį** (vartojami nereguliariam širdies ritmui koreguoti);
 - **tam tikrų antibiotikų** (makrolidų, fluorochinolonų, imidazolo darinų);
 - **triazolo grupės vaistų nuo grybelio;**
 - **tam tikrų vaistų nuo maliarijos;**
 - **metadoną** (vartojamą priklausomybei nuo opiatų gydyti).

→ **Jeigu vartojate bet kurį iš šių vaistų, nedelsiant pasakykite savo gydytojui.** Šių vaistų vartojimas kartu su Atripla galėtų sukelti sunkų ar gyvybei pavojingą šalutinį poveikį arba šie vaistai tinkamai neveiks.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su savo gydytoju ar vaistininku prieš pradėdami vartoti Atripla.

- Vartodami šį vaistą **Jūs vis dar galite užkrėsti ŽIV kitus žmones**, nors rizika dėl efektyvaus antiretrovirusinio gydymo yra sumažėjusi. Pasitarkite su gydytoju dėl atsargumo priemonių, kad neužkrėstumėte kitų žmonių. Šis vaistas ŽIV infekcijos neišgydo. Nors ir vartojate Atripla, Jums vis tiek gali išsivystyti ŽIV infekcija susijusios infekcijos ar kitos ligos.
- Būtinai, kad vartojant Atripla Jūs stebėtų Jūsų gydytojas.
- **Pasakykite savo gydytojui,**
 - **jei vartojate kitus vaistus**, kurių sudėtyje yra efavirenzo, emtricitabino, tenofoviro disoproksilio, tenofoviro alafenamido, lamivudino ar adefoviro dipivoksilio. Kartu su bet kuriuo iš šių vaistų Atripla vartoti draudžiama.
 - **jeigu sergate ar anksčiau sirgote inkstų liga**, ar jei tyrimai parodė, kad Jūsų inkstų veikla sutrikusi. Jeigu Jums yra vidutinio sunkumo ar sunki inkstų liga, Atripla vartoti nerekomenduojama.

Atripla gali paveikti Jūsų inkstus. Prieš gydymą Jūsų gydytojas gali Jums paskirti kraujo tyrimus, norėdamas įvertinti inkstų veiklą. Be to, Jūsų gydytojas gali paskirti kraujo tyrimus gydymo metu, norėdamas stebėti inkstų veiklą.

Atripla paprastai nevartojama su kitais vaistais, kurie gali pažeisti Jūsų inkstus (žr. *Kiti vaistai ir Atripla*). Jei tai neišvengiama, Jūsų gydytojas kas savaitę stebės Jūsų inkstų veiklą.

- **jeigu Jums yra širdies sutrikimų, pavyzdžiui, sutrikęs elektrinis širdies laidumas, vadinamasis pailgėjęs QT intervalas.**

- **jeigu esate sirgę psichikos liga**, įskaitant depresiją ir piktnaudžiavimą vaistais ar alkoholiu. Nedelsdami pasakykite savo gydytojui, jei pasijutote prislėgti, atsirado minčių apie savižudybę ar keistų minčių (žr. 4 skyrių *Galimas šalutinis poveikis*).
- **jeigu Jums yra buvę konvulsijų (priepuolių ar traukulių)** ar Jūs anksčiau buvote gydomi prieštraukuliniaisiais vaistais, tokiais kaip karbamazepinas, fenobarbitalis ir fenitoinas. Jeigu Jūs vartojate kurį nors iš šių vaistų, gydytojui gali reikėti patikrinti prieštraukulinių vaistų kiekį Jūsų kraujyje, norint įsitikinti, ar jis nėra pakitęs vartojant Atripla. Jūsų gydytojas gali paskirti Jums kitą vaistą nuo traukulių.
- **jeigu esate sirgęs kepenų liga, įskaitant lėtinį aktyvų hepatitą**. Pacientams, sergantiems kepenų liga, įskaitant lėtinį aktyvų hepatitą B ar C, ir gydomiems antiretrovirusinių vaistų deriniu, yra didesnė sunkių ir galimai pavojingų gyvybei kepenų sutrikimų rizika. Jūsų gydytojas gali atlikti kraujo tyrimą, kad patikrintų, ar gerai veikia Jūsų kepenys arba gali Jums šį vaistą pakeisti kitu. **Nevartokite Atripla, jeigu sergate sunkia kepenų liga** (žr. ankstesniame 2 skyriuje *Atripla vartoti negalima*).

