

Zāles vairs nav reģistrētas

**I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Atripla 600 mg/200 mg/245 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 600 mg efavirenza (*efavirenz*), 200 mg emtricitabīna (*emtricitabine*) un 245 mg tenofovīra dizoproksila (*tenofovir disoproxil*) (fumarāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Rozā, kapsulas formas apvalkotā tablete, kuras izmērs ir 20 mm x 10,4 mm, ar iespiedumu "123" vienā pusē un gludu otru pusi.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Atripla ir efavirenza, emtricitabīna un tenofovīra dizoproksila fumarāta fiksētu devu kombinācija. Tās ir paredzētas cilvēka imūndeficīta vīrusa-1 (HIV-1) infekcijas ārstēšanai pieaugušajiem no 18 gadu vecuma, kuriem ar pašreizējo kombinēto pretretrovīrusu terapiju novēro virusoloģisko supresiju līdz HIV-1 RNS līmenim < 50 kopijas/ml. Pacientiem nedrīkst būt bijusi neveiksmīga neviena iepriekšējā pretretrovīrusu terapija un nedrīkst būt ļaundabīgi vīrusu celmi ar mutācijām, kas rada rezistenci pret ikvienu no trim Atripla aktīvajām vielām (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Ieguvumu no Atripla lietošanas pamato no nedēļu dati no klīniskā pētījuma, kur pacientiem ar stabilu vīrusu supresiju kombinēto pretretrovīrusu terapiju nomainīja uz Atripla (skatīt 5.1. apakšpunktu). Pašreiz nav pieejami dati no Atripla klīniskajiem pētījumiem iepriekš nekad neārstētiem pacientiem vai grūti ārstējamiem pacientiem.

Nav pieejami dati par Atripla lietošanu kopā ar citiem pretretrovīrusu līdzekļiem.

4.2. Devas un lietošanas veids

Terapija jāuzsāk ārstam ar pieredzi HIV infekcijas ārstēšanā.

Devas

Pieņemšana

Ieteicamā Atripla deva ir viena tablete perorāli vienu reizi dienā.

Ja pacients izlaidis Atripla devas lietošanu 12 stundu laikā kopš lietošanas laika, pacientam jālieto Atripla deva, cik ātri vien iespējams, un tad jāatsāk devu lietošana atbilstoši parastajam plānam. Ja pacients izlaidis Atripla devas lietošanu un ir pagājušas vairāk nekā 12 stundas kopš parastā lietošanas laika un gandrīz ir pienācis laiks nākamajai devai, pacientam deva ir jāizlaiž un jāatsāk devu lietošana atbilstoši parastajam plānam.

Ja 1 stundas laikā pēc Atripla ieņemšanas pacientam sākas vemšana, ir jālieto otra tablete. Ja pacientam sākas vemšana vairāk nekā 1 stundu pēc Atripla lietošanas, otra deva nav jālieto.

Atripla lietot iesaka tukšā dūšā, jo pārtikas produkti var pastiprināt efavirenza iedarbību un var palielināt nevēlamo blakusparādību biežumu (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktus). Lai uzlabotu efavirenza panesību nevēlamam blakusparādībām nervu sistēmā, zāles iesaka lietot īsi pirms gulētiešanas (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ir sagaidāms, ka pēc Atripla lietošanas tukšā dūšā tenofovīra iedarbība (AUC) samazināsies par aptuveni 30%, salīdzinot ar tenofovīra disoproksilu atsevišķi, kad tas lietots ar pārtiku (skatīt 5.2. apakšpunktu). Klīnisko datu skaidrojums par farmakokinētiskās iedarbības samazināšanos nav pieejams. Sagaidāms, ka pacientiem ar vīrusu supresiju šīs samazināšanās klīniskā nozīme varētu būt ierobežota (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ja jāpārtrauc ārstēšana ar kādu no Atripla sastāvdaļām vai nepieciešama devas pielāgošana, ir pieejami atsevišķi efavirenza, emtricitabīna un tenofovīra disoproksila preparāti. Lūdzu skatīt šo zāļu aprakstus.

Ja ārstēšana ar Atripla tiek pārtraukta, jāievēro, ka efavirenzam ir garš eliminācijas pusperiods (skatīt 5.2. apakšpunktu) un garš tenofovīra un emtricitabīna intracelulārais pusperiods. Tā kā šie medikamenti pacientiem atšķiras un jāņem vērā iespējamā rezistences attīstība, jāievēro HIV vai citu infekciju, ņemot vērā arī atcelšanas iemeslu.

Devas pielāgošana: ja lieto Atripla kopā ar rifampicīnu pacientiem, kuru ķermeņa masa ir 50 kg vai vairāk, var apsvērt papildus lietot efavirensu 200 mg/dienā (kopā 800 mg) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem pacientiem Atripla ir jānozīmē piesardzīgi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Neiesaka lietot Atripla pacientiem ar mēreniem vai smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss (CrCl) < 50 ml/min). Pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem nepieciešams pielāgot emtricitabīna un tenofovīra disoproksila devu lietošanas starplaiku, ko nevar izdarīt ar kombinēto tableti (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Atripla farmakokinētika pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav pētīta. Pacientus ar vieglu aknu slimību (A klase pēc *Child-Pugh-Turcotte* (CPT)) var ārstēt ar parastajām ieteiktajām Atripla devām (skatīt 4.3., 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Pacients rūpīgi jānovēro, vai nerodas blakusparādības, īpaši ar efavirenza lietošanu saistītie nervu sistēmas simptomi (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Ja Atripla lietošanu pārtrauc pacientiem ar HIV un HBV koinfekciju, šie pacienti rūpīgi jānovēro, vai neparādās hepatīta pasīvināšanās pazīmes (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Atripla drošība un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Atripla ieteicams lietot reizi dienā- norīt nesakožot, uzdzerot ūdeni.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām. Smagi aknu darbības traucējumi (C klase pēc CPT) (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Lietošana kopā ar terfenadīnu, astemizolu, cisapīdu, midazolāmu, tiazolāmu, pimozižu, bepridilu vai melnā rudzu grauda alkaloīdiem (piemēram, ergotamīnu, dihidroergotamīnu, ergonovīnu un

metilergonovīru). Efavirenza konkurence ar citohroma P450 (CYP) 3A4 enzīmu var inhibēt šo medikamentu metabolismu un radīt nopietnu un/vai dzīvībai bīstamu nelabvēlīgu reakciju (piemēram, sirds aritmijām, ilgstošai sedācijai vai elpošanas nomākumam) risku (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lietošana kopā ar elbasvīru/grazoprevīru, jo ir paredzams, ka elbasvīra un grazoprevīra koncentrācija plazmā būtiski samazināsies. Šī ietekme ir saistīta ar efavirenza rosinātu CYP3A4 vai P-gp indukciju, kas var izraisīt elbasvīra/grazoprevīra terapeitiskās iedarbības zudumu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lietošana kopā ar vorikonazolu. Efavirenzs nozīmīgi pazemina vorikonazola koncentrāciju plazmā, tai pat laikā arī vorikonazols nozīmīgi paaugstina efavirenza koncentrāciju plazmā. Tā kā Atripla ir fiksētu devu kombinēts produkts, efavirenza devu nevar izmainīt (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lietošana kopā ar zāļu līdzekļiem, kas satur asinszāli (*Hypericum perforatum*), jo pastāv risks, ka samazināsies koncentrācija plazmā un samazināsies efavirenza klīniskais efekts (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lietošana pacientiem ar:

- pēkšņas nāves vai iedzimtas QTc intervāla pagarināšanos elektrokardiogrammas izmaiņu anamnēzē vai kādu citu klīnisko stāvokli, kas zināms kā QTc intervālu pagarināošs,
- simptomātisku sirds aritmiju anamnēzē vai ar klīniski nozīmīgu bradikardiju vai sastrēguma sirds mazspēju, ko papildina samazināta kreisā kambara izviede /frakcija,
- smagiem elektrolītu līdzsvara traucējumiem, piem., hipokaliēmijai vai hipomagnēmijai.

Vienlaikus lietošana ar zālēm, kas zināmas kā QTc intervālu pagarināošas (proaritmiskas).

Šīs zāles ietver:

- IA un III klases pretaritmijas līdzekļus,
- neiroleptiskos līdzekļus, antidepresantus,
- noteiktas antibiotikas, ieskaitot dažas šādu klases zāles: makrolīdus, fluorhinolonus, imidazolu un triazola pretsēnīšu līdzekļus,
- noteiktus nesedatīvus antihistamīnus (terfenadīnu, astemizolu),
- cisaprīdu,
- flekainīdu,
- noteiktus pretmalārijas līdzekļus,
- metadonu (skatīt 4.4., 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Lietošana kopā ar citām zālēm

Tā kā Atripla ir fiksētu devu kombinācija, to nedrīkst lietot vienlaikus ar citām zālēm, kas satur tās pašas aktīvās vielas – emtricitabīnu vai tenofovīra dizoproksilu. Nedrīkst lietot Atripla kopā ar zālēm, kas satur efavirenzu, izņemot, ja tas nepieciešams devas pielāgošanai, piem., ar rifampicīnu (skatīt 4.2. apakšpunktu). Bez līdzības ar emtricitabīnu nedrīkst lietot Atripla vienlaikus ar tādiem citidīna analogiem kā lamivudīnu (skatīt 4.5. apakšpunktu). Nedrīkst lietot Atripla vienlaikus ar adefovīra difosfātu vai ar zālēm, kas satur tenofovīra alafenamīdu.

Nav ieteicams vienlaicīgi lietot Atripla un didanozīnu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Nav ieteicams vienlaicīgi lietot Atripla un sofosbuvīru/velpatasvīru vai sofosbuvīru/velpatasvīru/voksilaprevīru, jo ir sagaidāms, ka pēc efavirenza lietošanas velpatasvīra un voksilaprevīra koncentrācija plazmā mazināsies un izraisīs sofosbuvīra/velpatasvīra vai sofosbuvīra/velpatasvīra/voksilaprevīra terapeitiskās ietekmes samazināšanos (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pašlaik nav pieejami dati par Atripla drošumu un efektivitāti kombinācijā ar citiem pretretrovirāliem līdzekļiem.

Vienlaicīga lietošana kopā ar *Ginkgo biloba* ekstraktu nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pāreja no PI balstītas pretretrovirālas shēmas

Pašlaik pieejamie dati norāda uz tendenci, ka pacientiem, kuru pretretrovīrusu ārstēšana balstās uz PI, pāreja uz Atripla var samazināt atbildes reakciju uz terapiju (skatīt 5.1. apakšpunktu). Šiem pacientiem rūpīgi jāuzrauga vīrusu slodzes palielināšanās šiem pacientiem, jo efavirenza un proteāzes inhibitoru drošības profils blakusparādību ziņā atšķiras.

Oportūnistiskas infekcijas

Pacientiem, kuri lieto Atripla vai jebkuru citu pretretrovīrusu terapiju, var attīstīties oportūnistiskas infekcijas un citas HIV infekcijas komplikācijas, tādēļ pacienta rūpīga klīniskā novērošana jāveic ārstam, kuram ir pieredze ar HIV saistītu slimību pacientu ārstēšanā.

HIV transmisija

Lai gan ir pierādīts, ka efektīva vīrusu supresija, lietojot pretretrovīrusu terapiju, būtiski mazina seksuālas transmisijas risku, nevar izslēgt noteiktu atlikušo risku. Piesardzības pasākumi transmisijas novēršanai jāveic saskaņā ar nacionālajām vadlīnijām.

Pārtikas ietekme

Lietojot Atripla kopā ar pārtiku, var pastiprināties efavirenza iedarbība (skatīt 4.2. apakšpunktu) un var pieaugt nevēlamo blakusparādību biežums (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ieteicama lietot Atripla tukšā dūšā, vislabāk īsi pirms gulētiešanas.

Aknu slimība

Atripla farmakokinētika, drošums un efektivitāte pacientiem ar nozīmīgām aknu slimībām (skatīt 5.2. apakšpunktu) nav noteikta. Atripla ir kontrindicēta pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3. apakšpunktu) un nepietiekamas informācijas dēļ nav ieteicama pacientiem ar mēreniem aknu darbības traucējumiem (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tā kā efavirenzs galvenokārt metabolizējas CYP sistēmā, jāievēro piesardzība, nozīmējot Atripla pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem. Rūpīgi jānovēro efavirenza izraisītās blakusparādības šādiem pacientiem, īpaši nervu sistēmas simptomi. Lai novērstu aknu slimību, regulāri jāveic laboratoriska izmeklēšana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pacientiem ar jau esošiem aknu darbības traucējumiem, tostarp hronisku aktīvu hepatītu, kombinētas pretretrovīrusu terapijas (cART) laikā biežāk rodas aknu darbības traucējumi, tāpēc šie pacienti jānovēro atbilstoši standarta praksei. Ja novēro aknu slimības paasināšanos vai seruma transamināzes ilgstoši pārsniedz normas augšējo robežu vairāk nekā 5 reizes, jāizvērtē no Atripla terapijas gūtais labums saistībā ar iespējamo nozīmīgo hepatotoksicitātes risku. Jāapsver iespēja ārstēšanu uz laiku pārtraukt vai pavisam pārtraukt zāļu lietošanu šādiem pacientiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacientiem, kuri lieto citas zāles, kas izraisa aknu toksicitāti, rekomendē kontrolēt aknu enzīmus.

Aknu problēmas

Decrēģistrācijas periodā ir bijuši ziņojumi par aknu mazspēju pacientiem ar iepriekš neesošu aknu slimību vai citiem nosakāmiem riska faktoriem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Jāapsver aknu enzīmu kontrolēšana pacientiem neatkarīgi no iepriekš esošiem aknu darbības traucējumiem vai citiem riska faktoriem.

Pacienti ar HIV un B hepatīta (HBV) vai C hepatīta (HCV) vīrusa koinfekciju

Pacientiem ar hronisku B vai C hepatīta infekciju, kuri tiek ārstēti ar cART, ir palielināts smagu un, iespējams, letālu aknu blakusparādību risks.

Ārstiem jāievēro spēkā esošās HIV ārstēšanas vadlīnijas, lai optimāli ārstētu HIV infekciju pacientiem ar HBV koinfekciju.

Veicot vienlaicīgu pretvīrusu terapiju pret B vai C hepatītu, lūdzu, skatiet arī atbilstošos šo zāļu aprakstus.

Atripla drošība un efektivitāte hroniskas HBV infekcijas ārstēšanā nav noteikta. Emtricitabīnam un tenofoviram atsevišķi un kombinācijā farmakodinamikas pētījumos pierādīta aktivitāte pret HBV (skatīt 5.1. apakšpunktu). Ierobežota klīniskā pieredze liecina, ka, lietotam kombinētā pretretrovīrusu terapijā HIV infekcijas kontrolei, emtricitabīnam un tenofovīra dizoproksilam piemīt pret-HBV iedarbība. Atripla terapijas pārtraukšana pacientiem, kuri sirgst ar HIV apvienojumā ar HBV, var izraisīt smagu, akūtu hepatīta saasinājumu. Pacienti, kuri inficēti vienlaikus ar HIV un ar HBV infekciju un kuri pārtrauc Atripla lietošanu, rūpīgi jāuzrauga, veicot gan klīnisku, gan laboratorisku novērošanu vismaz četrus mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas ar Atripla. Nepieciešamības gadījumā jāatjauno B hepatīta ārstēšana. Pacientiem ar progresējošu aknu saslimšanu, ieskaitot cirozi, nav ieteicama terapijas pārtraukšana, jo hepatīta turpmākā ārstēšana var novest pie aknu funkciju dekompensācijas.

QTc intervāla pagarināšanās

Ar efavirenza lietošanu ir novērota QTc intervāla pagarināšanās (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu). Pacientiem ar paaugstinātu *Torsade de Pointes* risku vai, kuri lieto zāles ar zemu *Torsade de Pointes* risku, apsveriet Atripla alternatīvas.

Psihiatriskie simptomi

Pacientiem, kuri ārstēti ar efavirenu, ir novērotas psihiskas nevēlamas blakusparādības. Pacientiem, kam anamnēzē ir psihiskie traucējumi, ir lielāks nopietnu psihiatrisko blakusparādību risks. Sevišķi smagu depresiju biežāk novēroja pacientiem ar depresiju anamnēzē. Pēcreģistrācijas periodā ir bijuši arī ziņojumi par smagu depresiju, pašnāvību, murgiem, psihozei līdzīgu uzvedību un katatoniju. Pacientiem jāiesaka nekavējoties sazināties ar savu ārstu gadījumā, ja parādās tādi simptomi kā smaga depresija, psihoze vai pašnāvības tieksme, lai izvērtētu iespējamo simptomu saistību ar efavirenza lietošanu un terapijas turpināšanas risku un labumu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Nervu sistēmas simptomi

Pacientiem, kuri klīniskajos pētījumos saņēma 600 mg efavirenza dienā, bieži novēroja tālāk tādas, bet ne tikai, nelabvēlīgas blakusparādības kā reiboni, bezmiegu, miegainību, traucētas koncentrēšanās spējas un murgainus sapņus. Reiboni novēroja arī emtricitabīna un tenofovīra dizoproksila klīniskajos pētījumos. Emtricitabīna klīniskajos pētījumos tika ziņots par galvassāpēm (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ar efavirenza lietošanu saistītie nervu sistēmas simptomi parasti sākas ārstēšanas pirmajā vai otrajā dienā un izzūd pēc pirmajām divām līdz četrām nedēļām. Pacienti jāinformē, ka, ja šādi simptomi ir parādījušies, tie ar vislielāko varbūtību izzudīs, turpinot ārstēšanu, un tie neliecina par retāk sastopamu psihisku traucējumu sākumu.

Krampji

Pacientiem, kuri lietoja efavirenu, krampjus novēroja reti, galvenokārt gadījumos, kad anamnēzē jau bijušas krampju lēkmes. Pacientiem, kuri vienlaikus saņem pretkrampju medikamentus, kas primāri metabolizējas aknās, piemēram, fenitoīnu, karbamazepīnu un fenobarbitālu, nepieciešama periodiska plazmas līmeņa monitorēšana. Medikamentu mijiedarbības pētījumā, lietojot karbamazepīnu kopā ar efavirenu (skatīt 4.5. apakšpunktu), karbamazepīna līmenis plazmā samazinājās. Jāievēro piesardzība, ja pacientam anamnēzē ir krampju lēkmes.

Nieru darbības traucējumi

Neiesaka lietot Atripla pacientiem ar mēreniem vai smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 50 ml/min). Pacientiem ar mēreniem vai smagiem nieru darbības traucējumiem nepieciešams pielāgot emtricitabīna un tenofovīra dizoprosila devu, ko nevar izdarīt ar kombinēto tableti (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu). Jāizvairās no Atripla lietošanas, ja vienlaikus vai nesen lietoti nefrotoksiski medikamenti. Ja nevar izvairīties no Atripla lietošanas kopā ar nefrotoksiskiem līdzekļiem (piemēram, aminoglikozīds, amfotericīns B, foskarnets, ganciklovīrs, pentamidīns, vankomicīns, cidofovīrs, interleikīns-2), katru nedēļu jākontrolē nieru funkcija (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Sākot lietot augstas devas vai vairākus nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus (NPL) pacientiem ar nieru darbības traucējumu riska faktoriem, kuri ārstēti ar tenofovīra disoprosilu, ziņots par akūtas nieru mazspējas gadījumiem. Lietojot Atripla vienlaikus ar NPL, atbilstoši jāpārbauda nieru darbība.

Klīniskajā praksē lietojot tenofovīra dizoprosilu ir ziņots par nieru mazspēju, nieru darbības traucējumiem, paaugstinātu kreatinīna līmeni, hipofosfatēmiju un proksimālu nieru tubulopātiju (tostarp Fankoni sindromu) (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pirms Atripla terapijas uzsākšanas ir ieteicama kreatinīna klīrensa noteikšana visiem pacientiem, un pacientiem bez nieru darbības riska faktoriem nieru funkcijas monitorēšana (kreatinīna klīrenss un fosfātu līmenis serumā) pēc divām līdz četrām ārstēšanas nedēļām, pēc trīs mēnešu ārstēšanas un pēc tam ik pēc trīs līdz sešiem mēnešiem. Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem anamnēzē vai pacientiem ar nieru darbības traucējumu risku nepieciešama bieža nieru darbības kontrole.

Ja fosfātu līmenis serumā ir < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) vai kreatinīna klīrenss ir pazeminājies līdz < 50 ml/min, pacientiem, kas saņem Atripla, nieru darbība atkārtoti jāpārbauda pēc vienas nedēļas, tostarp jānosaka glikozes koncentrācija asinīs, kālija koncentrācija asinīs un glikozes koncentrācija urīnā (skatīt 4.8. apakšpunktu par proksimālu nieru tubulopātiju). Tā kā Atripla ir kombinēts produkts un atsevišķu sastāvdaļu dozēšanas intervālus nevar mainīt, ārstēšana ar Atripla jāpārtrauc pacientiem ar apstiprinātu kreatinīna klīrensu < 50 ml/min vai fosfātu līmeņa pazemināšanos serumā līdz < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). Gadījumā, ja notikusi nieru darbības progresīva pasliktināšanās un nav identificēts cits iemesls, jāapsver arī Atripla terapijas pārtraukšanas iespēja. Ja jāpārtrauc ārstēšana ar kādu no Atripla sastāvdaļām vai nepieciešama devas pielāgošana, ir pieejami atsevišķi efavirenza, emtricitabīna un tenofovīra dizoprosila preparāti.

Iedarbība uz kauliem

Kaulu bojājumi, piemēram, osteomalācija, kas var izpausties kā kaulu sāpes, kas var būt ilgstošas vai pasliktināties un kas dažkārt var veicināt lūzumus, var būt saistīti ar tenofovīra disoprosila izraisītu proksimālu nieru tubulopātiju (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Tenofovīra disoprosils var arī izraisīt kaulu minerālvielu blīvuma (KMB) samazināšanos.

144 nedēļu ilga kontrolētā klīniskā pētījumā, kurā salīdzināja tenofovīra dizoprosilu ar stavudīnu kombināciju ar lamivudīnu un efavirenu ar pretretrovīrusu terapiju iepriekš nekad neārstētiem pacientiem, abās terapijas grupās novēroja nelielu KMB samazināšanos gūžā un mugurkaulā.

144 nedēļu kaulu minerālvielu blīvuma samazināšanās mugurkaulā un kaulu biomarkieru pārmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo līmeni, bija stipri izteiktākas tenofovīra dizoprosila terapijas grupā. Līdz 16. nedēļai kaulu minerālvielu blīvuma samazināšanās gūžā bija stipri izteiktākas šajā grupā. Taču pēc 144 nedēļām šajā pētījumā nekonstatēja palielinātu lūzumu risku vai klīniski nozīmīgu kaulu bojājumu pazīmes.