Jeigu sergate hepatitu B, gydytojas rūpestingai parinks Jums geriausią gydymo planą. Dvi Atripla veikliosios medžiagos – tenofoviro dizoproksilis ir emtricitabinas – šiek tiek veikia prieš hepatito B virusą, nors emtricitabinas nėra patvirtintas hepatitui B gydyti. Hepatito B simptomai gali pasunkėti nutraukus gydymą Atripla. Tokiu atveju Jūsų gydytojas gali reguliariai tirti Jūsų kraują, kad patikrintų, ar gerai dirba Jūsų kepenys (žr. 3 skyrių, *Nustojus vartoti Atripla*).

- Nepriklausomai nuo to, ar sirgote kepenų liga, ar ne, gydytojas reguliariai tirs Jūsų kraują, kad patikrintų kepenų veiklą
- **jeigu esate vyresni nei 65 metai**. Ištirta nepakankamai vyresnių nei 65 metų pacientų. Jeigu Jūs vyresni kaip 65 metų ir Jums paskirta Atripla, Jūsų gydytojas rūpestingai Jus stebės.
- **Pradėjus vartoti Atripla stebėkite, ar neatsiras:**
 - **svaigulio, sunkaus užmigimo, mieguistumo, sunkumo susikaupti ar nenormalaus sapnavimo požymių**. Šis šalutinis poveikis gali prasidėti pirmąją ar antrąją gydymo parą ir paprastai po 2-4 savaitių išnyksta.
 - **bet kokių odos išbėrimo požymių**. Atripla gali sukelti odos išbėrimą. Jeigu Jūs matote bet kokius sunkaus išbėrimo su pūslelėmis ar karščiavimu požymius, liaukitės vartoję Atripla ir iškart kreipkitės į gydytoją. Jeigu Jums buvo pasireiškęs išbėrimas vartojant kitus NNATI, vartojant Atripla gali būti didesnė išbėrimo rizika.
 - **bet kokių uždegimo ar infekcijos požymių**. Kai kuriems pacientams, kuriems yra progresavusi ŽIV infekcija (AIDS) ir buvusiomis oportunistinėmis infekcijomis, netrukus po gydymo nuo ŽIV pradžios anksčiau buvusi infekcija gali sukelti uždegimą. Manoma, kad šie simptomai yra dėl organizmo imuninės sistemos atsako pagerėjimo, įgalinančio organizmą kovoti su infekcijomis, kurios gali tūnoti organizme be aiškių simptomų. Jeigu pastebėsite bet kokius infekcijos simptomus, iškart kreipkitės į savo gydytoją.

Pradėjus vartoti vaistų ŽIV sukeltai infekcinei ligai gydyti, be oportunistinių infekcijų, Jums gali atsirasti ir autoimuninių sutrikimų (tai būklės, kurios pasireiškia imuninei sistemai puolant sveikus kūno audinius). Autoimuniniai sutrikimai gali pasireikšti per daug mėnesių nuo gydymo pradžios. Jeigu pastebite bet kokius infekcijos simptomus ar kitokius simptomus, pvz., raumenų silpnumą, silpnumą, prasidedantį nuo plaštakų ar pėdų ir plintantį į liemenį, palpitaciją, drebulį arba padidėjusį aktyvumą, nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją dėl būtino gydymo.