Citos pētījumos (prospektīvajos un šķēsgriezuma) visizteiktāko KMB samazināšanos novēroja pacientiem, kurus ārstēja ar tenofovīra disoprosilu kā daļu no papildinātu proteāzes inhibitoru saturošas terapijas shēmas. Kopumā, ņemot vērā kaulu bojājumus, kas saistīti ar tenofovīra disoprosila lietošanu, un ierobežotu ilgtermiņa datu daudzumu par tenofovīra disoprosila ietekmi uz

kaulu veselību un lūzumu risku, pacientiem ar osteoporozi, kuriem ir augsts lūzumu risks, jāapsver alternatīvas terapijas shēmas.

Ja rodas aizdomas par kaulu bojājumiem vai tādi tiek konstatēti, jāsaņem attiecīgā speciālista konsultācija.

Ādas reakcijas

Ziņots par viegliem-mēreniem izsitumiem, lietojot Atripla aktīvās vielas katru atsevišķi. Izsitumi, ko izraisa efavirenzs, turpinot ārstēšanu parasti izzūd. Piemēroti antihistamīna līdzekļi un/vai kortikosteroīdi var uzlabot panesību un paātrināt izsitumu izzušanu. Nopietni izsitumi, ko pavada tūlzn veidošanās, mitra ādas lobīšanās vai izčūlojumi, ir ziņoti mazāk nekā 1% ar efavirenzu ārstēto pacientu (skatīt 4.8 apakšpunktu). Multiformo eritēmu vai Stīvensa-Džonsona sindromu novēroja aptuveni 0,1% pacientu. Atripla lietošana jāpārtrauc pacientiem ar nopietniem izsitumiem, ko pavada tūlzn veidošanās, ādas lobīšanās, gļotādas iesaistīšanās procesā vai drudzis. Efavirenza lietošanas pieredze pacientiem, kuri pārtrauca lietot citus NNRTI klases pretretrovīrusu medikamentus, ir ierobežota. Atripla nav ieteicama pacientiem, kuriem, lietojot NNRTI, bijusi dzīvībai bīstama ādas reakcija (piemēram, Stīvensa-Džonsona sindroms).

Ķermeņa masa un vielmaiņas raksturlielumi

Pretretrovīrusu terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Šīs izmaiņas daļēji var būt saistītas ar slimības kontroli un ar dzīvesveidu. Dažos gadījumos iegūti pierādījumi par terapijas ietekmi uz lipīdu līmeni, bet nav pārliecinošu pierādījumu, kas ķermeņa masas palielināšanos ļautu saistīt ar kādu noteiktu ārstēšanas līdzekli. Par lipīdu un glikozes līmeņa kontroli asinīs sniegta atsauce uz oficiālām HIV ārstēšanas vadlīnijām. Lipīdu līmeņa traucējumi jāārstē atbilstoši klīniskām indikācijām.

Mitohondriju disfunkcija pēc iedarbības *in utero*

Nukleoz(t)īdu analogi var ietekmēt mitohondriju funkciju dažādā pakāpē, bet visizteiktākā ietekme ir vērojama, lietojot stavudīnu, didanozīnu un zidovudīnu. Ir ziņojumi par mitohondriju disfunkciju HIV negatīviem zīdaiņiem, kas *in utero* un pēc dzimšanas postnatāli ir bijuši pakļauti nukleozīdu analogu iedarbībai; tas galvenokārt attiecas uz ārstēšanu ar terapijas shēmām, kas satur zidovudīnu. Galvenās nevēlamās blakusparādības, par kurām ir ziņots, ir hematoloģiski traucējumi (anēmija, neitropēnija) un metabolisma traucējumi (hiperlaktatēmija, hiperlipazēmija). Šīs nevēlamās blakusparādības bieži ir bijušas pārejošas. Reti ir ziņots par vēlīniem neiroloģiskiem traucējumiem (hipertonusu, krampjiem, izmainītu uzvedību). Pašlaik nav zināms, vai šādi neiroloģiskie traucējumi ir pārejoši vai paliekoši. Šīs atrades jāizvērtē katram bērnam, kas *in utero* bijis pakļauts nukleoz(t)īdu analogu iedarbībai un kam novēro smagas vai nezināmas etioloģijas klīniskās atrades, īpaši neiroloģiskās atrades. Šīs atrades neietekmē esošās nacionālās rekomendācijas par antiretrovīrusu terapijas lietošanu grūtniecēm, lai novērstu HIV vertikālo transmisiju.

Imūnsistēmas reaktivācijas sindroms

HIV inficētiem pacientiem, kuriem, uzsākot CART, ir smags imūndeficīts, var parādīties iekaisuma reakcija uz asimptomātiskiem vai esošiem oportūnistiskajiem patogēnajiem mikroorganismiem. Iekaisuma reakcija var novest pie smaga klīniskā stāvokļa vai pasliktināt simptomu izpausmes. Parasti šādas reakcijas ir novērotas dažu pirmo nedēļu vai mēnešu laikā pēc CART uzsākšanas. Nozīmīgākie šādu reakciju piemēri ir citomegalovīrusu izraisīts tīklenes iekaisums, ģeneralizētas un/vai vietējas mikobaktēriju izraisītas infekcijas un *Pneumocystis jirovecii* pneimonija. Visas iekaisuma reakciju pazīmes ir jāizvērtē, un nepieciešamības gadījumā jāordinē ārstēšana.

Ir saņemti ziņojumi par autoimūniem traucējumiem (tādiem kā Greivsa (*Graves*) slimība un autoimūns hepatīts), kas notiek imūnsistēmas reaktivācijas apstākļos; tomēr laiks līdz to rašanās sākumam ir mainīgs, un šie notikumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas.

Osteonekroze

Lai gan tiek uzskatīts, ka etioloģiju nosaka vairāki faktori (tai skaitā kortikosteroīdu lietošana, alkohola lietošana, smaga imūnsupresija, palielināts ķermeņa masas indekss), tiek ziņots par osteonekrozes gadījumiem, īpaši pacientiem ar progresējošu HIV slimību un/vai pacientiem, kuri ilgstoši saņēmuši CART. Ja rodas locītavu smeldze un sāpes, locītavu stīvums vai kustības kļūst apgrūtinātas, pacientam jāiesaka konsultēties ar ārstu.

Pacienti ar HIV-1 ļaundabīgām mutācijām

Jāizvairās no Atripla lietošanas pacientiem ar HIV-1 K65R, M184V/I vai K103N mutācijām (skatīt 4.1. un 5.1. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki

Atripla nav pētīts pacientiem, kas vecāki par 65 gadiem. Gados vecākiem pacientiem nav novērojama aknu vai nieru funkcija, tāpēc ir jāievēro piesardzība, ārstējot gados vecākus pacientus ar Atripla (skatīt 4.2. apakšpunktu).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Tā kā Atripla satur efavirenu, emtricitabīnu un tenofovīra dizopoksilu, jebkura mijiedarbība, ko novēro ar katru aktīvo vielu atsevišķi, var būt arī Atripla lietošanas laikā. Mijiedarbības pētījumi ar šīm aktīvajām vielām veikti tikai pieaugušajiem.

Tā kā Atripla ir fiksētu devu kombinācija, to nedrīkst lietot kopā ar citiem medikamentiem, kas satur efavirenu, emtricitabīnu vai tenofovīra dizopoksilu. Atripla nedrīkst lietot kopā ar zālēm, kas satur efavirenu, izņemot, ja tas nepieciešams devas pielāgošanai, piem., ar rifampicīnu (skatīt 4.2. apakšpunktu). Aiz līdzības ar emtricitabīnu, Atripla nedrīkst lietot vienlaikus ar tādiem citidīna analogiem kā lamivudīnu. Atripla nedrīkst lietot kopā ar adefovīra dipivoksilu vai ar zālēm, kas satur tenofovīra alafenamīdu.

Efavirens *in vivo* inducē CYP3A4, CYP2B6 un UGT1A1. Vielām, kas ir šo enzīmu substrāti, var būt pazemināta koncentrācija plazmā, ja tās tiek lietotas vienlaicīgi ar efavirenu. Efavirens var būt CYP2C19 un CYP2C9 induktors, tomēr *in vitro* tika novērota arī inhibīcija un tāpēc, lietojot vienlaikus ar šo enzīmu substrātiem, kopējā ietekme nav skaidra (skatīt 5.2 apakšpunktu).

Efavirens vienlaicīgi lietošana ar metamizolu, kas ir metabolizējošo enzīmu, tostarp CYP2B6 un CYP3A4, induktors, var izraisīt efavirensa koncentrācijas samazināšanos plazmā, kā rezultātā var samazināties tā klīniskā efektivitāte. Tādēļ, vienlaicīgi lietojot metamizolu un efavirenu, ir jāievēro piesardzība. Klīniskā atbildes reakcija un/vai zāļu līmenis ir atbilstoši jāuzrauga.

Efavirensa mijiedarbība var palielināties, ja to lieto kopā ar zālēm (piemēram, ritonavīru) vai uzturu (piemēram, greipfrūtu sulu), kas inhibē CYP3A4 vai CYP2B6 aktivitāti. Viskas vai augu valsts preparāti (piemēram, *Ginkgo biloba ekstrakti* un asinszāle), kas inducē šos enzīmus, var izraisīt efavirensa koncentrācijas pazemināšanos plazmā. Lietošana kopā ar asinszāli ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Vienlaicīga lietošana kopā ar *Ginkgo biloba* ekstraktiem nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pētījumi *in vitro* un klīniskie farmakokinētiskās mijiedarbības pētījumi liecināja, ka tādas CYP mediētas mijiedarbības iespēja ar citiem medikamentiem, kurā iesaistīti emtricitabīns un tenofovīra dizopoksils, ir neliela.

Kanabionīdu testu iedarbība

Efavirens nepiesaistās kanabionīdu receptoriem. Ir ziņots par viltus pozitīviem urīna kanabionīdu testa rezultātiem dažās skrīninga pārbaudēs ar HIV neinficētām un inficētām personām, kas saņēma efavirensu. Šādos gadījumos tiek rekomendēts veikt apstiprinošus testus ar specifiskāku metodi, piemēram, gāzes hromatogrāfiju/masas spektrometriju.

Vienlaicīgas lietošanas kontrindikācijas

Atripla nedrīkst lietot kopā ar terfenadīnu, astemizolu, cisaprīdu, midazolāmu, triazolāmu, pimozīdu, bepridilu vai melnā rudzu grauda alkaloīdu preparātiem (piemēram, ergotamīnu, dihidroergotamīnu, ergonovīnu un metilergonovīnu), jo to metabolisma kavēšana var izraisīt nopietnas, dzīvībai bīstamas reakcijas (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Elbasvīrs/grazoprevīrs: Atripla lietošana vienlaicīgi ar elbasvīru/grazoprevīru ir kontrindicēta, jo tā var izraisīt uz elbasvīru/grazoprevīru vērstās viroloģiskās atbildes reakcijas zudumu (skatīt 4.3. apakšpunktu un 1. tabulu).

Vorikonazols: efavirensu un vorikonazolu standarta devās vienlaikus lietot nedrīkst. Tā kā Atripla ir fiksētu devu kombinācija, efavirensa devu mainīt nevar; tādēļ vorikonazolu nevajadzētu lietot kopā ar Atripla (skatīt 4.3. apakšpunktu un 1. tabulu).

Asinszāle (Hypericum perforatum): Atripla nedrīkst lietot kopā ar asinszāli vai augu valsts preparātiem, kas satur asinszāli. Lietojot vienlaikus ar asinszāli, var pazemināties efavirensa līmenis plazmā, jo asinszāle inducē zāles metabolizējošos enzīmus un/vai transportolbaltumus. Ja pacients jau lieto asinszāli, tās lietošana jāpārtrauc, jāpārbauda vīrusu līmenis un, ja iespējams, jānosaka efavirensa koncentrācija. Pārtraucot asinszāles lietošanu, efavirensa līmenis var palielināties. Asinszāles inducējošā ietekme var saglabāties vismaz 2 nedēļas pēc ārstēšanas pārtraukšanas (skatīt 4.3. apakšpunktu).

QTc intervālu pagarinošas zāles: kontrindicēta Atripla vienlaikus lietošana ar zālēm, kas zināmas kā QTc intervāla pagarinošas un var izraisīt *Torsade de Pointes*, piemēram, IA un III klases pretaritmijas līdzekļi, neiroleptiskie līdzekļi, antidiarētiskie, noteiktas antibiotikas, ieskaitot dažas šādu klāšu zāles: makrolīdus, fluorhinolonus, imidazolu un triazola pretsēnīšu līdzekļus, noteikti nesedatīvie antihistamīni (terfenadīns, astemizols), cisaprīds, flekainīds, noteikti pretmalārijas līdzekļi, metadons (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Vienlaikus lietot neiesaka

Atazanavīrs/ritonavīrs: pieejamie dati nav pietiekami, lai noteiktu atazanavīra/ritonavīra un Atripla kombinācijas lietošanas rekomendācijas. Tādēļ atazanavīru/ritonavīru un Atripla kopā lietot neiesaka (skatīt 1. tabulu).

Didanozīns: Atripla un didanozīnu kopā lietot neiesaka (skatīt 1. tabulu).

Sofosbuvīrs/velpatasvīrs un sofosbuvīrs/velpatasvīrs/voksilaprevīrs: Atripla un sofosbuvīru/velpatasvīru vai sofosbuvīru/velpatasvīru/voksilaprevīru kopā lietot neiesaka (skatīt 4.4. apakšpunktu un 1. tabulu).

Medikamenti, kas izdalās caur nierēm: tā kā emtricitabīns un tenofovīrs galvenokārt izdalās caur nierēm, Atripla kopā ar citiem medikamentiem, kas pavājina nieru funkciju vai konkurē ar aktīvo tubulāro sekrēciju (piemēram, cidofovīrs), var palielināt emtricitabīna, tenofovīra un/vai vienlaikus lietotu medikamentu koncentrāciju serumā.

Jāizvairās lietot Atripla vienlaikus ar vai neilgi pēc nefrotoksiskiem medikamentiem. Tālāk uzskaitīti daži, bet ne visi šie medikamenti: aminoglikozīdi, amfotericīns B, foskarnets, ganciklovīrs, pentamidīns, vankomicīns, cidofovīrs vai interleikīns-2 (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Cita mijiedarbība

Mijiedarbība starp Atripla vai to aktīvo(-ajām) sastāvdaļu(-ām) un citām zālēm uzskaitīta zemāk 1. tabulā (darbības pastiprināšanās apzīmēta ar “↑”, samazināšanās ar “↓”, bez izmaiņām ar “↔”, divas reizes dienā ar “b.i.d.”, vienu reizi dienā ar “q.d.” un vienu reizi ik pēc 8 stundām “q8h”). Iekavās norādīts 90% ticamības intervāls, ja piemērojams.

1. tabula. Atripla vai to atsevišķo sastāvdaļu un citu medikamentu mijiedarbība

Medikamenti pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C _{max} , C _{min} izmaiņas procentos ar 90% ticamības intervālu, ja piemērojams (mehānisms)	Ieteikumi lietošanai kopā ar Atripla (efavirens 600 mg, emtricitabīns 200 mg, tenofovīra dizopoksils 245 mg)
PRETINFEKCIJAS LĪDZEKĻI		
Līdzekļi pret HIV vīrusu		
Proteāzes inhibitori		
Atazanavīrs/ritonavīrs/tenofovīra dizopoksils (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Atazanavīrs: AUC: ↓ 25% (↓ 42 līdz ↓ 3) C _{max} : ↓ 28% (↓ 50 līdz ↑ 5) C _{min} : ↓ 26% (↓ 46 līdz ↑ 10) Atazanavīra/ritonavīra lietošana kopā ar tenofovīru pastiprināja tenofovīra iedarbību. Augstāka tenofovīra koncentrācija var potencēt ar tenofovīru lietošanu saistītās nevēlamās blakusparādības, nieru slimības ietekmējot.	Atazanavīrs/ritonavīru un Atripla kopā lietot neiesaka.
Atazanavīrs/ritonavīrs/efavirens (400 mg q.d./100 mg q.d./600 mg q.d., visus lietojot ēšanas laikā)	Atazanavīrs (vakarā): AUC: ↔* (↓ 9% līdz ↑ 10%) C _{max} : ↑ 17%* (↑ 8 līdz ↑ 27) C _{min} : ↓ 42%* (↓ 31 līdz ↓ 51)	
Atazanavīrs/ritonavīrs/efavirens (400 mg q.d./200 mg q.d./600 mg q.d., visus lietojot ēšanas laikā)	Atazanavīrs (vakarā): AUC: ↔/** (↓ 10% līdz ↑ 26%) C _{max} : ↔/** (↓ 5% līdz ↑ 26%) C _{min} : ↑ 12%/** (↓ 16 līdz ↑ 49) (CYP3A4 indukcija). * Salīdzinot ar atazanavīra 300 mg/ritonavīra 100 mg q.d. lietošanu vakarā bez efavirensa. Šī atazanavīra C _{min} samazināšanās var negatīvi ietekmēt atazanavīra efektivitāti. ** Pamatojoties uz vēsturisku salīdzinājumu. Efavirensa lietošana kopā ar atazanavīru/ritonavīru nav ieteicama.	
Atazanavīrs/ritonavīrs/emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	

Medikamenti pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C _{max} , C _{min} izmaiņas procentos ar 90% ticamības intervālu, ja piemērojams (mehānisms)	Ieteikumi lietošanai kopā ar Atripla (efavirenzs 600 mg, emtricitabīns 200 mg, tenofovīra dizoproksils 245 mg)
Darunavīrs/ritonavīrs/efavirenzs (300 mg b.i.d./100 mg b.i.d./600 mg q.d.) *mazāka nekā ieteicamās devas; līdzīgi rezultāti ir sagaidāmi, lietojot ieteicamās devas.	Darunavīrs: AUC: ↓ 13% C _{min} : ↓ 31% C _{max} : ↓ 15% (CYP3A4 indukcija) Efavirenzs: AUC: ↑ 21% C _{min} : ↑ 17% C _{max} : ↑ 15% (CYP3A4 inhibīcija)	Atripla lietošana kopā ar 800/100 mg darunavīra/ritonavīra vienu reizi dienā var izraisīt suboptimālu darunavīra C _{min} . Ja Atripla ir jālieto kopā ar darunavīru/ritonavīru, jālieto ārstēšanas shēma ar 600/100 mg darunavīra/ritonavīra divas reizes dienā.
Darunavīrs/ritonavīrs/tenofovīra dizoproksils (300 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d.) *mazāka nekā ieteicamā deva	Darunavīrs: AUC: ↔ C _{min} : ↔ Tenofovīrs: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	Darunavīrs/ritonavīrs kombinācijā ar Atripla jālieto piesardzībā. Skatīt rindu par ritonavīru turpmāk. Iespējams pētījumu rezultāti liecina par īpaši pacientiem, kuriem ir sākotnējais vai nieru slimība, vai pacientiem, kuri lieto neiroloģiskus līdzekļus.
Darunavīrs/ritonavīrs/emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta. Ņemot vērā dažādos eliminācijas ceļus, mijiedarbība nav gaidāma.	
Fosamprenavīrs/ritonavīrs/efavirenzs (700 mg b.i.d./100 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Klīniski nozīmīga farmakokinētiskā mijiedarbība nav raksturota.	Atripla un fosamprenavīru/ritonavīru var lietot vienlaikus, nepielāgojot devu.
Fosamprenavīrs/ritonavīrs/emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	Skatīt rindu par ritonavīru turpmāk.
Fosamprenavīrs/ritonavīrs/tenofovīra dizoproksils	Mijiedarbība nav pētīta.	