- **kaulų sutrikimai.** Kai kuriems sudėtinio antiretrovirusinio gydymo vartojantiems pacientams gali išsivystyti kaulų liga, vadinama osteonekroze (kaulų audinio žūtis dėl kraujo pritekėjimo į kaulą sumažėjimo). Sudėtinio antiretrovirusinio gydymo trukmė, kortikosteroidų, alkoholio vartojimas, stiprus imuniteto slopinimas, didesnis kūno masės indeksas, tarp kitų, gali būti vieni iš daugelio šios ligos išsivystymo rizikos faktorių. Osteonekrozės požymiai yra sąnarių sustingimas, gėla ir skausmai, ypač šlaunikaulio, kelių ir pečių, ir judėjimo sunkumai. Jei pastebėsite kurį nors iš šių simptomų, pasakykite savo gydytojui.

Poveikis kaulams (kuris pasireiškia nuolatiniu ar stipresniu kaulų skausmu ir kartais sukelia lūžius) gali atsirasti dėl inkstų kanalėlių ląstelių pažeidimų (žr. 4 skyrių *Galimas šalutinis poveikis*). Pasakykite gydytojui, jei Jums skauda kaulus arba patyrėte kaulų lūžių.

Tenofoviras dizoproksilis (Atripla sudedamoji dalis) taip pat gali sukelti kaulų masės mažėjimą. Vertinant apskritai, tenofoviro dizoproksilio poveikis suaugusiųjų ilgalaikiai kaulų sveikatai ir lūžių rizikai atėityje nėra aiškus. Pasakykite gydytojui, jei žinote, kad Jums yra osteoporozė. Osteoporoze sergantiems pacientams kaulų lūžių rizika yra didesnė.

Vaikams ir paaugliams

- **Neduokite Atripla vaikams** ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams. Atripla vartojimas vaikams ir paaugliams kol kas netirtas.

Kiti vaistai ir Atripla

Su tam tikrais vaistais Atripla vartoti negalima. Nepateikti 2 skyriaus pradžioje esančiame poskyryje *Atripla vartoti negalima*. Jame įrašyti kai kurie dažnai vartojami vaistai ir kai kurie augaliniai preparatai (tarp jų ir jonažolės), kurie gali sukelti sunkią sąveiką.

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai **pasakykite gydytojui** arba vaistininkui.

Be to, Atripla negalima vartoti su bet kokiais vaistiniaisiais preparatais, kurių sudėtyje yra efavirenzo (nebent rekomenduotų gydytojas), emtricitabino, tenofoviro dizoproksilio, tenofoviro alafenamido, lamivudino arba adefoviro dipiroksilio.

Jeigu vartojate kitų vaistų, kurie gali pažeisti inkstus, **pasakykite savo gydytojui**. Kai kurie iš jų, pvz.:

- aminoglikozidai, vankomicinas (bakterinių infekcijų gydymui skirti vaistai);
- foskarnetas, gancikloviras, cidofoviras (virusinių infekcijų gydymui skirti vaistai);
- amfotericinas B, pentamidinas (grybelinių infekcijų gydymui skirti vaistai);
- interferonas-2 (vartojamas vėžio gydymui).
- steroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU, kaulų ar raumenų skausmui malšinti).

Galima Atripla sąveika ir su kitais vaistais, įskaitant augalinius preparatus, pvz., ginkmedžio lapų ekstraktus. Dėl to gali pakisti Atripla ar kitų vaistų kiekis kraujyje. Tai gali sutrikdyti tinkamą vaistų veikimą arba pasunkinti bet kurį šalutinį poveikį. Esant reikalui, gydytojas gali koreguoti vaisto dozę arba ištirti kiekį Jūsų kraujyje. **Jeigu vartojate kurį nors iš toliau išvardytų vaistų, būtinai pasakykite gydytojui arba vaistininkui:**

- **Vaistai, kurių sudėtyje yra didanozino (ŽIV infekcijai gydyti).** Vartojant Atripla su kitais antivirusiniais vaistais, kurių sudėtyje yra didanozino, gali padidėti didanozino kiekis Jūsų kraujyje ir sumažėti CD4 ląstelių skaičius. Reti, kartais mirtini, kasos uždegimo, laktatacidozės (kraujyje per daug pieno rūgšties) atvejai pastebėti tada, kai kartu buvo vartoti vaistai, kurių

sudėtyje yra tenofoviro dizoproksilio ir didanozino. Jūsų gydytojas rūpestingai apsvarys, ar gydyti Jus vaistais, kurių sudėtyje yra tenofoviro ir didanozino.