Medikamenti pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C _{max} , C _{min} izmaiņas procentos ar 90% ticamības intervālu, ja piemērojams (mehānisms)	Ieteikumi lietošanai kopā ar Atripla (efavirenzs 600 mg, emtricitabīns 200 mg, tenofovīra dizoproksils 245 mg)
Indinavīrs/efavirenzs (800 mg q8h/200mg q.d.)	Efavirenzs: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Indinavīrs: AUC: ↓ 31% (↓ 8 līdz ↓ 47) C_{min}: ↓ 40% Līdzīgu indinavīra iedarbības mazināšanos novēroja, lietojot 1 000 mg indinavīra q8h kopā ar 600 mg q.d. efavirenza. (CYP3A4 indukcija) Par efavirenza lietošanu ar mazām ritonavīra devām, kombinācijā ar proteāzes inhibitoriem, skatīt zemāk apakšpunktā par ritonavīru.	Dati nav pietiekami, lai noteiktu dozēšanas rekomendācijas indinavīram kopā ar Atripla. Tā kā indinavīra koncentrācijas samazināšanās klīniskā nozīme nav noteikta, jāņem vērā novērotās farmakokinētiskā mijiedarbības nozīme, ja izvēlas terapijas shēmu, kas satur gan efavirenzu, Atripla sastāvdaļu, gan indinavīru.
Indinavīrs/emtricitabīns (800 mg q8h/200 mg q.d.)	Indinavīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Emtricitabīns: AUC: ↔ C_{max}: ↔	
Indinavīrs/tenofovīra dizoproksils (800 mg q8h/245mg q.d.)	Indinavīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↔	

Medikamenti pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C _{max} , C _{min} izmaiņas procentos ar 90% ticamības intervālu, ja piemērojams (mehānisms)	Ieteikumi lietošanai kopā ar Atripla (efavirens 600 mg, emtricitabīns 200 mg, tenofovīra dizoproksils 245 mg)
Lopinavīrs/ritonavīrs/tenofovīra dizoproksils (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d.)	Lopinavīrs/ritonavīrs: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovīrs: AUC: ↑ 32% (↑ 25 līdz ↑ 38) C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51% (↑ 37 līdz ↑ 66) Augstākas tenofovīra koncentrācijas var potencēt ar tenofovīra lietošanu saistītās nevēlamās blakusparādības, nieru slimības ieskaitot.	Dati nav pietiekami, lai noteiktu dozēšanas rekomendācijas lopinavīram/ritonavīram kopā ar Atripla. Lopinavīru/ritonavīru un Atripla kopā lietot neiesaka.
Lopinavīrs/ritonavīra mīkstās kapsulas vai šķīdums iekšķīgai lietošanai/efavirens	Nozīmīga lopinavīra iedarbības samazināšanās, kas rada nepieciešamību pielāgot lopinavīra/ritonavīra devu. Lietojot efavirensu kopā ar diviem NRTI, pēc 500/135 mg lopinavīra/ritonavīra (mīkstās kapsulas) divas reizes dienā lietošanas mērķa saņemta tāda lopinavīra koncentrācija plazmā, kas bija salīdzināma ar lopinavīru/ritonavīru (mīkstās kapsulas) 400/100 mg divas reizes dienā bez efavirensa koncentrāciju (vēstures dati).	
Lopinavīrs/ritonavīra tabletes/efavirens (400/100 mg b.i.d./600 mg q.d.) (500/125 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Lopinavīra koncentrācija: ↓ 30 - 40% Lopinavīra koncentrācija: līdzīga kā lietojot lopinavīru/ritonavīru pa 400/100 mg divreiz dienā bez efavirensa. Lietojot kopā ar efavirensu, jāpielāgo lopinavīra/ritonavīra deva. Par efavirensa lietošanu ar mazām ritonavīra devām, kombinācijā ar proteāzes inhibitoriem, skatīt zemāk apakšpunktā par ritonavīru.	
Lopinavīrs/ritonavīrs/emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	

Medikamenti pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C_{max} , C_{min} izmaiņas procentos ar 90% ticamības intervālu, ja piemērojams (mehānisms)	Ieteikumi lietošanai kopā ar Atripla (efavirens 600 mg, emtricitabīns 200 mg, tenofovīra dizoproksils 245 mg)
Ritonavīrs/efavirens (500 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Ritonavīrs: AUC no rīta: ↑ 18% (↑ 6 līdz ↑ 33) AUC vakarā: ↔ C_{max} no rīta: ↑ 24% (↑ 12 līdz ↑ 38) C_{max} vakarā: ↔ C_{min} no rīta: ↑ 42% (↑ 9 līdz ↑ 86) C_{min} vakarā: ↑ 24% (↑ 3 līdz ↑ 50) Efavirens: AUC: ↑ 21% (↑ 10 līdz ↑ 34) C_{max}: ↑ 14% (↑ 4 līdz ↑ 26) C_{min}: ↑ 25% (↑ 7 līdz ↑ 46) (CYP-mediētā oksidatīvā metabolisma inhibīcija) Ja efavirensu lietoja kopā ar ritonavīru 500 mg vai 600 mg divas reizes dienā, kombinācija nav labi panesama (navēra piemēram, reibonis, smaga dūša, parestēzija un paaugstinātu alkohola enzīmu līmeni). Nav pietiekami daudz datu par efavirensa un mazu ritonavīrdevu (100 mg, vienu vai divas reizes dienā) vienlaicīgas lietošanas panesību.	Ritonavīra 600 mg devas un Atripla kopā lietot neiesaka. Ja Atripla lieto kopā ar mazām ritonavīra devām, jāņem vērā, ka iespējamās farmakodinamiskās mijiedarbības dēļ pieaugs efavirensa lietošanu saistīto blakusparādību biežums.
Ritonavīrs/emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Ritonavīrs/tenofovīra dizoproksils	Mijiedarbība nav pētīta.	
Sakvinavīrs/ritonavīrs/efavirens	Mijiedarbība nav pētīta. Par efavirensa lietošanu ar mazām ritonavīra devām, kombinācijā ar proteāzes inhibitoriem, skatīt apakšpunktā par ritonavīru iepriekš.	Dati nav pietiekami, lai noteiktu dozēšanas rekomendācijas sakvinavīram/ritonavīram kopā ar Atripla.
Sakvinavīrs/ritonavīrs/tenofovīra dizoproksils	Lietojot tenofovīra dizoproksilu vienlaikus ar ritonavīru un sakvinavīru, klīniski nozīmīgu farmakokinētisku mijiedarbību nekonstatēja.	Sakvinavīru/ritonavīru un Atripla kopā lietot neiesaka. Atripla nav ieteicams lietot kombinācijā ar sakvinavīru kā vienīgo proteāzes inhibitoru.
Sakvinavīrs/ritonavīrs/emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	

Medikamenti pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C _{max} , C _{min} izmaiņas procentos ar 90% ticamības intervālu, ja piemērojams (mehānisms)	Ieteikumi lietošanai kopā ar Atripla (efavirens 600 mg, emtricitabīns 200 mg, tenofovīra dizoproksils 245 mg)
CCR5 antagonists		
Maraviroks/efavirens (100 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Maraviroks: AUC _{12h} : ↓ 45% (↓ 38 līdz ↓ 51) C _{max} : ↓ 51% (↓ 37 līdz ↓ 62) Efavirensa koncentrācija nav noteikta, ietekme nav gaidāma.	Skatīt maraviroku saturošo zāļu aprakstu.
Maraviroks/tenofovīra dizoproksils (300 mg b.i.d./245 mg q.d.)	Maraviroks: AUC _{12h} : ↔ C _{max} : ↔ Tenofovīra koncentrācija nav noteikta, ietekme nav gaidāma.	
Maraviroks/emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Integrāzes līnijas pārneses inhibitors		
Raltegravīrs/efavirens (400 mg vienreizēja deva/-)	Raltegravīrs: AUC: ↓ 36% C _{12h} : ↓ 21% C _{max} : ↓ 36% (UGT1A1 indukcija)	Atripla un raltegravīru var lietot vienlaikus, nepielāgojot devu.
Raltegravīrs/tenofovīra dizoproksils (400 mg b.i.d./-)	Raltegravīrs: AUC: ↑ 49% C _{12h} : ↑ 3% C _{max} : ↑ 34% (mijiedarbības mehānisms nav ziņots) Tenofovīrs: AUC: ↓ 10% C _{12h} : ↓ 13% C _{max} : ↓ 23%	
Raltegravīrs/emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
NRTI un NNRTI		
NRTI/efavirens	Speciāli medikamentu mijiedarbības pētījumi ar efavirensu un citiem NRTI, izņemot lamivudīnu, zidovudīnu un tenofovīra dizoproksilu, nav veikti. Klīniski nozīmīga mijiedarbība nav konstatēta un sagaidāma, jo NRTI metabolizējas pa atšķirīgu ceļu nekā efavirens, un ir maz ticams, ka tie varētu konkurēt par vieniem un tiem pašiem metabolajiem enzīmiem un eliminācijas ceļiem.	Nemot vērā lamivudīna un Atripla sastāvdaļas emtricitabīna līdzību, Atripla nedrīkst lietot vienlaikus ar lamivudīnu (skatīt 4.4. apakšpunktā).
NNRTI/efavirens	Mijiedarbība nav pētīta.	Tā kā divu NNRTI lietošana nenodrošina papildus efektivitāti vai drošumu, Atripla neiesaka lietot kopā ar vēl kādu citu NNRTI.

Medikamenti pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C _{max} , C _{min} izmaiņas procentos ar 90% ticamības intervālu, ja piemērojams (mehānisms)	Ieteikumi lietošanai kopā ar Atripla (efavirenzs 600 mg, emtricitabīns 200 mg, tenofovīra dizoproksils 245 mg)
Didanozīns/tenofovīra dizoproksils	Vienlaicīgas tenofovīra dizoproksila un didanozīna lietošanas rezultātā didanozīna sistēmiskā iedarbība pieauga par 40-60%.	Atripla neiesaka lietot kopā ar didanozīnu. Didanozīna sistēmiskās iedarbības pastiprināšanās var palielināt didanozīna izraisīto nevēlamo blakusparādību risku. Reti ziņots par pankreatītu un laktācidozi, dažreiz ar letālu iznākumu. Tenofovīra dizoproksila un didanozīna 400 mg/dienā vienlaicīga lietošana ir saistīta ar zīdīma CD4 šūnu skaita samazināšanos.
Didanozīns/efavirenzs	Mijiedarbība nav pētīta.	Atripla lietošana kopā ar elbasvīru/grazoprevīru ir kontrindicēta, jo tā var izraisīt uz elbasvīru/grazoprevīru vērstās viroloģiskās atbildes reakcijas zudumu. Šo zudumu izraisa CYP3A4 vai P-gp indukcijas izraisīta būtiska elbasvīra un grazoprevīra koncentrācijas samazināšanās plazmā. Sīkāku informāciju skatīt elbasvīra/grazoprevīra zāļu aprakstā.
Didanozīns/emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Līdzekļi pret C hepatīta vīrusu		
Elbasvīrs/grazoprevīrs + efavirenzs	Elbasvīrs: AUC: ↓ 54% C _{max} : ↓ 45% (CYP3A4 vai P-gp indukcija – iedarbība uz elbasvīru) Grazoprevīrs: AUC: ↓ 83% C _{max} : ↓ 87% (CYP3A4 vai P-gp indukcija – iedarbība uz grazoprevīru) Efavirenzs: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Atripla lietošana kopā ar elbasvīru/grazoprevīru ir kontrindicēta, jo tā var izraisīt uz elbasvīru/grazoprevīru vērstās viroloģiskās atbildes reakcijas zudumu. Šo zudumu izraisa CYP3A4 vai P-gp indukcijas izraisīta būtiska elbasvīra un grazoprevīra koncentrācijas samazināšanās plazmā. Sīkāku informāciju skatīt elbasvīra/grazoprevīra zāļu aprakstā.

Medikamenti pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C _{max} , C _{min} izmaiņas procentos ar 90% ticamības intervālu, ja piemērojams (mehānisms)	Ieteikumi lietošanai kopā ar Atripla (efavirens 600 mg, emtricitabīns 200 mg, tenofovīra dizoproksils 245 mg)
Glekaprevīrs/pibrentasvīrs/efavirens	Paredzamā iedarbība: glekaprevīrs: ↓ pibrentasvīrs: ↓	Vienlaicīga glekaprevīra/pibrentasvīra un Atripla sastāvdaļas efavirensa lietošana var ievērojami samazināt glekaprevīra un pibrentasvīra koncentrāciju plazmā, kā rezultātā var samazināties terapeitiskā ietekme. Glekaprevīru/pibrentasvīru nav ieteicams lietot vienlaicīgi ar Atripla. Plašāku informāciju skatīt glekaprevīra/pibrentasvīra zāļu aprakstā.
Ledipasvīrs/Sofosbuvīrs (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirens/Emtricitabīns/Tenofovīra disoproksils (600 mg/200 mg/245mg q.d.)	Ledipasvīrs: AUC: ↓ 34% (↓ 41 līdz ↓ 25) C _{max} : ↓ 34% (↓ 41 līdz ↑ 25) C _{min} : ↓ 34% (↓ 43 līdz ↑ 24) Sofosbuvīrs: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Efavirens: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabīns: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovīrs: AUC: ↑ 98% (↑ 77 līdz ↑ 123) C _{max} : ↑ 79% (↑ 56 līdz ↑ 104) C _{min} : ↑ 163% (↑ 137 līdz ↑ 197)	Deju piedalīšanās nav ieteicama. Palielināta palielināšana tenofovīra iedarbībai varētu pastiprināt ar tenofovīra disoproksilu saistītas nevēlamās blakusparādības, tostarp nieru darbības traucējumus. Stingri jākontrolē nieru darbība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Medikamenti pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C _{max} , C _{min} izmaiņas procentos ar 90% ticamības intervālu, ja piemērojams (mehānisms)	Ieteikumi lietošanai kopā ar Atripla (efavirens 600 mg, emtricitabīns 200 mg, tenofovīra dizoproksils 245 mg)
Sofosbuvīrs/velpatasvīrs (400 mg/100 mg q.d.) + efavirens/emtricitabīns/tenofovīra dizoproksils (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvīrs: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 38% (↑ 14 līdz ↑ 67) GS-331007 ¹ : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Velpatasvīrs: AUC: ↓ 53% (↓ 61 līdz ↓ 43) C _{max} : ↓ 47% (↓ 57 līdz ↓ 36) C _{min} : ↓ 57% (↓ 64 līdz ↓ 48) Efavirens: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabīns: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovīrs: AUC: ↑ 82% (↑ 68 līdz ↑ 94) C _{max} : ↑ 70% (↑ 53 līdz ↑ 104) C _{min} : ↑ 21% (↑ 100 līdz ↑ 143)	Ir sagaidāms, ka pēc vienlaicīgas Atripla un sofosbuvīra/velpatasvīra vai sofosbuvīra/velpatasvīra/ voksilaprevīra lietošanas velpatasvīra un voksilaprevīra koncentrācija plazmā mazināsies. Nav ieteicams vienlaicīgi lietot Atripla ar sofosbuvīru/velpatasvīru/voksil aprevīru (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Sofosbuvīrs/velpatasvīrs (400 mg/100 mg/100 mg q.d.) + efavirens/emtricitabīns/tenofovīra dizoproksils (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Mijiedarbība pētīta tikai ar sofosbuvīru/velpatasvīru. <i>Sagaidāms:</i> Voksilaprevīrs: ↓	
Sofosbuvīrs (400 mg q.d.) + Efavirens/emtricitabīns/tenofovīra dizoproksils (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvīrs: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 19% (↓ 40 līdz ↑ 10) GS-331007 ¹ : AUC: ↔ C _{max} : ↓ 23% (↓ 30 līdz ↑ 16) Efavirens: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabīns: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovīrs: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25% (↑ 8 to ↑ 45) C _{min} : ↔	Atripla un sofosbuvīru var ievadīt kopā bez devas pielāgošanas.

Medikamenti pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C _{max} , C _{min} izmaiņas procentos ar 90% ticamības intervālu, ja piemērojams (mehānisms)	Ieteikumi lietošanai kopā ar Atripla (efavirens 600 mg, emtricitabīns 200 mg, tenofovīra dizoproksils 245 mg)
Antibiotikas		
Klaritromicīns/efavirens (500 mg b.i.d./400 mg q.d.)	Klaritromicīns: AUC: ↓ 39% (↓ 30 līdz ↓ 46) C_{max}: ↓ 26% (↓ 15 līdz ↓ 35) Klaritromicīna 14- hidroksimetabolīts: AUC: ↑ 34% (↑ 18 līdz ↑ 53) C_{max}: ↑ 49% (↑ 32 līdz ↑ 69) Efavirens: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 11% (↑ 3 līdz ↑ 19) (CYP3A4 indukcija) 46% neinficētu brīvprātīgo parādījās izsitumi, ja viņi lietoja efavirensu un klaritromicīnu.	Klaritromicīna plazmas līmeņa izmaiņu klīniskā nozīme nav zināma. Vajadzētu apsvērt klaritromicīna aizvietošanas iespējas (piemēram, azitromicīns). Citi makrolīdu antibiotiku, tādu kā eritromicīns, lietošana kopā Atripla nav pētīta.
Klaritromicīns/emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Klaritromicīns/tenofovīra dizoproksils	Mijiedarbība nav pētīta.	
Pretmikrobu līdzekļi		
Rifabutīns/efavirens (300 mg q.d./600 mg q.d.)	Rifabutīns: AUC: ↓ 38% (↓ 23 līdz ↓ 47) C_{max}: ↓ 29% (↓ 15 līdz ↓ 46) C_{min}: ↓ 45% (↓ 31 līdz ↓ 56) Efavirens: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 12% (↓ 24 līdz ↑ 1) (CYP3A4 indukcija)	Rifabutīna dienas deva jāpalielina par 50%, ja to lieto kopā ar Atripla. Jāapsver rifabutīna devas dubultošana, ja rifabutīnu lieto 2 vai 3 reizes nedēļā dozēšanas shēmā kopā ar Atripla. Šī devas pielāgojuma klīniskais efekts nav pienācīgi novērtēts. Veicot devas pielāgošanu, jāņem vērā individuālā panesība un viroloģiskā reakcija (skatīt 5.2. apakšpunktu).
Rifabutīns/emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Rifabutīns/tenofovīra dizoproksils	Mijiedarbība nav pētīta.	
Rifampicīns/efavirens (600 mg q.d./600 mg q.d.)	Efavirens: AUC: ↓ 26% (↓ 15 līdz ↓ 36) C_{max}: ↓ 20% (↓ 11 līdz ↓ 28) C_{min}: ↓ 32% (↓ 15 līdz ↓ 46) (CYP3A4 un CYP2B6 indukcija)	Lietojot Atripla vienlaikus ar rifampicīnu pacientiem, kuru ķermeņa masa ir 50 kg vai vairāk, papildu 200 mg efavirensa dienā (kopumā 800 mg) var radīt līdzīgu iedarbību kā efavirensa dienas deva 600 mg, lietojot bez rifampicīna. Šīs devas pielāgošanas klīniskais efekts nav atbilstoši novērtēts.
Rifampicīns/tenofovīra dizoproksils (600 mg q.d./245 mg q.d.)	Rifampicīns: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↔	Pielāgojot devu, jāņem vērā individuālā panesība un viroloģiskā atbildes reakcija (skatīt 5.2. apakšpunktu).
Rifampicīns/emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	Rifampicīna deva nav jāpielāgo, ja to lieto kopā ar efavirensu.

Medikamenti pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C _{max} , C _{min} izmaiņas procentos ar 90% ticamības intervālu, ja piemērojams (mehānisms)	Ieteikumi lietošanai kopā ar Atripla (efavirenz 600 mg, emtricitabīns 200 mg, tenofovīra dizoproksils 245 mg)
Pretsēnīšu līdzekļi		
Itrakonazols/efavirenz (200 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Itrakonazols: AUC: ↓ 39% (↓ 21 līdz ↓ 53) C_{max}: ↓ 37% (↓ 20 līdz ↓ 51) C_{min}: ↓ 44% (↓ 27 līdz ↓ 58) (itakonazola koncentrācijas pazemināšanās: CYP3A4 indukcija) Hidroksiitakonazols: AUC: ↓ 37% (↓ 14 līdz ↓ 55) C_{max}: ↓ 35% (↓ 12 līdz ↓ 52) C_{min}: ↓ 43% (↓ 18 līdz ↓ 60) Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Tā kā nav iespējams sniegt ieteikumus par itakonazola devu, lietojot vienlaikus ar Atripla, jāapsver alternatīva pretsēnīšu līdzekļu terapija.
Itrakonazols/emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Itrakonazols/tenofovīra dizoproksils	Mijiedarbība nav pētīta.	
Posakonazols/efavirenz (-/400 mg q.d.)	Posakonazols: AUC: ↓ 50% C_{max}: ↓ 45% (UDP-glikozilācija)	Jāizvairās no posakonazola un Atripla vienlaicīgas lietošanas, izņemot gadījumus, ja ieguvums pacientam attaisno risku.
Posakonazols/emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Posakonazols/tenofovīra dizoproksils	Mijiedarbība nav pētīta.	
Vorikonazols/efavirenz (200 mg b.i.d./400 mg q.d.)	Vorikonazols: AUC: ↓ 77% C_{max}: ↓ 61% Efavirenz: AUC: ↑ 44% C_{max}: ↑ 38% (oksidatīvā metabolisma konkurējošā inhibīcija) Efavirenza un vorikonazola vienlaikus lietošana standarta devās ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktu 4.3).	Tā kā Atripla ir fiksētu devu kombinācija, efavirenza devu nevar mainīt; tādēļ vorikonazolu un Atripla vienlaikus lietot nedrīkst.
Vorikonazols/emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Vorikonazols/tenofovīra dizoproksils	Mijiedarbība nav pētīta.	

Medikamenti pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C _{max} , C _{min} izmaiņas procentos ar 90% ticamības intervālu, ja piemērojams (mehānisms)	Ieteikumi lietošanai kopā ar Atripla (efavirens 600 mg, emtricitabīns 200 mg, tenofovīra dizoproksils 245 mg)
PRETMALĀRIJAS LĪDZEKĻI		
Artemeters/lumefantrīns/efavirens (20/120 mg tabletes, 6 devas ar 4 tabletēm katrā, 3 dienu laikā/600 mg q.d.)	Artemeters: AUC: ↓ 51% C _{max} : ↓ 21% Dihidroartemizinīns (aktīvais metabolīts) AUC: ↓ 46% C _{max} : ↓ 38% Lumefantrīns: AUC: ↓ 21% C _{max} : ↔ Efavirens: AUC: ↓ 17% C _{max} : ↔ (CYP3A4 indukcija)	Tā kā artemetera, dihidroartemizinīna vai lumefantrīna koncentrācijas samazināšanās var izraisīt mazāku aizsardzību pret malāriju, lietojot Atripla vienlaikus ar artemetera/ lumefantrīna tabletēm, jāieņem piesardzība.
Artemeters/lumefantrīns/emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Artemeters/lumefantrīns/tenofovīra dizoproksils	Mijiedarbība nav pētīta.	
Atovakvons un proguanila hidrohlorīds/efavirens (250/100 mg reizes deva/600 mg q.d.)	Atovakvons: AUC: ↓ 75% (↓ 62 līdz ↓ 84) C _{max} : ↓ 44% (↓ 30 līdz ↓ 61) Proguanils: AUC: ↓ 43% (↓ 7 līdz ↓ 65) C _{max} : ↔	Jāizvairās no atovakvona/proguanila vienlaicīgas lietošanas ar Atripla.
Atovakvons un proguanila hidrohlorīds/emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Atovakvons un proguanila hidrohlorīds/tenofovīra dizoproksils	Mijiedarbība nav pētīta.	
Pretkrampju līdzekļi		
Karbamazepīns/efavirens (400 mg q.d./600 mg q.d.)	Karbamazepīns: AUC: ↓ 27% (↓ 20 līdz ↓ 33) C _{max} : ↓ 20% (↓ 15 līdz ↓ 24) C _{min} : ↓ 35% (↓ 24 līdz ↓ 44) Efavirens: AUC: ↓ 36% (↓ 32 līdz ↓ 40) C _{max} : ↓ 21% (↓ 15 līdz ↓ 26) C _{min} : ↓ 47% (↓ 41 līdz ↓ 53) (karbamazepīna koncentrācijas pazemināšanās: CYP3A4 indukcija; efavirensa koncentrācijas pazemināšanās: CYP3A4 un CYP2B6 indukcija) Nav datu par efavirensa vai karbamazepīna lielāku devu vienlaicīgu lietošanu.	Nav dozēšanas ieteikumu Atripla lietošanai kopā ar karbamazepīnu. Jāapsver alternatīvs pretkrampju līdzeklis. Periodiski jākontrolē karbamazepīna līmenis plazmā.
Karbamazepīns/emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Karbamazepīns/tenofovīra dizoproksils	Mijiedarbība nav pētīta.	

Medikamenti pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C _{max} , C _{min} izmaiņas procentos ar 90% ticamības intervālu, ja piemērojams (mehānisms)	Ieteikumi lietošanai kopā ar Atripla (efavirens 600 mg, emtricitabīns 200 mg, tenofovīra dizoproksils 245 mg)
Fenitoīns, fenobarbitāls un citi pretkrampju līdzekļi, kas ir CYP izoenzīmu substrāti	Mijiedarbības pētījumi ar efavirensu, emtricitabīnu vai tenofovīra dizoproksilu nav veikti. Kopā ar efavirensu iespējama fenitoīna, fenobarbitāla un citu pretkrampju līdzekļu, kas ir CYP izoenzīmu substrāti, plazmas koncentrācijas samazināšanās.	Ja Atripla lieto kopā ar pretkrampju līdzekli, kas ir CYP izoenzīmu substrāts, periodiski jākontrolē pretkrampju līdzekļa līmenis.
Valproiskābe/efavirens (250 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Klīniski nozīmīga ietekme uz efavirensa farmakokinētiku nav novērota. Ierobežots daudzums datu liecina, ka klīniski nozīmīga ietekme uz valproiskābes farmakokinētiku nav novērota.	Atripla un valproiskābe var lietot vienlaikus, nepielāgojot devu. Pacienti jāuzrauga, lai novērstu krampju rašanās risku.
Valproiskābe/emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	Lietojot Atripla kopā ar vigabatrīnu vai gabapentīnu, deva nav jāpielāgo.
Valproiskābe/tenofovīra dizoproksils	Mijiedarbība nav pētīta.	
Vigabatrīns/efavirens Gabapentīns/efavirens	Mijiedarbība nav pētīta. Nav sagaidāma klīniski nozīmīga mijiedarbība, jo vigabatrīns un gabapentīns izdalās neizmainīta veidā tikai ar urīnu, un ir maz ticams, ka tie konkurēs ar tiem pašiem metabolisma enzīmiem un eliminācijas ceļiem kā efavirens.	
Vigabatrīns/emtricitabīns Gabapentīns/emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Vigabatrīns/tenofovīra dizoproksils Gabapentīns/tenofovīra dizoproksils	Mijiedarbība nav pētīta.	
ANTIKOAGULANTI		
Varfarīns/efavirens Acenokumarols/efavirens	Mijiedarbība nav pētīta. Efavirens var palielināt vai samazināt varfarīna vai acenokumarola koncentrāciju plazmā un ietekmi.	Lietojot vienlaikus ar Atripla, var būt jāpielāgo varfarīna vai acenokumarola deva.
ANTIDEPRESANTI		
Selektīvie serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitori (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors - SSRIs)		
Sertralīns/efavirens (50 mg q.d./600 mg q.d.)	Sertralīns: AUC: ↓ 39% (↓ 27 līdz ↓ 50) C _{max} : ↓ 29% (↓ 15 līdz ↓ 40) C _{min} : ↓ 46% (↓ 31 līdz ↓ 58) Efavirens: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 6 līdz ↑ 16) C _{min} : ↔ (CYP3A4 indukcija)	Ja Atripla lieto kopā ar sertralīnu, atkarībā no klīniskās atbildes reakcijas jāpalielina sertralīna devas.
Sertralīns/emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Sertralīns/tenofovīra dizoproksils	Mijiedarbība nav pētīta.	

Medikamenti pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C _{max} , C _{min} izmaiņas procentos ar 90% ticamības intervālu, ja piemērojams (mehānisms)	Ieteikumi lietošanai kopā ar Atripla (efavirens 600 mg, emtricitabīns 200 mg, tenofovīra dizoproksils 245 mg)
Paroksetīns/efavirens (20 mg q.d./600 mg q.d.)	Paroksetīns: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Efavirens: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Atripla un paroksetīnu var lietot vienlaikus bez devu pielāgošanas.
Paroksetīns/emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Paroksetīns/tenofovīra dizoproksils	Mijiedarbība nav pētīta.	
Fluoksetīns/efavirens	Mijiedarbība nav pētīta. Tā kā fluoksetīnam un paroksetīnam ir līdzīgs metabolisma profils, t.i., izteikts CYP2D6 inhibīcijas efekts, iespējams, ka arī ar fluoksetīnu mijiedarbību nenovēros.	Atripla un fluoksetīnu var lietot vienlaikus bez devu pielāgošanas.
Fluoksetīns/emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Fluoksetīns/tenofovīra dizoproksils	Mijiedarbība nav pētīta.	
Norepinefrīna un dopamīna atpakaļsaistes inhibitori		
Bupropions/efavirens [150 mg reizes deva (ilgstošas darbības)/600 mg q.d.]	Bupropions: AUC: ↓ 55% (↓ 48 līdz ↓ 62) C _{max} : ↓ 34% (↓ 21 līdz ↓ 47) Hidroksibupropions: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 56% (↑ 20 līdz ↑ 80) (CYP2D6 indukcija)	Atkarībā no klīniskās atbildes reakcijas jāpalielina bupropiona deva, taču nedrīkst pārsniegt bupropiona maksimālo ieteicamo devu. Efavirensa devas pielāgošana nav nepieciešama.
Bupropions/emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Bupropions/tenofovīra dizoproksils	Mijiedarbība nav pētīta.	

Medikamenti pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C _{max} , C _{min} izmaiņas procentos ar 90% ticamības intervālu, ja piemērojams (mehānisms)	Ieteikumi lietošanai kopā ar Atripla (efavirenzs 600 mg, emtricitabīns 200 mg, tenofovīra dizoproksils 245 mg)
KARDIOVASKULĀRIE LĪDZEKĻI		
Kalcija kanālu blokatori		
Diltiazēms/efavirenzs (240 mg q.d./600 mg q.d.)	Diltiazēms: AUC: ↓ 69% (↓ 55 līdz ↓ 79) C_{max}: ↓ 60% (↓ 50 līdz ↓ 68) C_{min}: ↓ 63% (↓ 44 līdz ↓ 75) Dezacetildiltiazēms: AUC: ↓ 75% (↓ 59 līdz ↓ 84) C_{max}: ↓ 64% (↓ 57 līdz ↓ 69) C_{min}: ↓ 62% (↓ 44 līdz ↓ 75) N-monodezmetil diltiazēms: AUC: ↓ 37% (↓ 17 līdz ↓ 52) C_{max}: ↓ 28% (↓ 7 līdz ↓ 44) C_{min}: ↓ 37% (↓ 17 līdz ↓ 52) Efavirenzs: AUC: ↑ 11% (↑ 5 līdz ↑ 18) C_{max}: ↑ 16% (↑ 6 līdz ↑ 26) C_{min}: ↑ 13% (↑ 1 līdz ↑ 26) (CYP3A4 indukcija) Efavirenza farmakokinētikas rādītāju pieaugums nav klīniski nozīmīgs.	Lietojot kopā ar Atripla diltiazēma deva jāpielāgo atbilstoši klīniskās atbildes reakcijai (skatīt diltiazēma zāļu aprakstu).
Diltiazēms/emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Diltiazēms/tenofovīra dizoproksils	Mijiedarbība nav pētīta.	
Verapamils, felodipīns, nifedipīns un nikardipīns	Mijiedarbības pētījumi ar efavirenu, emtricitabīnu vai tenofovīra dizoproksilu nav veikti. Ja efavirenu lieto kopā ar kalcija kanālu blokatoriem, kas ir CYP3A4 enzīmu substrāti, iespējama kalcija kanālu blokatoru plazmas koncentrācijas samazināšanās.	Lietojot kopā ar Atripla, kalcija kanālu blokatoru deva jāpielāgo atbilstoši klīniskās atbildes reakcijai (skatīt kalcija kanālu blokatoru zāļu aprakstu).

Medikamenti pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C _{max} , C _{min} izmaiņas procentos ar 90% ticamības intervālu, ja piemērojams (mehānisms)	Ieteikumi lietošanai kopā ar Atripla (efavirenzs 600 mg, emtricitabīns 200 mg, tenofovīra dizoproksils 245 mg)
LIPĪDU LĪMENI PAZEMINOŠIE MEDIKAMENTI		
HMG Co-A reduktāzes inhibitori		
Atorvastatīns/efavirenzs (10 mg q.d./600 mg q.d.)	Atorvastatīns: AUC: ↓ 43% (↓ 34 līdz ↓ 50) C _{max} : ↓ 12% (↓ 1 līdz ↓ 26) 2-hidroksi atorvastatīns: AUC: ↓ 35% (↓ 13 līdz ↓ 40) C _{max} : ↓ 13% (↓ 0 līdz ↓ 23) 4-hidroksi atorvastatīns: AUC: ↓ 4% (↓ 0 līdz ↓ 31) C _{max} : ↓ 47% (↓ 9 līdz ↓ 51) Aktīvie HMG Co-A reduktāzes inhibitori kopā: AUC: ↓ 34% (↓ 21 līdz ↓ 41) C _{max} : ↓ 20% (↓ 2 līdz ↓ 26)	Periodiski jākontrolē holesterīna līmenis. Lietojot vienlaikus ar Atripla, var būt jāpielāgo atorvastatīna deva (skatīt atorvastatīna zāļu aprakstu).
Atorvastatīns/emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	Periodiski jākontrolē holesterīna līmenis. Lietojot vienlaikus ar Atripla, var būt jāpielāgo pravastatīna deva (skatīt pravastatīna zāļu aprakstu).
Atorvastatīns/tenofovīra dizoproksils	Mijiedarbība nav pētīta.	
Pravastatīns/efavirenzs (40 mg q.d./600 mg q.d.)	Pravastatīns: AUC: ↓ 40% (↓ 26 līdz ↓ 57) C _{max} : ↓ 18% (↓ 9 līdz ↑ 12)	
Pravastatīns/emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	Periodiski jākontrolē holesterīna līmenis. Lietojot vienlaikus ar Atripla, var būt jāpielāgo simvastatīna deva (skatīt simvastatīna zāļu aprakstu).
Pravastatīns/tenofovīra dizoproksils	Mijiedarbība nav pētīta.	
Simvastatīns/efavirenzs (40 mg q.d./600 mg q.d.)	Simvastatīns: AUC: ↓ 69% (↓ 62 līdz ↓ 73) C _{max} : ↓ 76% (↓ 63 līdz ↓ 79) Simvastatīna skābe: AUC: ↓ 58% (↓ 39 līdz ↓ 68) C _{max} : ↓ 51% (↓ 32 līdz ↓ 58) Aktīvie HMG Co-A reduktāzes inhibitori kopā: AUC: ↓ 60% (↓ 52 līdz ↓ 68) C _{max} : ↓ 62% (↓ 55 līdz ↓ 78) (CYP3A4 indukcija) Efavirenza lietošana kopā ar atorvastatīnu, pravastatīnu vai simvastatīnu neietekmēja efavirenza AUC vai C _{max} lielumus.	
Simvastatīns/emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	Atripla un rosuvastatīnu var lietot vienlaikus, nepielāgojot devu.
Simvastatīns/tenofovīra dizoproksils	Mijiedarbība nav pētīta.	
Rosuvastatīns/efavirenzs	Mijiedarbība nav pētīta, Lielākā daļa rosuvastatīna izdalās nemainītā veidā ar izkārņījumiem, tādēļ mijiedarbība ar efavirenu nav gaidāma.	
Rosuvastatīns/efavirenzs	Mijiedarbība nav pētīta.	
Rosuvastatīns/tenofovīra dizoproksils	Mijiedarbība nav pētīta.	

Medikamenti pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C _{max} , C _{min} izmaiņas procentos ar 90% ticamības intervālu, ja piemērojams (mehānisms)	Ieteikumi lietošanai kopā ar Atripla (efavirenzs 600 mg, emtricitabīns 200 mg, tenofovīra dizoproksils 245 mg)
HORMONĀLĀS KONTRACEPCIJAS LĪDZEKĻI		
Perorāli: Etinilestradiols + Norgestimāts/efavirenzs (0,035 mg + 0,25 mg q.d./600 mg q.d.)	Etinilestradiols: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 8% (↑ 14 līdz ↓ 25) Norelgestromīns (aktīvais metabolīts): AUC: ↓ 64% (↓ 62 līdz ↓ 67) C_{max}: ↓ 46% (↓ 39 līdz ↓ 52) C_{min}: ↓ 82% (↓ 79 līdz ↓ 85) Levonorgestrels (aktīvais metabolīts): AUC: ↓ 83% (↓ 79 līdz ↓ 87) C_{max}: ↓ 80% (↓ 77 līdz ↓ 83) C_{min}: ↓ 86% (↓ 80 līdz ↓ 90) (metabolisma indukcija) Efavirenzs: klīniski nozīmīga mijiedarbība nav raksturīga. Šīs iedarbības klīniskā nozīme nav zināma.	Papildus hormonālajiem kontracepcijas līdzekļiem jālieto droša kontracepcijas barjermetode (skatīt 4.6. apakšpunktu).
Etinilestradiols/tenofovīra dizoproksils (-/245 mg q.d.)	Etinilestradiols: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↔	
Norgestimāts/Etinilestradiols/ emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Injekcija: Depomedroksiprogesterona acetāts (DMPA)/efavirenzs (vienreizēja i. m. 150 mg DMPA deva)	Trīs mēnešus ilgā zāļu mijiedarbības pētījumā nekonstatēja MPA farmakokinētikas parametru būtiskas atšķirības starp pacientiem, kuri saņēma efavirenzu saturošu pretretrovīrusu terapiju, un pacientiem, kuri nesaņēma pretretrovīrusu terapiju. Līdzīgus rezultātus ieguva citi pētnieki, lai gan MPA līmenis plazmā otrajā pētījumā bija mainīgāks. Abos pētījumos progesterona līmenis plazmā pacientiem, kuri saņēma efavirenzu un DMPA, saglabājās zems, kas atbilst ovulācijas nomākumam.	Nav pieejama pietiekama informācija, tādēļ papildus hormonālajiem kontracepcijas līdzekļiem jālieto uzticama kontracepcijas barjermetode (skatīt 4.6. apakšpunktu).
DMPA/tenofovīra dizoproksils	Mijiedarbība nav pētīta.	
DMPA/emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	

Medikamenti pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C _{max} , C _{min} izmaiņas procentos ar 90% ticamības intervālu, ja piemērojams (mehānisms)	Ieteikumi lietošanai kopā ar Atripla (efavirens 600 mg, emtricitabīns 200 mg, tenofovīra dizoproksils 245 mg)
Implants: etonogestrels/efavirens	Iespējama etonogestrela iedarbības samazināšanās (CYP3A4 indukcija). Dažkārt pēcreģistrācijas periodā saņemti ziņojumi par etonogestrela kontraceptīvās efektivitātes traucējumiem pacientiem, kuri ir pakļauti efavirensa iedarbībai.	Papildus hormonālajiem kontracepcijas līdzekļiem jālieto uzticama kontracepcijas barjermetode (skatīt 4.6. apakšpunktu).
Etonogestrels/tenofovīra dizoproksils	Mijiedarbība nav pētīta.	
Etonogestrels/emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
IMŪNDEPRESANTI		
CYP3A4 metabolizēti imūnsupresanti (piemēram, ciklosporīns, takrolīms, sirolīms)/efavirens	Mijiedarbība nav pētīta. Sagaidāma ↓ imūnsupresanta ietekme (CYP3A4 indukcija). Nav paredzams, ka minētie imūnsupresanti ietekmēs efavirensa iedarbību.	Var būt nepieciešama imūnsupresanta devas pielāgošana. Sākot vai pārtraucot Atripla lietošanu, ieteicams novērot imūnsupresanta koncentrācijas līmeni vismaz divas nedēļas (kamēr koncentrācija nostabilizējas).
Takrolīms/emtricitabīns/tenofovīra dizoproksils (0,1 mg/kg q.d./200 mg/245 mg q.d.)	Takrolīms: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24 h} : ↔ Emtricitabīns: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24 h} : ↔ Tenofovīra dizoproksils: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24 h} : ↔	
OPIOĪDI		
Metadons/efavirens (35-100 mg q.d./600 mg q.d.)	Metadons: AUC: ↓ 52% (↓ 33 līdz ↓ 66) C _{max} : ↓ 45% (↓ 25 līdz ↓ 59) (CYP3A4 indukcija) Pētījumā HIV inficētiem intravenozo zāļu lietotājiem vienlaikus efavirensa un metadona lietošana izraisīja metadona plazmas līmeņa pazemināšanos un opiātu atcelšanas pazīmes. Lai atvieglotu atcelšanas simptomus, metadona deva tika palielināta par vidēji aptuveni 22%.	Jāizvairās no vienlaicīgas lietošanas ar Atripla QTc pagarināšanās dēļ (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Medikamenti pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C _{max} , C _{min} izmaiņas procentos ar 90% ticamības intervālu, ja piemērojams (mehānisms)	Ieteikumi lietošanai kopā ar Atripla (efavirenzs 600 mg, emtricitabīns 200 mg, tenofovīra dizoproksils 245 mg)
Metadons/tenofovīra dizoproksils (40-110 mg q.d./245 mg q.d.)	Metadons: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovīrs: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	
Metadons/emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Buprenorfīns/naloksons/efavirenzs	Buprenorfīns: AUC: ↓ 50% Norbuprenorfīns: AUC: ↓ 71% Efavirenzs: klīniski nozīmīga farmakokinētiska mijiedarbība nav raksturīga.	Neraugoties uz buprenorfīna iedarbības samazināšanos, neviens pacients tam lietošanas pārtraukšanas simptomus nekošā. Lietojot vienlaikus ar Atripla, buprenorfīna devu, iespējams, nav jāpielāgo.
Buprenorfīns/naloksons/emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Buprenorfīns/naloksons/tenofovīra dizoproksils	Mijiedarbība nav pētīta.	

1 Sofosbuvīra galvenais cirkulējošais metabolīts.

Pētījumi, kas veikti ar citām zālēm

Netika novērota klīniski nozīmīga farmakokinētiskā mijiedarbība, ja efavirensu lietoja kopā ar azitromicīnu, cetirizīnu, fosamprenavīru/ritonavīru, lorazepāmu, zidovudīnu, alumīnija/magnija hidroksīda antacīdiem, famotidīnu vai flukonazolu. Iespējamā efavirensa mijiedarbība ar citiem azola pretsēnīšu līdzekļiem, tādiem kā ketokonazols, nav pētīta.

Ja emtricitabīnu lietoja kopā ar stavudīnu, zidovudīnu vai famciklovīru, klīniski nozīmīgu farmakokinētisko mijiedarbību nenovēroja. Klīniski nozīmīgu farmakokinētisko mijiedarbību nenovēroja, ja tenofovīra dizoproksīlu lietoja vienlaikus ar emtricitabīnu vai ribavīrīnu.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā (skatīt tālāk tekstā un 5.3. apakšpunktu)

Sievietēm, kuras lieto Atripla, no grūtniecības jāizvairās. Sievietēm reproduktīvajā vecumā pirms Atripla terapijas uzsākšanas jāveic grūtniecības tests.

Kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Atripla terapijas laikā vienmēr vienlaikus ar citiem kontracepcijas līdzekļiem (piemēram, perorālajiem vai citiem hormonālās kontracepcijas līdzekļiem, skatīt 4.5. apakšpunktu) jāizmanto kontracepcijas barjermetode. Tā kā efavirensam ir garš eliminācijas pusperiods, 12 nedēļas pēc Atripla pārtraukšanas iesaka lietot atbilstošu kontracepcijas metodi.

Grūtniecība

Efavirenzs: par nervu caurulītes bojājumiem, tai skaitā meningomielocēli, kopumā bijuši septiņi retrospektīvi ziņojumi no kopējā grūtnieču skaita, kuras saņēma efavirensu saturošu terapiju pirmā grūtniecības trimestra laikā (izņemot efavirensu saturošas fiksētas devas kombinācijas tabletes). Divi

papildu gadījumi (1 prospektīvs un 1 retrospektīvs), tajā skaitā gadījumi, kas atbilst nervu caurulītes bojājumiem, ir reģistrēti pacientēm, kuras saņēma fiksētu devu kombinācijas tabletes, kas satur efavirenzu, emtricitabīnu un tenofovīra dizoproksilu. Šo gadījumu cēloņsakarība ar efavirenza lietošanu nav noskaidrota, kopsaucējs nav zināms. Tā kā nervu caurulītes bojājumi parādās pirmajās 4 augļa attīstības nedēļās (laikā, kad noslēdzas neirālais vads), tad būtu jāņem vērā potenciālais risks grūtniecēm, kuras efavirenzu saņem pirmā grūtniecības trimestra laikā.

Sākot ar 2013. gada jūliju, pretretrovīrusu grūtniecības reģistrā (Antiretroviral Pregnancy Registry, APR) saņemti prospektīvi ziņojumi par efavirenzu saturošu terapiju iedarbību 904 grūtniecēm pirmā trimestra laikā, pavisam dzimuši 766 dzīvi jaundzimušie. Tika ziņots par nervu caurulītes bojājumu vienam bērnam, un pārējo dzemdību defektu biežums un veids bija līdzīgs tam, ko novēroja bērniem, kuriem bijusi efavirenzu nesaturošu terapiju shēmu iedarbība, kā arī HIV negatīvo bērnu kontroles grupā. Nervu caurulītes bojājumu sastopamība vispārējā populācijā ir no 0,5 līdz 1 gadījumam uz katriem 1000 dzīvi dzimušajiem.

Malformācijas novērotas efavirenzu saņēmušo pērtiķu augļiem (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Emtricitabīna un tenofovīra dizoproksils: dati par lielu skaitu (vairāk nekā 1000 grūtniecības iznākumu) sieviešu grūtniecības laikā neuzrāda emtricitabīna un tenofovīra dizoproksila radītas malformācijas vai toksisku ietekmi uz augli/jaundzimušo. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda reproduktīvo toksicitāti, kas saistīta ar emtricitabīna un tenofovīra dizoproksila ietekmi (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Atripla grūtniecības laikā nedrīkst lietot, ja vien sievietes klīniskā situācija dēļ nav nepieciešama ārstēšana ar efavirenzu/emtricitabīnu/tenofovīra dizoproksilu.

Barošana ar krūti

Ir novērots, ka efavirenzis, emtricitabīns un tenofovīrs izdalās mātes pienā. Informācija par efavirenza, emtricitabīna un tenofovīra ietekmi uz jaundzimušajiem/zīdaiņiem nav pietiekama. Nevar izslēgt risku zīdaiņiem. Tāpēc Atripla nedrīkst lietot barošanas ar krūti periodā.

Parasti ar HIV inficētām sievietēm nav ieteicams barot zīdaiņus ar krūti, lai izvairītos no HIV pārnesšanas zīdāim.

Fertilitāte

Nav datu par Atripla efektu cilvēkos. Pētījumi ar dzīvniekiem neliecina par efavirenza, emtricitabīna vai tenofovīra dizoproksila kaitīgu ietekmi uz fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr ārstēšanas laikā ar efavirenzu, emtricitabīnu un tenofovīra dizoproksilu ziņots par reiboni. Efavirenzis var arī pazemināt koncentrēšanās spējas un/vai izraisīt miegainību. Pacienti jāinformē, ka, ja viņiem parādās šādi simptomi, jāizvairās veikt tādas iespējami bīstamas darbības kā transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila pārskats

Efavirenza, emtricitabīna un tenofovīra dizoproksila kombinācija pētīta 460 pacientiem kā fiksētu devu kombinācijas Atripla tablete (pētījums AI266073) vai sastāvdaļu medikamenti (pētījums GS-01-934). Parasti blakusparādības bija atbilstošas blakusparādībām, kas novērotas iepriekšējos atsevišķo sastāvdaļu pētījumos. Visbiežāk novērotās blakusparādības, kas iespējami vai varbūtēji saistītas ar

Atripla, pacientiem, kuri tika ārstēti līdz 48 nedēļām pētījumā AI266073, bija psihiskie traucējumi (16%), nervu sistēmas traucējumi (13%) un kuņģa-zarnu trakta traucējumi (7%).