- **Kiti ŽIV infekcijai gydyti vartojami vaistai.** Tai proteazių inhibitoriai: darunaviras, indinaviras, lopinaviras ir ritonaviras, ritonaviras arba ritonaviru sustiprintas atazanaviras arba sakvinaviras. Jūsų gydytojas į tai atsižvelgs prieš paskirdamas Jums alternatyvius vaistus arba keisdamas proteazės inhibitoriaus dozę. Taip pat pasakykite gydytojui, jeigu vartojate maraviroko.
- **Vaistai, vartojami hepatito C viruso infekcijai gydyti:** elbasviras / grazopreviras, glecapreviras / pibrentasviras, sofosbuviras / velpatasviras, sofosbuviras / velpatasviras / voksilapreviras.
- **Vaistai, vartojami riebalų kiekiui kraujyje sumažinti (kitai dar vadinami statinais).** Tai atorvastatinas, pravastatinas ir simvastatinas. Atripla gali sumažinti statinų kiekį Jūsų kraujyje. Gydytojas nustatys Jūsų cholesterolio kiekį ir, jei reikia, pakoreguos Jūsų vartojamo statino dozę.
- **Vaistai, vartojami konvulsijoms ar traukuliams gydyti (prieštraukuliniai vaistai).** Tai karbamazepinas, fenitoinas, fenobarbitalis. Atripla gali sumažinti vaistų nuo traukulio kiekį Jūsų kraujyje. Karbamazepinas gali sumažinti vieno iš sudedamųjų Atripla dalių efavirenzo kiekį kraujyje. Jūsų gydytojui gali prireikti į tai atsižvelgti skiriant Jums kitą vaistą nuo traukulių.
- **Vaistai, vartojami bakterinėms infekcijoms,** įskaitant tuberkuliozę ir susijusią imunodeficito sindromu (IIDS) susijusį *mycobacterium avium* kompleksą, **gydyti.** Tai klaritromicinas, rifabutinas ir rifampicinas. Jūsų gydytojui gali reikėti keisti dozę ar paskirti kitą antibiotiką. Be to, gydytojas gali paskirti Jums papildomą efavirenzo dozę ŽIV infekcijai gydyti.
- **Vaistai, vartojami grybelių infekcijai gydyti (priešgrybeliniai vaistai).** Tai itraconazolas arba pozakonazolas. Atripla gali sumažinti itraconazolo ar pozakonazolo kiekį kraujyje. Jūsų gydytojui gali reikėti į tai atsižvelgti ir paskirti Jums kitą priešgrybelinį vaistą.
- **Vaistai, vartojami maliarijai gydyti.** Tai atovakvonas ir proguanilas arba artemeteras ir lumefantrinas. Atripla gali sumažinti atovakvoną ir proguanilą arba artemetero ir lumefantrino kiekį kraujyje.
- **Hormoninis kontraceptikas, pvz., geriamasis ar injekuojamasis (pvz., „Depo-Provera“) ar kontraceptinis implantas (pvz., „Implanon“):** turėtumėte taip pat naudoti patikimą barjerinį kontracepcijos metodą (žr. skyrių „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“). Atripla gali susilpninti hormoninių kontraceptikų poveikį. Kai kurios moterys, vartojusios efavirenzo, Atripla sudėtinės dalies, ir naudojusios kontraceptinį implantą, pastoję, nors nebuvo įrodyta, kad efavirenzas gali susilpninti kontracepciją.
- **Sertralinas,** vaistas depresijai gydyti. Gydytojui gali reikėti keisti Jūsų sertralino dozę.
- **Bupropionas,** vaistas depresijai gydyti arba padėti mesti rūkyti. Gydytojui gali prireikti keisti Jūsų bupropiono dozę.
- **Diltiazemas ar panašūs vaistai (vadinami kalcio kanalų blokatoriais).** Kai Jūs pradėsite vartoti Atriplą, gydytojui gali reikėti koreguoti Jūsų kalcio kanalų blokatorių dozę.
- **Vaistiniai preparatai, skirti apsaugoti nuo transplantuoto organo atmetimo** (dar vadinami imunitetą slopinančiais vaistais), pvz., ciklosporinas, sirolimuzas ar takrolimuzas. Kai pradėsite arba baigiate gydymą Atripla, jūsų gydytojas atidžiai tikrins imunitetą slopinančių vaistų kiekį Jūsų plazmoje ir galbūt patikslins dozę.
- **Varfarinas arba acenokumarolis** (vaistai, naudojami kraujo krešėjimui mažinti): gydytojui gali reikėti keisti varfarino arba acenokumarolio dozę.
- **Linkmedžio lapų ekstraktas** (augalinis preparatas).
- **Metamizolas,** vaistas skausmui ir karščiavimui gydyti.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galite būti nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju ar vaistininku.

Gydymo Atripla metu ir 12 savaičių po jo moteriai pastoti negalima. Jūsų gydytojas norėdamas įsitikinti, kad prieš gydymą Atripla nesate nėščia, gali pareikalauti iš Jūsų, kad atliktumėte nėštumo testą.

Jeigu galite pastoti Atripla vartojimo metu, Jums reikia naudoti patikimas barjerinės kontracepcijos formas (pavyzdžiui, prezervatyvus) kartu su kitais kontracepcijos metodais, įskaitant geriamuosius kontraceptikus (tabletes) ar kitokius hormoninius kontraceptikus (pavyzdžiui, implantus ar injekcijas). Efavirenzas, viena iš Atripla veikliųjų medžiagų, baigus gydymą kuriam laikui gali išlikti Jūsų kraujyje, todėl, kaip aprašyta pirmiau, Jūs turite ir toliau vartoti kontraceptines priemones dar 12 savaičių baigus vartoti Atripla.

Jeigu esate nėščia ar ketinate pastoti, nedelsdama pasakykite savo gydytojui. Jeigu esate nėščia, Atripla vartoti galite tik tokiu atveju, jeigu Jūs ir Jūsų gydytojas nusprendė, kad to neabejotinai reikia.

Nėštumo metu efavirenzo vartojusių gyvūnų vaisiams ir moterų kūdikiams stebėti sunkūs apsigimimai.

Prieš vartojant bet kokį vaistą, būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku.

Jei Atripla vartojote nėštumo metu, gydytojas gali prašyti reguliariai atlikti kraujo ir kitokius diagnostinius tyrimus, kad galėtų stebėti Jūsų vaiko vystymąsi. Vaikams, kurių motinos nėštumo metu vartojo NATI, apsaugos nuo ŽIV nauda yra didesnė už galimą šalutinio poveikio pavojų.

Gydymosi Atripla metu nežindykite. Tiek ŽIV, tiek Atripla sudedamosios dalys gali patekti į motinos pieną ir stipriai pakenkti Jūsų kūdikiui.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Atripla gali sukelti svaigulį, mieguistumą ar pabloginti dydus. Jeigu jaučiate tokį poveikį, nevairuokite ir nevaldykite jokių mechanizmų ar mašinų.

Atripla sudėtyje yra natrio

Šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Atripla

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojama dozė yra:

Viena tabletė, vartojama per burną vieną kartą per parą. Atripla reikia nuryti nevalgius (dažniausiai tai reiškia, kad 1 valandą prieš arba 2 valandas po valgio), geriausia prieš miegą. Tai gali sušvelninti tam tikrą nepageidaujamo poveikį (pvz. svaigulį ar mieguistumą). Nurykite Atripla tabletę nesukramtę, užgerdami vandeniu.

Atripla reikia vartoti kiekvieną dieną.

Jeigu Jūs ir Jūsų gydytojas nusprendė nutraukti kurios nors vienos Atripla sudedamosios dalies vartojimą, ŽIV infekcijos gydymui efavirenzas, emtricitabinas ir (arba) tenofoviro dizoproksilis Jums gali būti paskirti atskirai arba kartu su kitais vaistais.

Ką daryti pavartojus per didelę Atripla dozę?