Ziņots par smagām ādas reakcijām, piemēram, Stīvensa-Džonsona sindromu un multiformo eritēmu; neiropsihiskām blakusparādībām (tostarp smagu depresiju, pašnāvībām, psihozei līdzīgu uzvedību, krampju lēkmēm); smagiem aknu darbības traucējumiem; pankreatītu un laktatācidozi (dažreiz ar letālu iznākumu).

Ziņots arī par retiem nieru mazspējas, nieru darbības traucējumu un retākiem proksimālas nieru tubulopātijas (tostarp Fankoni sindromu) gadījumiem, kas reizēm var izraisīt kaulu bojājumus (reti izraisot lūzumus). Pacientiem, kas lieto Atripla, ieteicams kontrolēt nieru darbību (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Atripla terapijas pārtraukšana pacientiem, kuri slimo ar HIV apvienojumā ar HBV, var izraisīt smagu, akūtu hepatīta saasinājumu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Atripla lietošana kopā ar pārtiku var palielināt efavirensa iedarbību un var radīt blakusparādību biežuma pieaugumu (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Blakusparādību apkopojums tabulas veidā

Klīnisko pētījumu laikā un pēcreģistrācijas periodā novērotās Atripla un atsevišķu pretretrovīrusu kombinētajā terapijā lietoto Atripla sastāvdaļu izraisītās blakusparādības ir uzskaitītas 2. tabulā atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai, sastopamības biežumam un saistībai ar Atripla sastāvdaļu(-ām). Nevēlamās blakusparādības ir norādītas to nopietnības samazinājuma secībā katrā sastopamības biežuma grupā. Biežums definēts kā ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$) vai reti ($\geq 1/10.000$ līdz $< 1/1000$).

Blakusparādības, kas saistītas ar Atripla lietošanu:

Ārstēšanas laikā novērotās blakusparādības, kas tiek uzskatītas par iespējami vai varbūtīgi saistītām ar Atripla, kā ziņots pētījumā AI266073 (vairāk par 48 nedēļām; n = 203), un kuras nav bijušas saistītas ar kādu atsevišķu Atripla sastāvdaļu, ir šādas:

Bieži: - anoreksija

Retāk: - sausums mutē
- neskaidra vīzija
- palielināts apetīte
- samazināts libido
- mialģija

2. tabula. Atripla blakusparādības, kas uzskaitītas atbilstoši saistībai ar Atripla sastāvdaļu(-ām).

	Atripla		
	Efavirens	Emtricitabīns	Tenofovīra dizoproksils
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi:</i>			
Bieži		neitropēnija	
Retāk		anēmija ¹	
<i>Imūnās sistēmas traucējumi:</i>			
Bieži		alerģiska reakcija	
Retāk	paaugstināta jutība		

	Atripla		
	Efavirenz	Emtricitabīns	Tenofovīra dizoproksils
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi:</i>			
Ļoti bieži			hipofosfatēmija ²
Bieži	hipertrigliceridēmija ³	hiperglikēmija, hipertrigliceridēmija	
Retāk	hiperholesterinēmija ³		hipokaliēmija ²
Reti			laktātacidoze
<i>Psīhiskie traucējumi:</i>			
Bieži	depresija (smaga 1,6%) ³ , nemiers ³ , murgaini sapņi ³ , bezmiegs ³	murgaini sapņi, bezmiegs	
Retāk	pašnāvības mēģinājumi ³ , domas par pašnāvību ³ , psihoze ³ , mānija ³ , paranoja ³ , halucinācijas ³ , eiforisks garastāvoklis ³ , nenosvērtība ³ , apjukums ³ , agresija ³ , katatonija ³		
Reti	pašnāvību gadījumi ^{3,4} , mānija ^{3,4} , neirozes ^{3,4}		
<i>Nervu sistēmas traucējumi:</i>			
Ļoti bieži		galvassāpes	reibonis
Bieži	cerebrālās koordinācijas un līdzsvara traucējumi ³ , miegainība (2,0%) ³ , galvassāpes (5,7%) ³ , uzmanības traucējumi (3,6%) ³ , reibonis (8,5%) ³	reibonis	galvassāpes
Retāk	krampji ³ , amnēzija ³ , domāšanas traucējumi ³ , ataksija ³ , koordinācijas traucējumi ³ , uzbudinājums ³ , miega traucējumi ³		
<i>Acu bojājumi:</i>			
Retāk	redzes traucējumi		
<i>Ausu un labirinta bojājumi:</i>			
Retāk	troksnis ausīs, vertigo		
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi:</i>			
Retāk	pietvīkums		
<i>Kūlna-garņu trakta traucējumi:</i>			
Ļoti bieži		caureja, slikta dūša	caureja, vemšana, slikta dūša
Bieži	caureja, vemšana, sāpes vēderā, slikta dūša	paaugstināts amilāžu, tai skaitā paaugstināts aizkuņģa dziedzera amilāžu līmenis, paaugstināts seruma lipāžu līmenis, vemšana, sāpes vēderā, dispepsija	sāpes vēderā, vēdera uzpūšanās, meteorisms
Retāk	pankreatīts		pankreatīts

	Atripla		
	Efavirenz	Emtricitabīns	Tenofovīra dizoproksils
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi:</i>			
Bieži	aspartāta aminotransferāzes (ASAT) līmeņa paaugstināšanās, alanīna aminotransferāzes (ALAT) līmeņa paaugstināšanās, gamma-glutamilttransferāzes (GGT) paaugstināšanās	Paaugstināts ASAT un/vai paaugstināts seruma ALAT līmenis serumā, hiperbilirubinēmija	paaugstināts transamināžu līmenis
Retāk	akūts hepatīts		
Reti	aknu mazspēja ^{3,4}		aknu steatoze, hepatīts
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi:</i>			
Ļoti bieži	izsitumi (mēreni līdz smagi, 11,6%: (visas kategorijas, 18%) ³		izsitumi
Bieži	nieze	vezikulobulozi izsitumi, pustulāri izsitumi, makulopapulāri izsitumi, izsitumi, nieze, nātrene, ādas krāsas izmaiņas (pastiprināt pigmentācija) ¹	
Retāk	Stīvensa-Džonsona sindroms, multiformā eritēma ³ , smagi izsitumi (< 1%)	angiodēma ⁴	
Reti	fotoalerģiskais dermatīts		angioneirotiskā tūska
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi:</i>			
Ļoti bieži		paaugstināts kreatinīna kināzes rādītājs	
Retāk			rabdomiolīze ² , muskuļu vājums ²
Reti			osteomalācija, ko izteikti veicina kaulu sāpes un retos gadījumos kaulu lūzumi ^{2,4} , miopātija ²
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi:</i>			
Retāk			paaugstināts kreatinīna līmenis, proteīnūrija, proksimālā nieru tubulopātija, tostarp Fankoni sindroms
Reti			nieru mazspēja (akūta vai hroniska), akūta tubulārā nekroze, nefrīts (tostarp akūts intersticiāls nefrīts) ⁴ , nefrogēnais bezcukura diabēts
<i>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības:</i>			
Retāk	ginekomastija		
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā:</i>			
Ļoti bieži			astēnija
Bieži	nogurums	sāpes, astēnija	

- 1 Bieži novēroja anēmiju un ļoti bieži — ādas krāsas izmaiņas (pastiprinātu pigmentāciju), kad emtricitabīns tika ordinēts bērniem.
- 2 Šī blakusparādība var būt kā proksimālās nieru tubulopātijas sekas. Uzskata, ka tai nav cēloniskas saistības ar tenofovīra dizoproksila lietošanu, ja neattīstās šī slimība.
- 3 Sīkāku informāciju skatīt 4.8. apakšpunktā. Atsevišķu blakusparādību apraksts.
- 4 Šī blakusparādība tika identificēta efavirenza, emtricitabīna vai tenofovīra dizoproksila pēcreģistrācijas novērošanas laikā. Sastopamības biežuma kategorija tika iegūta, izmantojot statistiskos aprēķinus, kam par pamatu izmantots kopējais ārstēto pacientu skaits, kas iesaistījās klīniskajos pētījumos (n=3969) vai tika ārstēti ar emtricitabīnu randomizētos,

kontrolētos klīniskajos pētījumos (n=1563) vai ar tenofovīra disoprosilu randomizētos, kontrolētos klīniskos pētījumos un paplašinātas piekļuves programmās (n=7319).

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Izsitumi: efavirenza klīniskajos pētījumos izsitumi parasti bija viegli vai mēreni makulopapulāri ādas izsitumi, kas parādījās pirmajās divās nedēļās pēc ārstēšanas ar efavirenu uzsākšanas. Lielākai daļai pacientu izsitumi izzuda mēneša laikā, turpinot efavirenza terapiju. Pacienti, kuri izsitumu dēļ pārtrauca ārstēšanu, var atsākt Atripla lietošanu. Ja atsāk lietot Atripla, iesaka atbilstošus prethistamīna līdzekļus un/vai kortikosteroīdus.

Psihiskie simptomi: pacientiem, kuriem anamnēzē ir psihiskie traucējumi, ir lielāks to nopietno psihisko blakusparādību risks, kas uzskaitītas 2. tabulas efavirenza slejā.

Nervu sistēmas simptomi: nervu sistēmas simptomi ir bieži novēroti ar efavirenu, kas ir centrālās nervu sistēmas sastāvdaļa. Efavirenza klīniskajos kontrolētos pētījumos nervu sistēmas simptomus ar mērenu līdz smagu intensitāti novēroja 19% (smagi 2%) pacientu, un 2% pacientu pārtrauca terapiju šādu simptomu dēļ. Nervu sistēmas simptomi parasti parādās pirmajā vai otrajā terapijas ēdienā, un parasti izzūd pēc pirmajām divām līdz četrām nedēļām. Nervu sistēmas simptomi var būt biežāki, ja Atripla lieto kopā ar ēdienu, to var izskaidrot ar paaugstinātu efavirenza līmeni plazmā (skatīt 5.2. apakšpunktu). Lietojot pirms gulētiešanas, varētu uzlaboties medikamenta panesība (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Aknu mazspēja ar efavirenu: aknu mazspējas gadījumi, tostarp pacientiem ar iepriekš neesošu aknu slimību vai citiem nenosakāmiem riska faktoriem, kā ziņots pēc reģistrācijas laikā, dažkārt bija raksturīga pēkšņa un strauja slimības attīstība, kas dažos gadījumos noveda pie transplantācijas vai nāves.

Nieru darbības traucējumi: tā kā Atripla var izraisīt nieru bojājumus, ieteicama nieru darbības kontrolēšana (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu) un šūnu profila pārskats). Proksimāla nieru tubulopātija parasti uzsūcās vai uzlabojās pēc tenofovīra disoprosila terapijas pārtraukšanas. Tomēr dažiem pacientiem kreatinīna klīrensa samazinājums palēnā neuzsūcās, neraugoties uz tenofovīra disoprosila terapijas pārtraukšanu. Pacienti ar nieru darbības traucējumu risku (piemēram, pacientiem ar sākotnējiem nieru darbības riska faktoriem, progresējošu HIV slimību vai pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem nefrotoksiskas zāles) ir paaugstināts risks sasniegt tikai daļēju nieru darbības traucējumu uzlabošanu, neraugoties uz tenofovīra disoprosila terapijas pārtraukšanu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Laktācidoze: ziņots par laktācidozes gadījumiem, lietojot tenofovīra disoprosilu monoterapijā vai kombinācijā ar citiem pretretrovīrusu līdzekļiem. Pacienti ar predisponējošiem faktoriem, piemēram, smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc CPT) (skatīt 4.3. apakšpunktu) vai pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto zāles, par kurām zināms, ka tās izraisa laktācidozi, tenofovīra disoprosila terapijas laikā ir paaugstināts smagas laktācidozes rašanās risks, tai skaitā ar letālu iznākumu.

Ķermeņa masas raksturlielumi: pretretrovīrusu terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Imūnsistēmas reaktivācijas sindroms: HIV inficētiem pacientiem ar smagu imūndeficītu, kuriem uzsāka CART, var parādīties iekaisuma reakcija uz asimptomātiskiem vai nenoskaidrotiem oportūnistiskiem patogēniem. Par autoimūniem traucējumiem (tādiem kā Greivsa (*Graves*) slimība un autoimūns hepatīts) arī ir saņemti ziņojumi; tomēr laiks līdz to rašanās sākumam ir mainīgs un šie notikumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Osteonekroze: ziņots par osteonekrozes gadījumiem, īpaši pacientiem ar vispārzināmiem riska faktoriem, progresējošu HIV slimību vai pakļautiem ilgstošai CART ietekmei. Tās sastopamības biežums nav zināms (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Dati par šo zāļu drošumu bērniem līdz 18 gadu vecumam nav pietiekami. Šai populācijai Atripla lietošana nav ieteicama (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Citas īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki: Atripla nav pētīts pacientiem, kuri vecāki par 65 gadiem. Gados vecākiem pacientiem biežāk varētu būt pavājināta aknu vai nieru darbība, tāpēc jāievēro piesardzība, ārstējot gados vecākus pacientus ar Atripla (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem: tā kā tenofovīra dizoproksils var izraisīt nieru toksicitāti, visiem pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem, kuri ārstēšanā saņem Atripla, ir ieteicama stingra nieru darbības kontrolēšana (skatīt 4.2., 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pacienti ar HIV/HBV vai HCV koinfekciju: pētījumā GS-01-934 tikai ierobežots skaits pacientu bija vienlaikus inficēti ar HBV (n = 13) vai HCV (n = 26). Efavirenza, emtricitabīna un tenofovīra dizoproksila blakusparādību spektrs vienlaikus ar HIV/HBV vai HIV/HCV inficētiem pacientiem bija līdzīgs kā pacientiem ar tikai HIV infekciju bez koinfekcijas. Tomēr, kā paredzams šai pacientu grupai, ASAT un ALAT līmenis paaugstinājās daudz biežāk nekā vispārējā ar HIV inficēto cilvēku grupā.

Hepatīta paasināšanās pēc ārstēšanas pārtraukšanas: ar HIV inficētiem pacientiem, kuriem vienlaikus ir arī HBV infekcija, pēc ārstēšanas pārtraukšanas var notikt klīniski un laboratoriski pierādīts hepatīts (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Dažiem pacientiem, kuri neapziņoti lietoja 600 mg efavirenza divas reizes dienā, ir aprakstīta nervu sistēmas traucējumu simptomi palielināšanās. Vienam pacientam attīstījās patvaļīgas muskuļu kontrakcijas.

Ja notiek pārdozēšana, jānovēro, vai pacientam nerodas toksicitātes pazīmes (skatīt 4.8. apakšpunktu), un nepieciešamības gadījumā jāveic standarta uzturoša ārstēšana.

Lai palīdzētu izvadīt neabsorbēto efavirenzu, var izmantot aktīvo ogli. Nav specifiska antidota efavirenza pārdozēšanas gadījumā. Tā kā efavirensz sevišķi aktīvi saistās ar proteīniem, nav ieteicams, ka ar dialīzi var izvadīt no organisma nozīmīgu medikamenta daudzumu.

Līdz 30% emtricitabīna devas un aptuveni 10% tenofovīra devas var izvadīt ar hemodialīzi. Nav ziņots, vai emtricitabīnu un tenofovīru var izvadīt ar peritoneālo dialīzi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretvīrusu līdzekļi sistēmiskai lietošanai, pretvīrusu līdzekļi HIV infekcijas ārstēšanai, kombinācijas, ATĶ kods: J05AR06

Darbības mehānisms un farmakodinamiskie efekti

Efavirens ir HIV-1 NNRTI. Efavirens ir nekonkurējošs HIV-1 reversās transkriptāzes (RT) inhibitors, un tas nozīmīgi neinhībē cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV-2) RT vai šūnu dezoksiribonukleīnskābes (DNS) polimerāzes (α , β , γ vai δ). Emtricitabīns ir citidīna nukleozīdu analogs. *In vivo* tenofovīra dizoproksils tiek pārvērsts par tenofovīru, adenoīna monofosfāta nukleozīdu monofosfāta (nukleotīda) analogu.

Emtricitabīnu un tenofovīru fosforilē šūnu enzīmi, veidojot attiecīgi emtricitabīna trifosfātu un tenofovīra difosfātu. *In vitro* pētījumi liecina, ka gan emtricitabīnu, gan tenofovīru var pilnībā fosforilēt, kombinējot tos šūnās. Emtricitabīna trifosfāts un tenofovīra difosfāts konkurējoši inihē HIV-1 reverso transkriptāzi, pārtraucot DNS ķēdi.

Gan emtricitabīns, gan tenofovīra difosfāts ir vāji zīdītāju DNS polimerāzes inhibitori, un *in vitro* un *in vivo* nav iegūti pierādījumi toksiskai ietekmei uz mitohondrijiem.

Sirds elektrofizioloģija

Efavirensa ietekme uz QTc intervālu tika vērtēta atklātā, pozitīvā un placebo kontrolētā fiksētas vienreizējas secības 3-periodu, 3-ārstēšanu krusteniskajā QT pētījumā 58 veselīgiem indivīdiem, veicot uzlabojumus attiecībā uz CYP2B6 polimorfismu. Efavirensa vidējais C_{max} indivīdiem ar CYP2B6*6/*6 genotipu pēc 600 mg dienas devas ievadīšanas 14 dienu periodā bija 2,25 reizes lielāks par vidējo C_{max} , ko novēroja indivīdiem ar CYP2B6*1/*1 genotipu. Tika novērota pozitīva saistība starp efavirensa koncentrāciju un QTc intervāla pagarināšanos. Balstoties uz koncentrācijas-QTc attiecību, vidējais QTc pagarinājums un tā augšējās robežas 90% ticamības intervāls ir 8,7 ms un 11,3 ms indivīdiem ar CYP2B6*6/*6 genotipu pēc 600 mg dienas devas ievadīšanas 14 dienas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pretvīrusu aktivitāte *in vitro*

Efavirensam piemīt pretvīrusu iedarbība uz vairākiem netaksēto B izolātu (apakštīpi A, AE, AG, C, D, F, G, J un N), bet ir samazināta iedarbība uz O grupas vīrusiem. Emtricitabīns uzrādīja pretvīrusu iedarbību uz HIV-1 taksētajiem A, B, C, D, E, F un G tipiem. Tenofovīrs uzrādīja pretvīrusu aktivitāti pret HIV-1 taksētajiem A, B, C, D, E, F, G un O tipiem. Gan emtricitabīnam, gan tenofovīram piemīt specifiska pretdarbība uz HIV-2 un pretvīrusu pretdarbība uz HBV.

Kombināciju pētījumos, kur *in vitro* vērtēja efavirensa un emtricitabīna kombinācijas, efavirensa un tenofovīra kombinācijas un emtricitabīna un tenofovīra kombinācijas aktivitāti, novēroja sinerģisku pretvīrusu iedarbību.

Rezistence

In vitro varēja noteikt rezistenci pret efavirensu, un tā bija vienas vai vairāku aminoskābju HIV-1 RT aizvietošana L1000I, V108I un Y181C. K103N bija visbiežāk novērotā RT aizvietošana vīrusu izolātos tiem pacientiem, kuriem bija nozīmīgs vīrusu slodzes rikošets klīniskos pētījumos ar efavirensu. Tika novērotas arī RT aizvietošanas 98., 100., 101., 108., 138., 188., 190. vai 225. pozīcijā, tomēr tās bija retākas un bieži tikai kombinācijā ar K103N. Krusteniskās rezistences profili *in vitro* efavirensam, nevirapīnam un delavirdīnam pierādīja, ka K103N aizvietošana rada jutīguma zudumu pret visiem trim NNRTI.

Krusteniskās rezistences iespēja starp efavirensu un NRTI ir maza, jo saistīšanās vietas pie mērķa un atšķirīgi darbības mehānismi atšķiras. Krusteniskās rezistences iespēja starp efavirensu un PI ir maza, jo iesaistīti atšķirīgi mērķa enzīmi.

Rezistence novērota *in vitro* un dažiem HIV-1 inficētiem pacientiem M184V/I mutācijas veidošanās dēļ, lietojot emtricitabīnu, un K65R mutācijas veidošanās dēļ, lietojot tenofovīru. Pret emtricitabīnu rezistenti vīrusi ar M184V/I mutāciju bija krusteniski rezistenti pret lamivudīnu, bet saglabāja jutību

pret didanozīnu, stavudīnu, tenofovīru un zidovudīnu. K65R mutāciju var izolēt arī ar abakavīru vai didanozīnu, un tas izraisa samazinātu jutību pret šiem līdzekļiem, kā arī pret lamivudīnu, emtricitabīnu un tenofovīru. Tenofovīra dizopoksilu nevajadzētu lietot pacientiem, kuriem ir HIV-1 celmi ar K65R mutāciju. Gan K65R, gan M184V/I mutācijas paliek pilnībā jutīgas pret efavirenu. Turklāt tenofovīrs izolē K70E aizvietošanu HIV-1 reversajā transkriptāzē un tas izraisa nedaudz samazinātu jutību pret abakavīru, emtricitabīnu, lamivudīnu un tenofovīru.

Pacientiem, kuriem HIV-1 bija trīs vai vairāk timidīna analoģu saistītas mutācijas (*thymidine-analogue associated mutations - TAMs*), kas bija vai nu M41L, vai L210W reversās transkriptāzes mutācija, konstatēja samazinātu jutību pret tenofovīra dizopoksilu.

In vivo rezistence (ar pretretrovīrusu terapiju iepriekš neārstētiem pacientiem): 144 nedēļu atklātā, randomizētā klīniskā pētījumā (GS-01-934) ar pretretrovīrusu terapiju iepriekš neārstētiem pacientiem, kuri efavirenu, emtricitabīnu un tenofovīra dizopoksilu lietoja kā atsevišķas zāles (vai efavirenu kopā ar fiksētu emtricitabīna un tenofovīra dizopoksila kombināciju (Truvada) no 96. līdz 144. nedēļai), genotipa noteikšana tika veikta plazmas HIV-1 izolātos, kas tika iegūti no visiem pacientiem, kuriem tika apstiprināts, ka viņiem ir HIV RNS > 400 kopijas/ml 144. nedēļā vai kuri agri pārtrauca zāļu lietošanu (skatīt sadaļu *Klīniskā pieredze*). 144. nedēļā:

- mutācija M184V/I radās 2/19 (10,5%) analizētajiem izolātiem, kas tika iegūti no pacientiem, kas bija efavirensa + emtricitabīna + tenofovīra dizopoksila grupa un 10/29 (34,5%) analizētajiem izolātiem efavirensa + lamivudīna/zidovudīna grupā (p vērtība < 0,05, Fišera precīzajā testā visiem indivīdiem salīdzināja emtricitabīna + tenofovīra dizopoksila grupu ar lamivudīna/zidovudīna grupu).
- nevienam analizētajam vīrusam nesaturēja mutāciju K65R vai K70E.
- genotipiskā rezistence pret efavirenu, galvenokārt kā mutācija K103N, radās vīrusos, kas iegūti no 13/19 (68%) pacientiem, kas tika ārstēti ar efavirenu + emtricitabīnu + tenofovīra dizopoksilu, un vīrusos, kas iegūti no 21/29 (72%) pacientiem, kas tika ārstēti ar efavirenu + lamivudīnu/zidovudīnu. Rezistences mutāciju rašanās kopsavilkums dots 3. tabulā.

3. tabula. Rezistences veidošanās pētījumā GS-01-934 144 nedēļu laikā

	Efavirens+ emtricitabīns+ tenofovīra dizopoksils (N=244)	Efavirens+lamivudīns/zi dovudīns (N=243)
Rezistences analīzes līdz 144. nedēļai	19	31
Terapijas genotipi	19 (100%)	29 (100%)
Efavirensa rezistence	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%)
V179I	1 (5%)	1 (3%)
P225R	0	2 (7%)
M184V/I	2 (10,5%)	10* (34,5%)
K65R	0	0
K70E	0	0
TAMs ²	0	2 (7%)

* p līmenis < 0,05, Fišera precīzais tests, kur visiem pacientiem salīdzināja efavirensa + emtricitabīna + tenofovīra dizopoksila grupu ar efavirensa + lamivudīna/zidovudīna grupu.

1 Citas efavirensa rezistences mutācijas, tai skaitā A98G (n=1), K103E (n=1), V179D (n=1) un M230L (n=1).

2 Ar timidīna analoģiem saistītas mutācijas, tai skaitā D67N (n=1) un K70R (n=1).

Pētījuma GS-01-934 atklātā pagarinājuma fāzē, kuras laikā pacienti saņēma Atripla tukšā dūšā, 3 papildu gadījumos tika novērota rezistence. Visi 3 pacienti 144 nedēļas bija saņēmuši lamivudīna un zidovudīna fiksēto devu kombināciju (Combivir) kopā ar efavirenu un tad mainīja terapiju uz Atripla.

Diviem pacientiem ar apstiprinātu vīrusu atgriešanos, attīstījās ar NNRTI rezistenci saistītas substitūcijas pret efavirenzu, ieskaitot K103N, V106V/I/M un Y188Y/C reversās transkriptāzes substitūcijas 240 nedēļā (96 nedēļas lietojot Atripla) un 204 nedēļā (60 nedēļas lietojot Atripla). Trešajam pacientam bija iepriekš esošas ar NNRTI rezistenci saistītas substitūcijas pret efavirenzu un ar M184V reversās transkriptāzes saistīta substitūcija pret emtricitabīnu laikā, kad pacients tika uzņemts Atripla pagarinājuma fāzē, un pacients pieredzēja suboptimālu virusoloģisko atbildreakciju, un attīstīja ar K65K/R, S68N un K70K/E NRTI rezistenci saistītas substitūcijas 180 nedēļā (36 nedēļas lietojot Atripla).

Papildus informāciju par atsevišķu sastāvdaļu rezistenci *in vivo* skatīt katra medikamenta zāļu aprakstā.

Klīniskā efektivitāte un drošums

144 nedēļu ilgā, atklātā, randomizētā klīniskā pētījumā (GS-01-934) ar pretretrovīrusu līdzekļiem nekad neārstēti pacienti lietoja vai nu efavirenza, emtricitabīna un tenofovīra dizoproksila kombināciju vienu reizi dienā, vai lamivudīna un zidovudīna fiksēto devu kombināciju (Combivir) divas reizes dienā kopā ar efavirenzu vienu reizi dienā (skatīt Truvada zāļu aprakstu).

Pacientiem, kuri pabeidza 144 nedēļu ārstēšanas kursu vienā vai otrā pētījuma GS-01-934 grupā, tika dota iespēja turpināt pētījumu ar Atripla, lietojot to tukšā dūšā, pētījuma pagarinājuma atklātajā fāzē.

Dati, kas pieejami par 286 pacientiem, kuri mainīja terapiju uz Atripla: 160 pacienti iepriekš bija lietojuši tenofovīra dizoproksilu un 126 pacienti iepriekš bija lietojuši Combivir un efavirenzu.

Pacienti no abām sākotnējās terapijas grupām, kas pēc tam pētījuma atklātā pagarinājuma fāzē saņēma Atripla, saglabāja augstu vīrusu supresijas līmeni. Pēc 96 ārstēšanas nedēļām ar Atripla 82% pacientu HIV-1 RNS plazmas koncentrācija saglabājās < 50 kopijas/ml un 85% pacientu saglabājās < 400 kopijas/ml (pēc *intention to treat* (ITT) analīzes, nav=nevāksme).

Pētījums AI266073 bija atklāts, randomizēts 48 nedēļu klīniskais pētījums HIV inficētiem pacientiem, kur tiek salīdzināta Atripla efektivitāte ar pretretrovīrusu terapiju, kas sastāv no vismaz diviem nukleozīdu vai nukleotīdu reversās transkriptāzes inhibitoriem (NRTI) kopā ar proteāzes inhibitoru vai nenuklozīdu reversās transkriptāzes inhibitoru, tomēr netika izmantota terapija ar visām Atripla sastāvdaļām (efavirenzu, emtricitabīnu un tenofovīra dizoproksilu). Atripla tika lietots tukšā dūšā (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pacientiem nekad nebija novērotas iepriekš veiktās pretretrovīrusu terapijas virusoloģiskās neveiksmes, nebija zināmas HIV-1 mutācijas, kas radītu rezistenci pret jebkuru no trim Atripla sastāvdaļām, un virusoloģiskā supresija bija vismaz trīs mēnešus kopš pētījuma uzsākšanas. Pacientiem esošā terapija tika mainīta uz Atripla (N=203) vai arī viņi turpināja iesākt pretretrovīrusu terapiju (N=97). Četrdesmit astoņu nedēļu dati liecināja, ka ar Atripla randomizētajiem pacientiem saglabājās augsta pakāpes virusoloģiskā supresija, salīdzinot ar sākotnējo terapijas režīmu (skatīt 4. tabulu).

4. tabula. 48 nedēļu efektivitātes dati no pētījuma AI266073, kur Atripla tika lietots kombinētās pretretrovīrusu terapijas pacientiem ar virusoloģisko supresiju

Gala rezultāti	Terapijas grupa		Atšķirības starp Atripla un sākotnējo terapijas režīmu (95% TI)
	Atripla (N = 203) n/N%	Sākotnējais terapijas režīms (N = 97) n/N%	
	Pacienti ar HIV-1 RNS < 50 kopijas/ml		
PVR (KM)	94,5%)	85,5%	8,9% (-7,7% līdz 25,6%)
M=Izslēgti	179/181 (98,9%)	85/87 (97,7%)	1,2% (-2,3% līdz 6,7%)
M=Neveiksme	179/203 (88,2%)	85/97 (87,6%)	0,5% (-7,0% līdz 9,3%)
Modificēts LOCF	190/203 (93,6%)	94/97 (96,9%)	-3,3% (-8,3% līdz 2,7%)
	Pacienti ar HIV-1 RNS < 200 kopijas/ml		
PVR (KM)	98,4%	98,9%	-0,5% (-3,2% līdz 2,2%)
M=Izslēgti	181/181 (100%)	87/87 (100%)	0% (-2,4% līdz 4,2%)
M=Neveiksme	181/203 (89,2%)	87/97 (89,7%)	-0,5% (-7,6% līdz 7,9%)

PVR (KM): virusoloģiskā atbildes reakcija, kas vērtēta, izmantojot *Kaplan Meier* (KM) metodi.

M: nav datu

Modificēts LOCF: post-hoc analīze, kurā pacienti, kuriem bija virusoloģiskā neveiksme vai kuri izstājās no pētījuma blakusparādību dēļ, tika vērtēti kā pētījuma neveiksmes; izstājoties no pētījuma citu iemeslu dēļ, tika pielietota LOCF (*last observation carried forward* jeb pēdējā veiktā novērojuma) metode.

Analizējot šīs divas grupas atsevišķi, atbildes reakcijas rādītāji grupā, kurā pacienti iepriekš bija lietojuši PI terapiju, bija skaitliski zemāki tiem pacientiem, kuri sāka lietot Atripla [92,4% un 94,0% PVR gadījumā (jutības analīze) attiecīgi Atripla un SBR grupā; -1,6% (-10,0%, 6,7%) atšķirība (95% TI)]. Grupā, kurā pacienti iepriekš bija lietojuši NNRTI, atbildes reakcijas rādītāji Atripla un SBR pacientiem attiecīgi bija 98,9% un 97,4%; 1,4% (-4,0%, 6,9%) atšķirība (95% TI).

Līdzīga tendence tika novērota retrospektīvā kohortas pētījumā apakšgrupas analīzē terapiju saņēmušiem pacientiem, kuriem sākotnējais HIV-1 RNS līmenis < 75 kopijas/ml (dati apkopoti par 20 mēnešiem, skatīt 5. tabulu).

5. tabula. Virusoloģiskās atbildes reakcijas saglabāšana (Kaplan Meier % (standarta blīvda [95% CI]) 48. nedēļā terapiju saņēmušiem pacientiem, kuriem sākotnējais HIV-1 RNS līmenis < 75 kopijas/ml un kuri sāka lietot Atripla atbilstoši iepriekšējam pretretrovīrusu ārstēšanas tipam (Kaiser Permanente metodes pacientu datubāze)

Iepriekš lietotas Atripla sastāvdaļas (N=299)	Iepriekš saņemta uz NNRTI balstīta ārstēšana (N=104)	Iepriekš saņemta uz PI balstīta ārstēšana (N=34)
98,9% (0,6%) [96,8%, 99,7%]	98,0% (1,4%) [92,3%, 99,5%]	99,4% (4,5%) [79,2%, 98,3%]

Pašreiz nav pieejami dati no Atripla klīniskajiem pētījumiem iepriekš nekad neārstētiem pacientiem vai grūti ārstējamiem pacientiem. Nav klīniskās pieredzes par Atripla lietošanu pacientiem, kuriem bijusi virusoloģiskā neveiksme primārās pretretrovīrusu terapijas laikā vai kombinācijā ar citiem pretretrovīrusu līdzekļiem.

Pacienti ar HIV un HBV koinfekciju

Ierobežota klīniskā pieredze pacientiem, kas vienlaikus inficēti ar HIV un HBV, liecina, ka ārstēšana ar emtricitabīnu vai tenofovīra dizopoksila kombinētā pretretrovīrusu terapijā HIV infekcijas kontrolei izraisīja arī HBV DNS samazināšanos (samazinājums attiecīgi 3 log₁₀ vai 4 – 5 log₁₀) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Atripla drošums un efektivitāte bērniem vecumā līdz 18 gadiem nav noteikta.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Lai noteiktu efavirenza, emtricitabīna un tenofovīra dizopoksila farmakokinētiku, HIV inficētiem pacientiem tika efavirenza, emtricitabīna un tenofovīra dizopoksila zāļu forma tika lietota atsevišķi. Viena Atripla apvalkotās tabletes bioekvivalence tika noteikta ar vienu efavirenza 600 mg apvalkoto tableti plus vienu emtricitabīna cietā kapsula plus vienu tenofovīra dizopoksila 245 mg apvalkotā tableti (atbilst 300 mg tenofovīra dizopoksila fumarāta) pētījuma GS-US-177-0105 laikā veseliem brīvprātīgajiem pēc devas lietošanas tukšā dūšā (skatīt 6. tabulu).

6. tabula. Pētījuma GS-US-177-0105 farmakokinētisko datu apkopojums

Rādītāji	Efavirenz (n=45)			Emtricitabīns (n=45)			Tenofovīra dizopoksils (n=45)		
	Tests	Atsauce	GMR (%) (90% TI)	Tests	Atsauce	GMR (%) (90% TI)	Tests	Atsauce	GMR (%) (90% TI)
C_{max} (ng/ml)	2 264,3 (26,8)	2 308,6 (30,3)	98,79 (92,28; 105,76)	2 130,6 (25,3)	2 384,4 (20,4)	88,84 (84,02; 93,94)	325,1 (34,2)	352,9 (29,6)	91,46 (84, 64; 98, 83)
AUC_{0-last} (ng·st/ml)	125 623,6 (25,7)	132 795,7 (27,0)	95,84 (90,73; 101,23)	10 682,6 (18,1)	10 874,4 (14,9)	97,98 (94,90; 101,16)	1948,8 (32,9)	1969,0 (32,8)	99,29 (91,02; 108,32)
AUC_{in} (ng·st/ml)	146 074,9 (33,1)	155 518,6 (34,6)	95,87 (89,63; 102,55)	10 854,9 (17,9)	11 054,3 (14,9)	97,96 (94,86; 101,16)	2314,0 (29,2)	2319,4 (30,3)	100,45 (93,24; 108,23)
T_{1/2} (st.)	180,6 (45,3)	182,5 (38,3)		14,5 (53,8)	14,6 (47,8)		18,9 (20,8)	17,8 (22,6)	

Tests: viena fiksētu devu kombinācijas tablete tukšā dūšā.

Atsauce: 600 mg efavirenza tabletes, 200 mg emtricitabīna kapsulas un 300 mg tenofovīra dizopoksila tabletes reizes devas tukšā dūšā.

Testa un atsauces rādītāji ir vidējie lielumi (izmaiņu koeficients %).

GMR: ģeometriski mazāko rezultātu vidējais lielums, TI = ticamības intervāls.

Uzsūkšanās

Ar HIV inficētiem pacientiem efavirenza maksimālā koncentrācija plazmā tika sasniegta pēc 5 stundām un līdzsvara koncentrācija tika sasniegta 6 līdz 7 dienās. 35 pacientiem, kuri lietoja 600 mg efavirenza vienu reizi dienā, līdzsvara maksimālā koncentrācija (C_{max}) bija 12,9 ± 3,7 μM (29%) [vidējais ± standarta novirze (*standard deviation* - S.D.) (izmaiņu koeficients (% C.V.)], līdzsvara C_{min} bija 5,6 ± 3,2 μM (57%) un AUC bija 5,6 ± 3,2 μM (57%).

Emtricitabīns strauji uzsūcas, maksimālo plazmas koncentrāciju sasniedzot 1 līdz 2 stundās pēc lietošanas. Pēc emtricitabīna vairākkārtēju devu lietošanas perorāli 20 HIV inficētiem pacientiem, līdzsvara C_{max} bija 1,8 ± 0,7 μg/ml (vidējais ± S.D.) (39% C.V.), līdzsvara C_{min} bija 0,09 ± 0,07 μg/ml (80%) un AUC bija 10,0 ± 3,1 μg·h/ml (33%), devu intervāls – 24 stundas.

Pēc tenofovīra dizopoksila 300 mg reizes devu lietošanas perorāli tukšā dūšā HIV-1 inficētiem pacientiem, tenofovīra maksimālā koncentrācija tika sasniegta stundas laikā un C_{max} un AUC (vidējais ± S.D.) (%CV) attiecīgi bija 296 ± 90 ng/ml (30%) un 2287 ± 685 ng·st/ml (30%). Pacientiem tukšā dūšā tenofovīra biopieejamība no tenofovīra dizopoksila bija aptuveni 25%.

Pārtikas ietekme

Atripla lietošana kopā ar pārtiku nav pētīta.

Pēc efavirenza kapsulu lietošanas kopā ar augsta tauku satura pārtiku, efavirenza vidējais AUC un C_{max} palielinājās attiecīgi par 28% un 79%, salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā. Tenofovīra dizopoksila un emtricitabīna kombinācijas lietošana kopā ar ļoti treknu vai vieglu maltīti, palielināja tenofovīra vidējo AUC par 43,6% un 40,5%, un C_{max} par 16% un 13,5%, bet neietekmēja emtricitabīna iedarbību salīdzinājumā ar lietošanu tukšā dūšā.

Atripla ieteicams lietot tukšā dūšā, jo pārtika var pastiprināt efavirenza iedarbību un var izraisīt blakusparādību biežuma palielināšanos (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Ir sagaidāms, ka tenofovīra iedarbība (AUC) būs par aptuveni 30% mazāka pēc Atripla lietošanas tukšā dūšā nekā tad, ja tenofovīra dizopoksilu vienu pašu lietotu kopā ar pārtiku (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Izkliede

Efavirens izteikti saistās (> 99%) ar cilvēka plazmas olbaltumvielām, īpaši albumīnu.

Emtricitabīna saistīšanās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām *in vitro* ir < 4% un devu robežās no 0,02 līdz 200 µg/ml tā nav atkarīga no koncentrācijas. Pēc intravenozas ievadīšanas emtricitabīna izkļiedes tilpums bija aptuveni 1,41 l/kg. Pēc perorālas lietošanas emtricitabīns tiek plaši izkļiedēts pa visu organismu. Vidējais plazmas un asins koncentrācijas koeficients bija aptuveni 1,0 un vidējais spermas un plazmas koncentrācijas koeficients bija aptuveni 4,0.

Tenofovīra saistīšanās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām *in vitro* ir < 0,7% un 7,2% atbilstoši tenofovīra koncentrācijai robežās no 0,01 līdz 25 µg/l. Pēc intravenozas ievadīšanas tenofovīra izkļiedes tilpums bija aptuveni 800 ml/kg. Pēc perorālas lietošanas tenofovīrs tiek plaši izkļiedēts pa visu organismu.

Biotransformācija

Pētījumi cilvēkiem un *in vitro* pētījumi, izmantojot aknu mikrosomas, ir pierādījuši, ka efavirensu galvenokārt metabolizē CYP sistēma līdz hidroksilētiem metabolītiem ar sekojošu metabolītu glukuronidēšanu. Šie metabolīti ir neaktīvi pret HIV-1. *In vitro* pētījumā liecina, ka CYP3A4 un CYP2B6 ir galvenie izoenzīmi, kas metabolizē efavirensu, un tas inhibē CYP izoenzīmus 2C9, 2C19 un 3A4. *In vitro* pētījumos efavirens neinhibēja CYP2E1 un inhibēja CYP2D6 un CYP1A2 tikai koncentrācijā, kas krietni pārsniedza klīniski sasniegtās.

Pacientiem ar homozigotisku G516T CYP2B6 izoenzīma ģenētisko variantu varētu palielināties efavirensa aktivitāte plazmā. Šīs saistības klīniskā nozīme nav zināma, tomēr nevar izslēgt iespēju, ka varētu pieaugt ar efavirensa lietošanu saistīto nevēlamu blakusparādību biežums un smaguma pakāpe.

Ir pierādīts, ka efavirens inducē CYP3A4 un CYP2B6, izraisot pats sava metabolisma indukciju, kas dažiem pacientiem var būt klīniski būtiska. Neimūnām brīvprātīgajiem vairākkārtējas 200 līdz 400 mg devas dienā, lietojot 10 dienas, uzkrājās mazāk nekā paredzēts (mazāk par 22 līdz 42%) un bija īsāks terminālais eliminācijas pusperiods 40 līdz 55 stundas (reizes devas pusperiods ir 52 līdz 76 stundas). Ir arī pierādīts, ka efavirens inducē UGT1A1. Raltegravīra (UGT1A1 substrāts) iedarbība efavirensa klātbūtnē samazinās (skatīt 4.5. apakšpunktu, 1.tabula). Kaut gan *in vitro* dati liecina, ka efavirens inhibē CYP2C9 un CYP2C19, lietojot vienlaikus ar efavirensu *in vivo*, ir saņemti pretrunīgi ziņojumi par šo enzīmu substrātu palielinātu un samazinātu iedarbību. Kopējā ietekme vienlaicīgas lietošanas gadījumā nav skaidra.

Emtricitabīna metabolisms ir ierobežots. Emtricitabīna biotransformācija ietver tiola daļas oksidēšanu, veidojot 3'-sulfskābes diastereomērus (aptuveni 9% devas), un konjugāciju ar glukuronskābi, veidojot 2'-O-glukuronīdu (aptuveni 4% devas). *In vitro* pētījumos noskaidrots, ka ne tenofovīra dizoproksils, ne tenofovīrs nav CYP enzīmu substrāti. Ne emtricitabīns, ne tenofovīrs nenomāca *in vitro* zāļu metabolismu, kurā iesaistītas svarīgas cilvēka CYP izoformas, kas piedalās zāļu biotransformācijā. Emtricitabīns nenomāc arī uridīna-5'-difosfoglukuroniltransferāzi, glukuronidēšanu nodrošinošo enzīmu.

Eliminācija

Efavirensam ir relatīvi garš terminālais eliminācijas pusperiods, vismaz 52 stundas pēc reizes devas ievadīšanas (skatīt arī datus no bioekvivalences pētījuma, kas aprakstīts iepriekš) un 40 līdz 55 stundas pēc vairākkārtējām devām. Aptuveni 14 līdz 34% no radioaktīvi iezīmētas efavirensa devas izdalījās ar urīnu, un mazāk nekā 1% no devas izdalījās ar urīnu neizmainīta veidā.

Pēc perorālas lietošanas emtricitabīna eliminācijas pusperiods ir aptuveni 10 stundas. Emtricitabīns tiek izvadīts galvenokārt caur nierēm, visa deva tiek konstatēta urīnā (aptuveni 86%) un izkārņojumos

(aptuveni 14%). Trīspadsmit procenti emtricitabīna devas konstatēja urīnā trīs metabolītu veidā. Emtricitabīna sistēmiskais klīrenss vidēji bija 307 ml/min.

Pēc perorālas lietošanas tenofovīra eliminācijas pusperiods ir aptuveni 12 līdz 18 stundas. Tenofovīrs tiek izvadīts galvenokārt caur nierēm gan ar filtrācijas, gan aktīvas tubulāras transportsistēmas palīdzību, aptuveni 70 līdz 80% devas pēc intravenozas ievadīšanas izdalījās nemainītā veidā urīnā. Tenofovīra šķīstamais klīrenss bija vidēji aptuveni 307 ml/min. Noteikts, ka renālais klīrenss ir aptuveni 210 ml/min, kas pārsniedz glomerulārās filtrācijas ātrumu. Tas liecina, ka aktīvā tubulārā sekrēcija ir svarīga tenofovīra eliminācijas daļa.

Farmakokinētika īpašās populācijās

Vecums

Gados vecākiem pacientiem (vairāk kā 65 gadus veciem) efavirenza, emtricitabīna vai tenofovīra farmakokinētikas pētījumi nav veikti.

Dzimums

Emtricitabīna un tenofovīra farmakokinētika ir līdzīga kā vīriešiem, tā sievietēm. Viņi gan ierobežoti dati liecina, ka sievietēm, var būt lielāka efavirenza koncentrācija plazmā, no tā neizriet, ka viņas sliktāk panestu efavirensu.

Etniskā piederība

Ierobežoti dati liecina, ka Āzijas un Klusā okeāna salu pacientiem var būt lielāka efavirenza koncentrācija plazmā, bet no tā neizriet, ka viņi sliktāk panestu efavirensu.