Jeigu Jūs atsitiktinai išgėrėte per daug Atripla tablečių, Jums gali padidėti šio vaisto nepageidaujamo poveikio rizika (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“). Patarimo kreipkitės į savo gydytoją arba artimiausią greitosios pagalbos skyrių. Turėkite su savimi tablečių buteliuką, kad galėtumėte lengvai parodyti, ko Jūs vartojote.

Pamiršus pavartoti Atripla

Svarbu nepraleisti nė vienos Atripla dozės.

Jeigu pamiršote pavartoti Atripla dozę ir dar nepraėjo 12 valandų nuo to laiko, kai įprastai geriate dozę, išgerkite ją iš karto, kai tik galite, o kitą tabletę gerkite įprastu metu.

Jeigu jau beveik atėjo laikas kitai dozei (iki jos vartojimo liko mažiau kaip 12 valandų), praleistos tabletės nebegerkite. Palaukite ir vartokite kitą dozę įprastu metu. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą tabletę.

Jeigu išvėmėte tabletę (per 1 valandą po Atripla suvartojimo), turite gerti kitą tabletę. Nelaukite kol ateis laikas kitai dozei. Jeigu vėmėte vėliau, nei po 1 valandos po Atripla suvartojimo, kitos tabletės gerti nereikia.

Nustojus vartoti Atripla

Nepasitarę su savo gydytoju nenustokite vartoti Atripla. Gydomo Atripla sustabdymas gali rimtai pakenkti Jūsų atsakui į būsimą gydymą. Jei nebevartojote Atripla, prieš pradėdami vartoti Atripla tabletes pasakykite savo gydytojui. Jeigu turite problemų arba reikia koreguoti dozę, Jūsų gydytojas atsižvelgs į tai skirdamas atskiras Atripla sudedamąsias dalis.

Kai Jums lieka nebedaug Atripla tablečių, išsiskykite jų iš savo gydytojo ar vaistininko. Tai labai svarbu, nes virusų kiekis gali pradėti didėti, jei nors ir trumpam vaisto nebevartojate. Virusas gali tapti atsparesnis gydymui.

Jeigu esate infekuotas ŽIV ir hepatito B virusu yra ypač svarbu nesustabdyti gydymo Atripla, prieš tai nepasitarus su savo gydytoju. Kai kurių pacientų kraujo tyrimai ar simptomai parodė, kad sustabdžius gydymą emtricitabinu ar tenofoviro disopoksiliu (dviem iš trijų Atripla sudedamųjų dalių) jų hepatito eiga pablogėjo. Nustojus vartoti Atripla, Jūsų gydytojas gali rekomenduoti atnaujinti hepatito B gydymą. Jums gali reikėti 4 mėnesius po gydymo nutraukimo reguliariai atlikti kraujo tyrimus, norint patikrinti, kaip veikia Jūsų kepenys. Kai kuriems pacientams su pažengusia kepenų liga ar ciroze nerekomenduojama nutraukti gydymo, nes tai gali pabloginti hepatitą, kas gali būti grėsminga gyvybei.

→ Nedelsdami pasakykite gydytojui apie naujus ar neįprastus simptomus, atsiradusius nutraukus gydymą, ypač apie tuos, kuriuos siejate su hepatito B infekcija.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Gydymo metu ŽIV metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie poveikiai iš dalies gali būti susiję su sveikatos būklės pagerėjimu ir gyvenimo būdu, o lipidų pokyčiai – su kitais atvejais yra susiję su vaistų nuo ŽIV vartojimu. Jūsų gydytojas tirs, ar neatsiranda tokių pokyčių.

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Galimas šalutinis poveikis: nedelsiant praneškite savo gydytojui

- **Pieno rūgšties acidozė** (pieno rūgšties kiekio padidėjimas kraujyje) yra **retas** (galintis paveikti iki 1 iš 1000 pacientų) bet sunkus šalutinis poveikis, kuris gali būti pavojingas gyvybei. Laktatacidozės požymiai gali būti šie:
 - gilus ir dažnas kvėpavimas;
 - mieguistumas;

- šleikštulys (pykinimas), vėmimas ir skrandžio skausmas.