Pediatriskā populācija

Farmakokinētikas pētījumi ar Atripla mazbērniem un bērniem, kas jaunāki par 18 gadiem nav veikti (skatīt 4.2 apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

HIV inficētiem pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav pētīta efavirenza, emtricitabīna un tenofovīra dizoproksila farmakokinētika, ja tas lietoja kopā atsevišķu zāļu formu veidā vai kā Atripla.

Farmakokinētikas parametrus noteica pēc vienreizēju 200 mg emtricitabīna vai 245 mg tenofovīra dizoproksila devu lietošanas ar HIV inficētiem pacientiem ar dažādas pakāpes nieru darbības traucējumiem. Nieru darbības traucējumu pakāpe bija izteikta atbilstoši sākotnējam kreatinīna klīrensam (normāla nieru darbība ja kreatinīna klīrenss > 80 ml/min; viegli nieru darbības traucējumi, ja kreatinīna klīrenss = 50 līdz 79 ml/min; mēreni nieru darbības traucējumi, ja kreatinīna klīrenss = 30 līdz 49 ml/min un smagi nieru darbības traucējumi, ja kreatinīna klīrenss = 10 līdz 29 ml/min).

Emtricitabīna vidējā (%CV) iedarbība palielinājās no 12 (25%) µg•st/ml personām ar normālu nieru darbību līdz 20 (6%) µg•st/ml, 25 (23%) µg•st/ml un 34 (6%) µg•st/ml attiecīgi pacientiem ar viegliem, mēreniem un smagiem nieru darbības traucējumiem.

Tenofovīra vidējā (%CV) iedarbība palielinājās no 2185 (12%) ng•st/ml pacientiem ar normālu nieru darbību līdz attiecīgi 3064 (30%) ng•st/ml, 6009 (42%) ng•st/ml un 15985 (45%) ng•st/ml pacientiem ar viegliem, mēreniem un smagiem nieru darbības traucējumiem.

Pacientiem ar nieru slimību beigu stadijā (NSBS), kuriem nepieciešama hemodialīze, zāļu iedarbība starp dialīzes seansi stipri palielinājās, 72 stundu laikā sasniedzot 53 (19%) µg•st/ml emtricitabīnam un 48 stundu laikā sasniedzot 42857 (29%) ng•st/ml tenofovīram.

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem efavirenza farmakokinētika nav pētīta. Tā kā mazāk nekā 1% efavirenza izdalās urīnā neizmainītā veidā, tad, visticamāk, nieru darbības traucējumu ietekme uz efavirenza iedarbību būs minimāla.

Atripla neiesaka lietot pacientiem ar mēreniem vai smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 50 ml/min). Pacientiem ar mēreniem vai smagiem nieru darbības traucējumiem

nepieciešama emtricitabīna un tenofovīra dizoproksila devu starplaiku pielāgošana, ko nevar panākt ar kombinēto tableti (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktus).

Aknu darbības traucējumi

HIV inficētiem pacientiem ar aknu darbības traucējumiem Atripla farmakokinētika nav pētīta. Jāievēro piesardzība, ja Atripla nozīmēta pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Atripla nedrīkst lietot pacienti ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3. apakšpunktu) un nav ieteicams lietot pacientiem ar mēreniem aknu darbības traucējumiem. Vienas efavirenza devas pētījumā vienam pacientam ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc Child-Pugh-Turcotte skalas), eliminācijas pusperiods dubultojās, liecinot par daudz lielākas uzkrāšanās iespējamību. Vairāku efavirenza devu pētījumā neatklājās nozīmīga ietekme uz efavirenza farmakokinētiku pacientiem ar mēreniem aknu darbības traucējumiem (A klase pēc Child-Pugh-Turcotte skalas) salīdzinājumā ar kontroles grupu. Nebija pietiekami informācijas, lai noteiktu, vai mēreni vai smagi aknu darbības traucējumi (B vai C klase pēc Child-Pugh-Turcotte skalas) ietekmē efavirenza farmakokinētiku.

Emtricitabīna farmakokinētika nav pētīta ar HBV neinficētiem pacientiem ar dažādas pakāpes aknu mazspēju. Emtricitabīna farmakokinētika ar HBV inficētiem pacientiem parasti bija līdzīga kā veseliem indivīdiem un ar HIV inficētiem pacientiem.

Ar HIV neinficētiem pacientiem, kuriem bija dažādas pakāpes aknu darbības traucējumi atbilstoši CPT klasifikācijai, ordinēja 245 mg tenofovīra dizoproksila reizes devu. Indivīdiem ar aknu darbības traucējumiem tenofovīra farmakokinētika būtiski nemainījās, kas liecina, ka šiem indivīdiem tenofovīra dizoproksila deva nav jāmaina.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Efavirens: neklīniskajos standartpētījumos ar efavirensu iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu neliecina par īpašu risku cilvēkam. Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos *Cynomolgus* pērtiķiem, kas ≥ 1 gadu saņēma efavirensu devās, kas izraisīja apmēram 2 reizes lielākas vidējās AUC vērtības nekā cilvēkiem, kuri saņēma ieteikto devu, novēroja biliāro hiperplāziju. Pēc devas pārtraukšanas biliārā hiperplāzija regresēja. Žurkām novēroja biliāro fibrozi. Dažiem pērtiķiem, kas ≥ 1 gadu saņēma efavirensu devās, kas izraisīja līdz 13 reizes lielākas plazmas AUC vērtības nekā cilvēkiem, kuri saņēma ieteikto devu, novēroja nepastāvīgus krampjus.

Parastajos genotoksicitātes pētījumos efavirens nebija mutagēns vai klastogēns. Kancerogenitātes pētījumi uzrādīja palielinātu aknu un plaušu audzēju incidenci peļu mātītēm, bet ne tēviņiem. Audzēju veidošanās mehānisms un to iespējamais nozīmīgums cilvēkiem nav zināms. Kancerogenitātes pētījumi peļu tēviņiem un žurku tēviņiem un mātītēm bija negatīvi.

Reproduktīvās toksicitātes pētījumi uzrādīja palielinātu augļa uzsūkšanos žurkām. Ar efavirensu ārstētām žurkām un trušiņiem nenovēroja augļa malformācijas. Tomēr malformācijas novēroja 3 no 20 *Cynomolgus* pērtiķu augļiem/mazuļiem, kas saņēma efavirensu devās, ar kurām sasniegtā efavirenza koncentrācija plazmā bija līdzīga kā cilvēkiem. Anencefāliju un vienpusēju anoftalmiju ar sekundāru mēles palielināšanos novēroja vienam auglim, mikroftalmiju novēroja citam auglim un šķēlītas aukslējas novēroja trešajam auglim.

Emtricitabīns: neklīniskajos drošuma farmakoloģijas, atkārtotu devu toksicitātes, genotoksicitātes, kancerogenitātes potenciāla un reproduktīvās un attīstības toksicitātes standartpētījumos iegūtie dati par emtricitabīnu neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Tenofovīra dizoproksils: neklīniskajos standartpētījumos ar tefenovīra dizoproksilu iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, neliecina par īpašu risku cilvēkam. Atrades atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar žurkām, suņiem un pērtiķiem, no devām, kas lielākas vai vienādas ar klīniskā lietojamām,

ar iespējamu nozīmi klīniskajā lietojumā, ietvēra toksisku ietekmi uz nierēm un kauliem un fosfātu koncentrācijas pazemināšanos serumā. Toksiskā ietekme uz kauliem tika diagnosticēta kā osteomalācija (pērtiķiem) un samazināts kaulu minerālvielu blīvums (KMB) (žurkām un suņiem). Toksiskā ietekme uz kauliem jaunām pieaugušām žurkām un suņiem notika ar devām, kas ≥ 5 reizes pārsniedza devas pediatrikajiem un pieaugušajiem pacientiem; toksiska ietekme uz kauliem notika nepieaugušiem inficētiem pērtiķiem ar ļoti augstu devu pēc subkutānas devas ievadīšanas (≥ 40 reizes pārsniedzot devu pacientiem). Atrades pētījumos ar žurkām un pērtiķiem norādīja, ka pastāv no vielas atkarīgs fosfātu uzsūkšanās samazinājums zarnās ar potenciālu sekundāru KMB samazināšanos.

Genotoksicitātes pētījumi atklāja pozitīvus rezultātus *in vitro* peļu limfomas analīzēs, neskaidrus rezultātus vienā no celmiem, kas tika izmantoti Ames testā, un vāji pozitīvus rezultātus primāro žurku hepatocītu UDS testā. Tomēr tas bija negatīvs *in vivo* peļu kaulu smadzeņu mikrokodolu testā.

Mutes kancerogenitātes pētījumos žurkām un pelēm atklāja tikai zemu duodenālo audzēju incidenci ar ārkārtīgi augstām devām pelēm. Šo audzēju nozīmība cilvēkiem ir maz ticama.

Reproduktīvās toksicitātes pētījumi žurkām un trušiem neuzrādīja ietekmi uz pārošanās, fertilitātes, grūtniecības vai augļu parametriem. Tomēr tenofovīra dizoproksils pirmsdzemdību un pēcdzemdību pētījumos ar mātītēm toksiskām devām samazināja kucēnu dzīvotspējas indeksu un kucēnu svaru.

Emtricitabīna un tenofovīra dizoproksila kombinācija: vienu mēnesi ilgus vai īsākus genotoksicitātes un atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar šo abu komponentu kombināciju nekonstatēja toksikoloģiskās ietekmes pastiprināšanos, salīdzinot ar atsevišķu komponentu toksicitātes pētījumiem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Nātrijs kroskarmeloze

Hiproloze

Magnija stearāts (E572)

Mikrokristāliskā celuloze (E460)

Nātrijs laurilsulfāts

Tabletes apvalks

Melnais dzelzs oksīds

Sarkanais dzelzs oksīds

Makrogols 3350

Polivinilspirts

Talks

Titāna dioksīds (E171)

6.2 Nesaderība

Nepiemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

4 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma. Pudeli uzglabāt cieši noslēgtu.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudele ar bērniem neatveramu polipropilēna aizdari, kas satur 30 apvalkotās tabletes un silikagela mitruma absorbentu.

Pieejami šāda lieluma iepakojumi: ārējās kārbīņas, kuras satur 1 pudeli ar 30 apvalkotajām tabletēm un tādas, kas satur 90 (3 pudeles pa 30) apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Īrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2007.gada 13. decembris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2012.gada 17. septembris

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI
- B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI
VAI IEROBEŽOJUMI
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS
- D. NOSACĪJUMI UN IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN
EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2 apakšpunkts)

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasība ir norādīta Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪGĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2 modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

Zāles vairs nav reģistrētas

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

MARĶĒJUMS UZ PUDELES UN KASTĪTES

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Atripla 600 mg/200 mg/245 mg apvalkotās tabletes
efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 600 mg efavirenza, 200 mg emtricitabīna un 245 mg tenofovirā dizoproksila (fumarāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 apvalkotās tabletes
90 (3 pudeles pa 30) apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma. Pudeli uzglabāt cieši noslēgtu.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

EU/1/07/430/001 30 apvalkotās tabletes
EU/1/07/430/002 90 (3 pudeles pa30) apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAĪSTĀ

Atripila[tikai ārējam iepakojumam]

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators. [tikai ārējam iepakojumam]

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC {numurs}
SN {numurs}
NN {numurs}
[tikai ārējam iepakojumam]

Zāles vairs nav reģistrētas

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Atripla 600 mg/200 mg/245 mg apvalkotās tabletes efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāji ar ārstu vai farmaceitu.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Atripla un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Atripla lietošanas
3. Kā lietot Atripla
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Atripla
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Atripla un kādam nolūkam tās lieto

Atripla satur trīs aktīvās vielas, ko lieto cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) infekcijas ārstēšanai:

- efavirenzs ir ne-nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitors (NNRTI);
- emtricitabīns ir nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitors (NRTI);
- tenofovīrs ir nukleotīdu reversās transkriptāzes inhibitors (NtRTI).

Katra no šīm aktīvajām vielām, kas zināmas arī kā pretretrovīrusu medikamenti, darbojas, traucējot enzīma (reversās transkriptāzes) darbību, kam ir nozīme vīrusa vairošanās procesā.

Atripla paredzēts cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) infekcijas ārstēšanai pieaugušajiem, sākot no 18 gadu vecuma, kuri pirms tam tika ārstēti ar citām pretretrovīrusu zālēm un kuriem HIV-1 infekcija tiek kontrolēta vismaz trīs mēnešus.

Pacientam iepriekš veikta HIV ārstēšanai jābūt veiksmīgai.

2. Kas Jums jāzina pirms Atripla lietošana

Nelietojiet Atripla šādos gadījumos:

- ja Jums ir **alerģija** pret efavirenzu, emtricitabīnu, tenofovīru, tenofovīra dizoproksilu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir **smaga aknu slimība**;
- ja Jums ir **sirds slimība, piem., patoloģisks elektriskais signāls, ko sauc par QT intervāla pagarināšanos, kas izraisa augstu sirdsdarbības traucējumu risku (Torsade de Pointes)**.
- ja kāds Jūsu ģimenes loceklis (vecāki, vecvecāki, brāļi vai māsas) ir pēkšņi miris sirds problēmu dēļ vai ir piedzimis ar sirds problēmām.

- ja Jūsu ārsts ir teicis, ka Jums ir augsts vai zems elektrolītu līmenis, piem., kālija vai magnija līmenis asinīs.
- **ja Jūs pašreiz lietojat kādu no zemāk uzskaitītajām zālēm (skatīt arī „Citas zāles un Atripla”):**
 - **astemizolu vai terfenadīnu** (lieto drudža vai alerģiju ārstēšanai),
 - **bepiridilu** (lieto sirds slimības ārstēšanai),
 - **cisaprīdu** (lieto kuņģa dedzināšanas gadījumā),
 - **elbasvīru vai grazoprevīru** (lieto C hepatīta ārstēšanai),
 - **melnā rudzu grauda alkaloīdus** (piemēram, ergotamīnu, dihidroergotamīnu, ergonovīnu un metilergonovīnu) (lieto migrēnas un galvassāpju lēkmju ārstēšanai),
 - **midazolāmu vai triazolāmu** (lieto miega traucējumu gadījumā),
 - **pimozīdu, imipramīnu, amitriptilīnu vai klomipramīnu** (lieto noteiktu psihisko slimību ārstēšanai),
 - **asinszāli** (*Hypericum perforatum*) (augu valsts preparāts, ko lieto depresijas un nervu slimību gadījumā),
 - **vorikonazolu** (lieto sēnīšu infekciju ārstēšanai),
 - **flekainīdu, metoprololu** (lieto neregulāras sirdsdarbības ārstēšanai),
 - **noteiktas antibiotikas** (makrolīdi, fluorhinolonus, imidazolu),
 - **triazola pretsēnīšu līdzekļus,**
 - **noteiktus pretmalārijas līdzekļus,**
 - **metadonu** (lieto opiātu atkarības ārstēšanai)

→ **Ja Jūs lietojat jebkuras no šīm zālēm, nekavējoties informējiet ārstu.** Šo zāļu lietošana kopā ar Atripla var izraisīt nopietnas vai dzīvībai bīstamas blakusparādības, vai arī šīs zāles var atbilstoši neiedarboties.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Atripla lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

- Lai gan efektīvas pretretrovīrusu terapijas rezultātā risks mazinās, tomēr **Jūs varat turpināt izplatīt HIV** arī šo zāļu lietošanas laikā. Pārrunājiet ar ārstu nepieciešamos piesardzības pasākumus, lai izvairītos no cita cilvēku inficēšanas. Šīs zāles neizārstē HIV infekciju. Atripla lietošanas laikā Jums joprojām var attīstīties infekcija vai citas ar HIV infekciju saistītas slimības.
- Jums joprojām jāpaliek arta uzraudzībā Atripla lietošanas laikā.
- **Pastāstiet savam ārstam:**
 - **ja Jūs lietojat citas zāles**, kas satur efavirenu, emtricitabīnu, tenofovīra dizoproksilu, tenofovīra alafenamīdu, lamivudīnu vai adefovīra dipivoksilu. Atripla nedrīkst lietot kopā ar vienu no minētajām zālēm;

ja Jums ir vai ir bijusi nieru slimība, vai arī analīzes liecina par nieru darbības problēmām. Atripla neiesaka lietot, ja Jums ir mērena vai smaga nieru slimība.

Atripla var ietekmēt nieru darbību. Pirms ārstēšanas sākšanas ārsts var likt veikt asins analīzes, lai pārbaudītu nieru darbību. Jūsu ārsts var arī likt veikt asins analīzes ārstēšanas laikā, lai kontrolētu nieru darbību.

Atripla parasti nelieto kopā ar citām zālēm, kas var bojāt nieres (skatīt *Citas zāles un Atripla*). Ja no tā nav iespējams izvairīties, ārsts kontrolēs Jūsu nieru darbību reizi nedēļā.

- **ja Jums ir sirdsdarbības traucējumi, piem., patoloģisks elektriskais signāls, ko sauc par QT intervāla pagarināšanos.**

- **ja Jums ir bijušas psihiskās slimības**, tai skaitā depresija vai atkarība no narkotiskām vielām vai alkohola. Nekavējoties informējiet ārstu, ja Jums ir depresija, domas par pašnāvību vai savādas domas (skatīt 4. punktu, iespējamās blakusparādības);
- **ja Jums ir bijuši krampji (vai krampju lēkmes)** vai Jūs pašreiz lietojat pretkrampju līdzekļus, piemēram, karbamazepīnu, fenobarbitālu un fenitoīnu. Ja Jūs lietojat kādas no minētajām zālēm, ārsts vēlēties pārbaudīt pretkrampju līdzekļa līmeni Jūsu asinīs, lai pārliecinātos, ka to neietekmē Atripla lietošana. Ārsts varētu Jums ieteikt lietot citu pretkrampju līdzekli;
- **ja Jums ir bijusi aknu slimība, tai skaitā hronisks aktīvs hepatīts**. Pacientiem ar aknu slimību, tai skaitā hronisku B vai C hepatītu, kuri tiek ārstēti ar pretretrovīrusu zāļu kombināciju, ir palielināts smagu un potenciāli letālu ar aknu darbību saistītu komplikāciju rašanās risks. Ārsts var Jums veikt asins analīzes, lai pārbaudītu Jūsu aknu darbību, vai nozīmēt citas zāles. **Nelietojiet Atripla, ja Jums ir smaga aknu slimība** (skatīt augstāk 2. punktu, Nelietojiet Atripla šādos gadījumos).

Ja Jums ir B hepatīta infekcija, ārsts uzmanīgi apsvērs Jums piemērotākā ārstēšanas shēmu. Abām Atripla sastāvā esošām aktīvām vielām — tenofoviru disoproksilam un emtricitabīnam piemīt zināma aktivitāte pret B hepatīta vīrusu, lai gan emtricitabīns nav reģistrēts B hepatīta infekcijas ārstēšanai. Jūsu hepatīta simptomi var paasināties pēc Atripla lietošanas pārtraukšanas. Ārsts regulāri var Jums veikt asins analīzes, lai pārbaudītu Jūsu aknu darbību (skatīt 3.punktu, Ja Jūs pārtraucat lietot Atripla);

- Neatkarīgi no aknu slimības vēstures Jūsu ārsts apsvērs regulāru asins analīžu nepieciešamību, lai pārbaudītu Jūsu aknu darbību;
- **ja Jūs esat vecāks par 65 gadiem**. Pētījumos piedalījās pārāk maz cilvēku, kuri vecāki par 65 gadiem. Ja Jūs esat vecāks par 65 gadiem un Jums ir nozīmēta Atripla, ārsts Jūs uzmanīgi novēros.
- **Ja sākat lietot Atripla, pievērsiet uzmanību**
 - **reiboņa pazīmēm, miega traucējumiem, miegainībai, traucētai koncentrēšanās spējai vai murgainiem sapņiem**. Šīs blakusparādības var parādīties 1. vai 2. ārstēšanas dienā un parasti pāriet pēc pirmajām 2 līdz 4 ārstēšanas nedēļām.
 - **jebkāda veida izsitumiem uz ādas**. Izsitumus varētu būt izraisījusi Atripla. Ja Jūs novērojat jebkādas smagu izsitumu pazīmes ar čūlu veidošanos vai drudzi, pārtrauciet lietot Atripla un nekavējoties informējiet ārstu. Ja, lietojot citus NNRTI līdzekļus, Jums ir bijuši izsitumi, tad Jums ir paaugstināts risks, ka, arī lietojot Atripla, varētu veidoties izsitumi.
 - **jebkādam iekaisuma vai infekcijas pazīmēm**. Dažiem pacientiem ar progresējošu HIV infekciju (AIDS) un iepriekš zināmu saslimšanu ar kādu oportūnistisko infekciju, drīz pēc tam, kad pret HIV infekciju vērstu medikamentu lietošana, var parādīties agrāko infekciju izraisītas iekaisuma pazīmes un simptomi. Pastāv uzskats, ka šos simptomus izraisa organisma imūnās atbildes reakcijas uzlabošanās, kas tādā veidā dod iespēju organismam cīnīties ar tām infekcijām, kas iepriekš nebija pamanāmas. Ja Jūs ievērojat jebkādas infekcijas pazīmes, lūdzu, nekavējoties informējiet savu ārstu.

Pēc Jūsu HIV infekcijas ārstēšanai paredzētās terapijas uzsākšanas papildus oportūnistiskajām infekcijām var parādīties arī autoimūni traucējumi (stāvoklis, kad imūnā sistēma uzbrūk organisma veselajiem audiem). Autoimūni traucējumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas. Ja Jūs novērojat jebkādas infekcijas pazīmes vai citus simptomus, piemēram, muskuļu vājumu, vājumu, kas rodas plaukstās

un pēdās, bet virzās tālāk, pārņemot ķermeni, sirdsklauves, trīci vai hiperaktivitāti, lūdzu informēties savu ārstu nekavējoties, lai pielāgotu nepieciešamo ārstēšanu.

- **kaulu problēmām.** Dažiem pacientiem, kuri lieto kombinētās pretretrovīrusu terapijas līdzekļus, var attīstīties kaulu slimība, ko sauc par osteonekrozi (kaulaudu atmiršana, ko izraisa asins apgādes zudums kaulā). Kombinētās pretretrovīrusu terapijas ilgums, kortikosteroīdu lietošana, alkohola lietošana, smags imūnsistēmas nomākums, palielināts ķermeņa masas indekss - šie var būt daži no daudzajiem šīs slimības riska faktoriem. Osteonekrozes pazīmes ir locītavu stīvums, smeldze un sāpes (īpaši gūžās, ceļos un plecos) un apgrūtinātas kustības. Ja novērojat kādus no šiem simptomiem, lūdzu, informēties savu ārstu.

Problēmas ar kauliem (izpaužas kā kaulu sāpes, kas var būt ilgstošas vai pasliktināties un dažkārt izraisa lūzumus) pacientiem var izraisīt nieru kanāliņu šūnu bojājumus (skatīt 4. punktu, iespējamās blakusparādības). Pastāstiet ārstam, ja Jums ir kaulu sāpes vai lūzumi.

Tenofovīra disoproksils (Atripla sastāvdaļa) var izraisīt arī kaulu masas samazināšanos. Kopumā, tenofovīra disoproksila ilgtermiņa ietekme uz kaulu veselību un turpmāko lūzumu risku pieaugušajiem nav skaidra. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir osteoporoze. Pacientiem ar osteoporozi ir lielāks lūzumu risks.

Bērni un pusaudži

- **Nedodiet Atripla bērniem un pusaudžiem,** kas jaunāki par 18 gadiem. Atripla lietošana bērniem un pusaudžiem nav pētīta.

Citas zāles un Atripla

Jūs nedrīkstat lietot Atripla kopā ar noteiktām zālēm. Tās uzskaitītas 2.punkta sākumā pēc *Nelietojiet Atripla šādos gadījumos.* Tur minēti dažādi citākie medikamenti un daži augu izcelsmes preparāti (ieskaitot asinszāli), kas var izraisīt nopietnas mijiedarbības reakcijas.

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Tāpat Atripla nedrīkst lietot kopā ar citām zālēm, kas satur efavirenzu (izņemot, ja to iesaka Jūsu ārsts), emtricitabīnu, tenofovīra disoproksilu, tenofovīra alafenamīdu, lamivudīnu vai adefovīra dipivoksilu.

Pastāstiet ārstam, ja Jūs lietojat citas zāles, kas var bojāt nieres. Tālāk minēti daži piemēri:

- aminoglikozīdi, vankomicīns (zāles baktēriju izraisītu infekciju ārstēšanai),
 - foskarnēis, ganciklovīrs, cidofovīrs (zāles vīrusu infekciju ārstēšanai),
 - amfotēriīns B, pentamidīns (zāles sēnīšu infekciju ārstēšanai),
 - metoteksāts-2 (vēža ārstēšanai).
- nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NPL, lai atvieglotu kaulu vai muskuļu sāpes).

Atripla var mijiedarboties ar citām zālēm, ieskaitot tādus augu valsts preparātus, kā *Ginkgo biloba* ekstraktus. Tā rezultātā var mainīties Atripla vai citu zāļu līmenis Jūsu asinīs. Šādā gadījumā Jūsu zāles var neiedarboties atbilstoši, vai arī var paasināties nevēlamās blakusparādības. Dažos gadījumos ārstam būs nepieciešams pielāgot zāļu devu vai pārbaudīt to līmeni asinīs. **Ir svarīgi informēt ārstu vai farmaceitu, ja Jūs lietojat jebko no tālāk uzskaitītā:**

- **zāles, kas satur didanozīnu (HIV infekcijas ārstēšanai):** Atripla lietošana kopā ar citām pretvīrusu zālēm, kas satur didanozīnu, var paaugstināt didanozīna līmeni asinīs, un iespējama CD4 šūnu skaita samazināšanās. Retāk ziņots par aizkuņģa dziedzera iekaisumu un laktātacidozi (palielināts pienskābes daudzums asinīs), kas dažkārt izraisīja nāves gadījumus, kad vienlaicīgi

tika lietotas tenofovīra dizopoksilu un didanozīnu saturošas zāles. Ārsts uzmanīgi apsvērs, vai ārstēt Jūs ar tenofovīra un didanozīna kombināciju.

- **citas zāles, ko lieto HIV infekcijas ārstēšanai:** šādus proteāzes inhibitorus: darunavīru, indinavīru, lopinavīru/ritonavīru, ritonavīru vai ar ritonavīru pastiprinātu atazanavīru, vai sakvinavīru. Ārsts varētu izlemt par alternatīvu zāļu nozīmēšanu vai proteāzes inhibitoru devas maiņu. Ja lietojat maravīroku, arī to pastāstiet ārstam.
- **zāles, ko lieto C hepatīta vīrusa infekcijas ārstēšanai:** elbasvīrs/grazoprevīrs, glekaprevīrs/pibrentasvīrs, sofosbuvīrs/velpatasvīrs, sofosbuvīrs/velpatasvīrs/voksilaprevīrs.
- **zāles, ko lieto tauku līmeņa samazināšanai asinīs (sauktas arī par statīniem):** atorvastatīnu, pravastatīnu, simvastatīnu. Atripla var samazināt statīnu daudzumu Jūsu asinīs. Ārsts pārbaudīs Jūsu holesterīna līmeni un izlems, vai jāmaina statīna deva, ja tas nepieciešams.
- **zāles, ko lieto krampju ārstēšanai (antikonvulsantus):** karbamazepīnu, fenitoīnu, fenobarbitālu. Atripla var samazināt antikonvulsantu daudzumu Jūsu asinīs. Karbamazepīns var samazināt efavirenza, viena no Atripla sastāvdaļām, daudzumu asinīs. Ārsts varētu izlemt, ka Jums jālieto cits pretkrampju līdzeklis.
- **zāles, ko lieto baktēriju izraisītu infekciju, tai skaitā tuberkulozes un ar AIDS saistīto mikobaktēriju (*mycobacterium avium*) kompleksa, ārstēšanai:** klaritromicīnu, rifabutīnu, rifampicīnu. Ārsts varētu izlemt, ka jāmaina zāļu deva vai jālieto alternatīvs antibiotiskais līdzeklis. Ārsts varētu arī izlemt, ka, lai ārstētu HIV infekciju, Jums jālieto arī mīldus efavirenza deva.
- **zāles, ko lieto sēnīšu infekciju ārstēšanai (pretsēnīšu līdzekļi):** itraconazolu vai posakonazolu. Atripla var samazināt itraconazola vai posakonazola daudzumu Jūsu asinīs. Ārsts varētu izlemt, ka Jums jālieto cits pretseņīšu līdzeklis.
- **zāles, ko lieto malārijas ārstēšanai:** atovakvons/proguanils vai artemeters/lumefantrīns. Atripla var samazināt atovakvona/proguanila vai artemetēra/lumefantrīna daudzumu Jūsu asinīs.
- **hormonālās kontracepcijas līdzekļus, piemēram kontracepcijas tabletes, injicējamu kontracepcijas līdzekli (piemēram, Depo-Provera) vai kontraceptīvu implantu (piemēram, Implanon):** Jums jāizmanto arī uzticama kontracepcijas barjermetode (skatīt *Grūtniecība un barošanas ar krūti*). Atripla var vājināt hormonālās kontracepcijas līdzekļu iedarbību. Sievietēm, kuras lieto efavirenzu, kas ir Atripla sastāvdaļa, kontraceptīvā implanta izmantošanas laikā iestājusies grūtniecība, lai gan nav pierādīts, ka kontraceptīvā līdzekļa darbības traucējumus būtu izraisījusi ārstēšana ar efavirenzu.
- **sertralīnu**, zāles, ko lieto depresijas ārstēšanai, jo ārsts var izlemt mainīt sertralīna devu.
- **bupropionu**, zāles, ko lieto depresijas ārstēšanai vai lai palīdzētu Jums atnest smēķēšanu, jo ārsts var izlemt mainīt bupropiona devu.
- **diltiazēmu vai līdzīgas zāles (ko sauc par kalcija kanālu blokatoriem):** kad Jūs sākat lietot Atripla, ārstam varētu būt nepieciešams pielāgot Jūsu kalcija kanālu blokatora devu.
- **zāles, kuras lieto, lai novērstu transplantētu orgānu atgrūšanu (dēvētas arī par imūndepresantiem), piemēram, ciklosporīnu, sirolīmu vai takrolīmu.** Sākot vai pārtraucot lietot Atripla, ārsts regulārā pārbaudīs imunitāti nomācošā līdzekļa koncentrāciju Jūsu plazmā un, iespējams, mainīs zāļu devu.
- **varfarīnu vai acenokumarolu** (zāles, ko lieto asinsreces mazināšanai): ārstam var būt jāpielāgo Jūsu lietotā varfarīna vai acenokumarola deva.
- **Simao biloba ekstraktus** (augu valsts preparāts).
- **metamizolu**, zāles, kuras lieto sāpju un drudža ārstēšanai.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Sievietēm jāizvairās no grūtniecības Atripla lietošanas laikā un 12 nedēļas pēc ārstēšanas pabeigšanas. Ārsts varētu lūgt Jums veikt grūtniecības testu, lai pirms ārstēšanas ar Atripla uzsākšanas pārliecinātos, ka Jums nav iestājusies grūtniecība.

Ja Jums var iestāties grūtniecība Atripla lietošanas laikā, Jums kopā ar citām kontracepcijas metodēm, tai skaitā perorālajiem kontracepcijas līdzekļiem (tabletēm) vai citiem hormonālajiem

kontracepcijas līdzekļiem (piemēram, implantāti, injekcijas) jālieto droša kontracepcijas barjermetode (piemēram, prezervatīvs). Efavirenzis, viena no Atripla aktīvajām vielām, var saglabāties Jūsu asinīs arī pēc ārstēšanas pabeigšanas. Tādēļ Jums jāturpina izmantot iepriekš aprakstītās kontracepcijas metodes vēl 12 nedēļas pēc Atripla lietošanas pārtraukšanas.

Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja Jums iestājusies grūtniecība vai Jūs plānojat grūtniecību. Ja Jums iestājusies grūtniecība, Jūs drīkstat lietot Atripla tikai tad, ja Jūs kopā ar ārstu izlemjat, ka tas ir noteikti nepieciešams.

Dzīvnieku augļiem un cilvēku jaundzimušajiem, kuru mātes grūtniecības laikā lietoja efavirenzu, ir novēroti nopietni defekti.

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja Jūs esat lietojusi Atripla grūtniecības laikā, Jūsu ārsts var noteikt regulāri veikt asins analīzes un citas diagnostiskās pārbaudes, lai novērotu bērna attīstību. Bērniem, kuru mātes grūtniecības laikā lietojušas NRTI, ieguvums no aizsardzības pret HIV attaisno blakusparādību risku.

Nebarojiet bērnu ar krūti Atripla lietošanas laikā. Gan HIV, gan Atripla ar mātes pienu var nokļūt bērna organismā un nopietni kaitēt bērnam.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Atripla var izraisīt reiboni, traucēt koncentrēšanās spējas un izraisīt miegainību. Ja Jums parādās kāda no šīm pazīmēm, nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpojiet mašīnas un mehānismus.

Atripla satur nātriju

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Atripla

Vienmēr lietojiet šīs zāles saskaņā ar ārstu vai farmaceita norādījumiem. Neskaidrību gadījumā vaicājiert ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā deva ir:

viena tablete, ko lieto perorāli vienu reizi dienā. Atripla jālieto tukšā dūšā (kas nozīmē 1 stundu pirms ēšanas vai 2 stundas pēc ēšanas), vēlams pirms gulētiešanas. Tas var atvieglot dažas blakusparādības (piemēram, reiboni, miegainību). Atripla jānorij vesela, uzdzerot ūdeni.

Atripla jālieto katru dienu.

Ja ārsts izlemj pārtraukt vienas no Atripla sastāvdaļām lietošanu, Jums var dot efavirenzu, emtricitabīnu un/vai tenofovīra dizoproksilu katru atsevišķi vai kopā ar citām zālēm HIV infekcijas ārstēšanai.

Ja esat lietojis Atripla vairāk nekā noteikts

Ja nejauši esat lietojis pārāk daudz Atripla tabletes, Jums var būt palielināts risks izjust iespējamās blakusparādības no šīm zālēm (skatīt 4. punktu Iespējamās blakusparādības). Sazinieties ar ārstu vai tuvāko ātrās palīdzības nodaļu. Saglabājiet tablešu pudeli, tad Jūs viegli varēsiet pastāstīt, kādas zāles esat lietojis.

Ja esat aizmirsis lietot Atripla

Ir svarīgi, lai Jūs neizlaistu nevienu Atripla devu.

Ja esat izlaidis Atripla devu un ir pagājušas mazāk nekā 12 stundas no parastā lietošanas laika, iedzeriet to, cik ātri vien iespējams, un nākamo devu lietojiet parastajā laikā.

Ja tomēr ir gandrīz pienācis nākamās devas lietošanas laiks (palikušas mazāk nekā 12 stundas), nelietojiet izlaisto devu. Nogaidiet un nākamo devu lietojiet parastajā laikā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto tableti.

Ja Jūs atvemjat tableti (1 stundas laikā pēc Atripla lietošanas), iedzeriet vēl vienu tableti. Negaidiet, līdz pienāks laiks nākamajai devai. Ja vemšana Jums bija pēc vairāk nekā 1 stundu kopš Atripla lietošanas, Jums nav jālieto vēl viena tablete.

Ja pārtraucat lietot Atripla

Nepārtrauciet Atripla lietošanu, pirms neesat to pārrunājis ar ārstu. Atripla lietošanas pārtraukšana var nopietni ietekmēt atbildes reakciju uz turpmāko ārstēšanu. Ja Atripla lietošana ir pārtraukta, pirms tablešu lietošanas atsākšanas konsultējieties ar ārstu. Ja Jums ir problēma, vai jāpielāgo deva, ārsts varētu izlemt, ka Jums jālieto katra Atripla sastāvdaļa atsevišķi.

Kad Jums atlicis maz Atripla tablešu, dodieties pie sava ārsta vai farmaceita pēc papildinājuma. Tas ir ļoti svarīgi, jo vīrusa daudzums var palielināties, ja zāļu lietošana tiek pārtraukta pat uz īsu laiku. Vīruss tad var kļūt grūtāk ārstējams.

Ja Jums ir HIV infekcija un B hepatīts, ir īpaši svarīgi, lai Jūs nepārtrauktu Atripla ārstēšanu, pirms neesat konsultējies ar ārstu. Dažiem pacientiem bija asins analīžu rezultāti vai simptomi, kas liecināja, ka pēc emtricitabīna vai tenofovīra dizoproksila (divas no trīs Atripla sastāvdaļām) lietošanas pārtraukšanas ir paasinājies hepatīts. Ja Jūs pārtraucat Atripla lietošanu, Jūsu ārsts var ieteikt atjaunot B hepatīta ārstēšanu. Jums varbūt būs jāveic asins analīzes 4 mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas, lai kontrolētu Jūsu aknu darbību. Dažiem pacientiem ar progresējošu aknu saslimšanu vai aknu cirozi nav ieteicams pārtraukt terapiju, jo tas var novest pie hepatīta pasliktināšanās, kas var apdraudēt Jūsu dzīvību.

→ Nekavējoties informējiet ārstu par jauniem vai neparastiem simptomiem pēc ārstēšanas pārtraukšanas, īpaši par simptomiem, ko Jūs saistāt ar B hepatīta infekciju.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

HIV infekcijas ārstēšanas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Tas daļēji tiek saistīts ar veselības atgūšanu un dzīvesveidu, bet lipīdu līmeņa izmaiņu gadījumā – dažreiz arī ar zālēm pret HIV. Jūsu ārsts veiks izmeklējumus, lai atklātu šīs izmaiņas.

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Iespējamās smagās blakusparādības: nekavējoties pastāstiet savam ārstam

- **Laktātacidoze** (palielināts pienskābes daudzums asinīs) ir **reta** (var rasties 1 no 1 000), bet smaga blakusparādība, kas var būt nāvējoša. Par laktātacidozi var liecināt šādas blakusparādības:
 - dziļa, ātra elpošana,
 - miegainība,
 - slikta dūša (nelabums), vemšana un sāpes vēderā.

→ Ja Jūs domājat, ka Jums varētu būt laktātacidoze, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

Citas iespējamās smagās blakusparādības

Šādas blakusparādības ir **retākas** (var rasties 1 no 100 pacientiem):

- alerģiska reakcija (paaugstināta jutība), kas var izraisīt smagas ādas reakcijas (Stīvensa-Džonsona sindromu, multiformo eritēmu, skatīt 2. punktu),
- sejas, lūpu, mēles vai rīkles pietūkums,
- agresīva uzvedība, pašnāvības tieksmes, savādas domas, paranoja, nespēja skaidri domāt, mainīgs garastāvoklis, nereālu lietu redzēšana vai dzirdēšana (halucinācijas), pašnāvības mēģinājumi, personības izmaiņas (psihoze), katatonija (stāvoklis, kurā pacients uz laika periodu kļūst kustībnespējīgs un runāt nespējīgs),
- sāpes vēderā (kuņģī), ko izraisa aizkuņģa dziedzera iekaisums,
- aizmāršība, apjukums, krampji (lēkmes), neskaidra runa, tremors (trīce),
- dzeltenīga ādas vai acu krāsa, nieze vai sāpes vēderā (kuņģī), ko izraisa aknu iekaisums,
- nieru kanāliņu bojājumi.

Psihiskās blakusparādības, kas ir papildus augstāk minētajām, ir mānija (maldīgi uzskati), neiroze. Daži pacienti mēģinājuši izdarīt pašnāvību. Šīs problēmas daudz biežāk varētu rasties cilvēkiem, kuriem jau bijušas garīgās slimības. Ja Jūs novērojat šos simptomus, vienmēr nekavējoties informējiet ārstu.

Aknu blakusparādības: ja Jūs esat inficēts arī ar B hepatīta vīrusu, pastiprināts pārtraukšanas hepatīts var pasliktināties (skatīt 3. punktu).

Šādas blakusparādības ir **retas** (tās var rasties 1 no 1 000 pacientiem):

- aknu mazspēja, kas dažos gadījumos noved pie nāves vai aknu transplantēšanas. Vairumā gadījumu radās pacientiem ar jau esošu aknu slimību, bet ir daži ziņojumi par pacientiem bez esošas aknu slimības,
- nieru iekaisums, liela urīna daudzuma izdalīšanās un slāpes,
- muguras sāpes, ko izraisa nieru darbības problēmas, ieskaitot nieru mazspēju. Jūsu ārsts var veikt asins analīzes, lai noteiktu, vai jūsu nieres darbojas pareizi,
- kaulu mīkstināšanās (ar kaulu sāpēm un dažkārt izraisot lūzumus), kas var notikt nieru kanāliņu šūnu bojājumu dēļ,
- taukainas aknas.

→ Ja Jūs domājat, ka Jums varētu būt kādas no šīm smagajām blakusparādībām, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

Visbiežākās blakusparādības

Šādas blakusparādības ir **ļoti biežas** (tās var rasties vairāk nekā 1 no 10 pacientiem):

- reibonis, galvassāpes, caureja, slikta pašsajūta (slikta dūša), vemšana,
- plankumi (tai skaitā sarkani plankumi vai pūtītes, dažreiz ar čūlošanos un ādas pietūkumu), kas var būt alerģiska reakcija,
- vājuma sajūta.

Analīzēs var arī konstatēt:

- pazeminātu fosfātu līmeni asinīs,
- paaugstinātu kreatinīna kināzes līmeni asinīs, kas var izraisīt muskuļu sāpes un vājumu.

Citas iespējamās blakusparādības

Šādas blakusparādības ir **biežas** (tās var rasties 1 no 10 pacientiem):

- alerģiskas reakcijas,
- koordinācijas un līdzsvara traucējumi,
- bažas vai depresija,
- miega traucējumi, murgaini sapņi, grūtības koncentrēties, miegainība,
- sāpes, sāpes vēderā,
- gremošanas problēmas, kas rada diskomfortu pēc ēšanas, uzpūšanās sajūta, gāzu uzkrāšanās (meteorisms),
- apetītes zudums,
- nogurums,
- nieze,
- izmaiņas ādas krāsā, tai skaitā tumšāki ādas plankumi, bieži un rokām un kāju pēdām.

Analīzēs var arī konstatēt:

- zemu leikocītu skaitu (samazināts leikocītu skaits var padarīt Jūs jutīgāku pret infekciju),
- aknu un aizkuņģa dziedzera problēmas,
- paaugstinātu taukskābju (triglicerīdu), bilirubīna vai cukura līmeni asinīs.

Šādas blakusparādības ir **retākas** (tās var rasties 1 no 100 pacientiem):

- muskuļu sabrukums, muskuļu sāpes vai muskuļu vājums,
- anēmija (samazināts sarkano asins šūnu skaits),
- sajūta, ka reibst galva vai zūd līdzsvars (vertigo), svārstīgs troksnis ausīs,
- neskaidra redze,
- drebuļi,
- krūšu palielināšanās vīriešiem,
- seksuālās tieksmes samazinājums,
- pietvīkums,
- sausums mutē,
- palielināta apetīte.

Analīzēs var arī konstatēt:

- samazinātu kālija līmeni asinīs,
- palielinātu kreatīna līmeni asinīs,
- olbaltumvielas urīnā,
- palielinātu holesterīna līmeni asinīs.

Muskuļu vājums, kaulu mīkstināšanās (ar kaulu sāpēm un dažkārt izraisot lūzumus), muskuļu sāpes, muskuļu vājums un kālija vai fosfāta līmeņa pazemināšanās asinīs var rasties nieru kanāliņu šūnu bojājumu dēļ.

Šādas blakusparādības ir **retas** (tās var rasties 1 no 1000 pacientiem):

- niezoši izsitumi uz ādas, ko izraisa reakcija uz saules stariem.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas**

kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Atripla

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pudeles un kastītes pēc „Derīgs līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma. Pudeli uzglabāt cieši noslēgtu.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Atripla satur

- Aktīvās vielas ir efavirens, emtricitabīns un tenofovīra dizoproksils. Katra Atripla apvalkotā tablete satur 600 mg efavirensa, 200 mg emtricitabīna un 245 mg tenofovīra dizoproksila (fumarāta veidā).
- Citas tabletes sastāvdaļas ir nātrija kroskarmeloze, hipromeloze, magnija stearāts, mikrokristāliskā celuloze, nātrija laurilsulfāts. Skatīt 2. punktu „Atripla saturs nātriju”.
- Citas tabletes apvalka sastāvdaļas ir melnais dzelzs oksīds, sarkanais dzelzs oksīds, makrogols 3350, polivinilspirts, talka, titāna dioksīds.

Atripla ārējais izskats un iepakojums

Atripla apvalkotās tabletes ir rozā, kapsulas formas tabletes, ar iespiestu "123" vienā pusē un gludu otru pusi. Atripla ir pieejama pudelēs ar 30 tabletēm katrā (ar silikagela paciņu, kurai jāpaliek pudelē, lai pasargātu tabletes). Silikagels atrodas arī katrā paciņā, un to nedrīkst norīt.

Pieejami šāda lieluma iepakojumi ārējās kārbīnās, kuras satur 1 pudeli ar 30 apvalkotajām tabletēm, un tādas, kas satur 90 (3 pudeles pa 30) apvalkotās tabletes. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:
Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Īrija

Ražotājs:
Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Īrija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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 98 30

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 4 825 999

Island

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

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 Nederland B.V.
Tel: + 31 (0) 20 718 36 90

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

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

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta.

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Zāles vairs nav reģistrētas