→ Jeigu manote, kad Jums gali būti pieno rūgšties acidozė, nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją.

Kitas galimas sunkus nepageidaujamas poveikis

Šis nepageidaujamas poveikis yra **nedažnas** (gali paveikti iki 1 iš 100 pacientų):

- alerginės reakcijos (padidėjęs jautrumas), kurios gali sukelti sunkias odos reakcijas (*Stevens-Johnson* sindromas, daugiaformė raudonė; žr. 2 skyrių);
- veido, lūpų, liežuvio ar gerklės patinimas;
- elgesys, susijęs su pykčiu, mintys apie savižudybę, keistos mintys, paranoja, negalėjimas atlikti namų ūkio darbų, bloga nuotaika, realiai nesančių daiktų matymas ar girdėjimas (haliucinacijos), bandymai nusižudyti, asmenybės pokyčiai (psichozė), katatonija (būklė, kai pacientas gana ilgą laiką būna nejudrus ir nekalba);
- kasos uždegimo sukeltas pilvo (skrandžio) skausmas;
- užmaršumas, sumišimas, priepuoliai (traukuliai), nerišli kalba, tremoras (drebenimas);
- dėl kepenų uždegimo atsiradęs odos ar akių pageltimas, niežulys ar pilvo (skrandžio) skausmas;
- inkstų kanalėlių pažeidimas.

Šalutinis poveikis psichikai, be anksčiau išvardyto, gali būti delirija (halucinacijos, įsitikinimai), neurozė. Kai kurie pacientai nusižudė. Šie reiškiniai dažniau pasitaiko tiems, kurie jau sergo psichikos liga. Visada nedelsdami pasakykite savo gydytojui, jei pajutote šiuos simptomus.

Nepageidaujamas poveikis kepenims. Jeigu esate infekuoti hepatito B virusu, nutraukus gydymą Jums gali pablogėti hepatito simptomai (žr. 3 skyrių).

Šis nepageidaujamas poveikis yra **retas** (gali paveikti iki 1 iš 1000 pacientų):

- kepenų nepakankamumas, kai kuriais atvejais mirtinas ar užsibaigiantis kepenų persodinimu. Dažniausiai tai atsitinka tiems pacientams, kurie jau serga kepenų liga, tačiau yra gauta pranešimų apie kepenų nepakankamumą pacientams, nesirgusiems kepenų liga;
- inkstų uždegimas, gausus šlapinimasis ir troškulys;
- skausmas nugaroje dėl inkstų pakenkimo, įskaitant inkstų nepakankamumą. Jūsų gydytojas galės atlikti kraujo tyrimus, kad patikrintų, ar Jūsų inkstai gerai veikia;
- kaulų suminkštėjimas (pasireiškiantis kaulų skausmais ir kartais kaulų lūžiais) kurį gali sukelti inkstų kanalėlių pažeidimas;
- kepenų suriebinimas.

→ Jei pastebėjote bet kokį minėtą poveikį pasakykite savo gydytojui.

Labai dažnas šalutinis poveikis

Šis nepageidaujamas poveikis yra **labai dažnas** (gali paveikti daugiau kaip 1 iš 10 pacientų):

- svaigulys, galvos skausmas, viduriavimas, šleikštulys (pykinimas), vėmimas;
- bėrimai (įskaitant bėrimą raudonais taškeliais ar dėmėmis, kartais su pūslelėmis ir odos patinimu), kurie gali būti alerginės reakcijos;
- silpnumas.

Be to, tyrimai gali parodyti:

- fosfatų kiekio kraujyje sumažėjimą;
- kraujyje padidėjusį kreatiniazės kiekį, kuris gali sukelti raumenų skausmą ir silpnumą.

Kitas galimas nepageidaujamas poveikis

Šis nepageidaujamas poveikis yra **dažnas** (gali paveikti iki 1 iš 10 pacientų):

- alerginės reakcijos;
- koordinacijos ir pusiausvyros sutrikimai;
- nerimas ar depresija;
- sunkumas užmigti, nenormalūs sapnai, sunkumas susikaupti, mieguistumas;
- skausmas, skrandžio skausmas;
- virškinimo sutrikimai, pasireiškiantys diskomfortu po valgio, pilvo pūtimu, gausiu dujų išėjimu (dujų susikaupimu žarnyne);
- apetito netekimas;
- nuovargis;
- niežulys;
- odos spalvos pokyčiai, tarp jų odos patamsėjimas, dažnai prasidedantys ant rankų ar pėdų.

Be to, tyrimai gali parodyti:

- mažą baltųjų kraujo kūnelių skaičių (sumažėjęs baltųjų kraujo kūnelių skaičius gali didinti Jūsų polinkį infekcijai);
- kepenų ir kasos sutrikimus;
- padidėjusį riebiųjų rūgščių (trigliceridų), bilirubino ar cukraus kiekį kraujyje.

Šis nepageidaujamas poveikis yra **nedažnas** (gali paveikti iki 1 iš 100 pacientų):

- raumenų irimas, raumenų skausmas ar silpnumas;
- anemija (mažas raudonųjų kraujo ląstelių kiekis);
- sukimosi ar svyravimo jausmas (galvos sukimas, spengimas, skambėjimas ir kitokie pastovūs garsai ausyse);
- neryškus matymas;
- šaltkrėtis;
- krūtų padidėjimas vyrams;
- sumažėjęs lytinis potraukis;
- veido paraudimas;
- burnos sausumas;
- padidėjęs apetitas.

Be to, tyrimai gali parodyti:

- kalio kiekio sumažėjimą kraujyje;
- kreatinino kiekio padidėjimą kraujyje;
- baltymų šlapime;
- cholesterolio kiekio padidėjimą kraujyje.

Dėl inkstų kanalėlių ląstelių pažeidimo galimas raumenų irimas, kaulų suminkštėjimas (su skausmais kauluose ir kartais lūžiais), raumenų skausmas, raumenų silpnumas ir kalio ar fosfatų kiekio kraujyje sumažėjimas.

Šis nepageidaujamas poveikis yra **retas** (gali paveikti iki 1 iš 1000 pacientų):

- niežintis bėrimas odoje, sukeltas reakcijos į saulės šviesą;

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai, naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Atripla

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant buteliuko ir dėžutės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Buteliuką laikyti sandari.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Atripla sudėtis

- Veikliosios medžiagos yra efavirenasas, emtricitabinas ir tenofoviras dizoproksilis. Kiekvienoje Atripla plėvele dengtoje tabletėje yra 600 mg efavireno, 200 mg emtricitabino ir 245 mg tenofoviro dizoproksilio (fumarato pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos tabletėje yra kroskarmelitozės natrio druska, hiprolozė, magnio stearatas, mikrokristalinė celiuliozė, natrio laurilsulfatas. Žr. 2 skyrių „Atripla sudėtyje yra natrio“.
- Pagalbinės medžiagos tabletės plėvelėje yra juodasis geležies oksidas, raudonasis geležies oksidas, makrogolis 3350, polivinilis alkoholis, talkas, titano dioksidas.

Atripla išvaizda ir kiekis pakuotėje

Atripla plėvele dengtos tabletės yra rausvos, kapsulės formos, kurių vienoje pusėje yra įspaustas skaičius „123“, o kita pusė lygi. Atripla tiekama buteliukais po 30 tablečių (su silikagelio sausikliu, kuris turi būti laikomas buteliuke, kad padėtų apsaugoti tabletes). Silikagelio sausiklis yra atskirame maišelyje, kurio praraižti negalima.

Yra tiekiamos tokio dydžio pakuotės: išorinėse dėžutėse yra 1 buteliukas su 30 plėvele dengtų tablečių ir 90 plėvele dengtų tablečių (3 buteliukai po 30 tablečių). Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas ir gamintojas

Registruotojas:

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Airija

Gamintojas:
Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Airija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

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 Poland 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 08 30

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

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

România

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

Slovenija

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

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Neberregistruotas vaistinis preparatas