

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Atripla 600 mg/200 mg/245 mg pilloli miksijin b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 600 mg ta' efavirenz, 200 mg ta' emtricitabine u 245 mg ta' tenofovir disoproxil (bħala fumarate).

Għal-lista shiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

Pillola roża miksija b'rita, forma ta' kapsula, b'daqs ta' 20 mm x 10.4 mm, b' "123" fuq naħa waħda, sempliċi fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Atripla hija kumbinazzjoni ta' doża-fissa ta' efavirenz, emtricitabine u tenofovir disoproxil fumarate. Hija indikata għat-trattament ta' infezzjoni bil-virus-1 tal-immunodefiċjenza tal-bniedem (HIV-1) fl-adulti minn età ta' 18-il sena u aktar b'soppressjoni viroloġika għal livelli HIV-1 RNA ta' < 50 kopja/ml fuq it-terapija antiretrovirali tagħhom ta' kumbinazzjoni għal aktar minn tliet xhur. Il-pazjenti ma jridux ikunu esperjenzaw falliment viroloġiku fuq xi terapija antiretrovirali preċedenti u jrid ikun magħruf li ma kellhomx forum tal-virus b' mutazzjonijiet li jagħtu reżistenza sinifikanti għal xi wieħed mit-tliet komponenti kontenuti f'Atripla qabel ma jinbada l-ewwel reġim ta' trattament antiretrovirali tagħhom (ara sezzjoni 4.4 u 5.1).

Il-wiri tal-benefiċċju ta' Atripla kienet bbażat primarjament fuq dejta ta' 48 ġimgħa minn studju kliniku li fih il-pazjenti b'soppressjoni viroloġika stabbli fuq terapija antiretrovirali ta' kumbinazzjoni bidlu għal Atripla (ara sezzjoni 5.1). Ebda dejta ma hija disponibbli bħalissa minn studji kliniċi b'Atripla fuq pazjenti li datt ma ppruvaw it-trattament qabel jew f'pazjenti li ngħataw trattament qawwi qabel.

Ebda dejta ma hija disponibbli biex tappoġġja l-kumbinazzjoni ta' Atripla u medicini antiretrovirali oħra.

4.2 Dożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-terapija għandha tinbada minn tabib b'esperjenza fl-immaniġġjar ta' infezzjoni HIV.

Dożoloġija

Adulti

Id-doża rrikmandata ta' Atripla hija pillola waħda mittieħda oralment darba kuljum.

Jekk pazjent jinsa jieħu doża ta' Atripla fi żmien 12-il siegħa mill-ħin li fih tittieħed is-soltu, il-pazjent għandu jieħu Atripla kemm jista' jkun malajr u jkompli bl-iskeda tad-dożaġġ normali. Jekk pazjent jinsa jieħu doża ta' Atripla b'iktar minn 12-il siegħa u jkun kważi wasal il-ħin għad-doża li jmiss, il-pazjent m'għandux jieħu d-doża maqbuża u għandu sempliċement ikompli bl-iskeda tad-dożaġġ tas-soltu.

Jekk il-pazjent jirremetti fi żmien siegħa minn meta jkun ha Atripla, għandha tittiehed pillola oħra. Jekk il-pazjent jirremetti iktar minn siegħa wara li jkun ha Atripla, m'hemmx bżonn jiehu doża oħra.

Huwa rikkmandat li Atripla tittiehed fuq stonku vojta peress li l-ikel jista' jżid l-esponiment ta' efavirenz u jwassal għal żieda fil-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8). Sabiex tittejjeb it-tollerabilità għal efavirenz fir-rigward tal-effetti mhux mixtieqa fuq is-sistema nervuża, huwa rakkmandat li d-doża tittiehed fil-hin tal-irqad (ara sezzjoni 4.8).

Huwa mistenni li l-esponiment ta' tenofovir (AUC) ikun madwar 30% aktar baxx wara l-ghoti ta' Atripla fuq stonku vojta meta mqabbel mal-komponent individwali tenofovir disoproxil meta mogħti mal-ikel (ara sezzjoni 5.2). Dejta dwar l-impatt kliniku li jista' jkollu t-tnaqqis fl-esponiment farmakokinetiku mhijiex disponibbli. F'pazjenti virologikament soppressi, ir-rilevanza klinika ta' dan it-tnaqqis tista' tkun mistennija li tkun limitata (ara sezzjoni 5.1).

Fejn jiġi indikat it-twaqqif tat-terapija b'wiehed mill-komponenti ta' Atripla jew fejn tkun meħtieġa modifikazzjoni tad-doża, hemm disponibbli preparazzjonijiet separati ta' efavirenz, emtricitabine u tenofovir disoproxil. Jekk jogħġbok irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodotti għal dawn il-prodotti mediċinali.

Jekk titwaqqaf t-terapija b'Atripla, għandha tingħata konsiderazzjoni għall-half-life twila ta' efavirenz (ara sezzjoni 5.2) u l-half-lives intraċellulari twal ta' tenofovir u emtricitabine. Minhabba l-varjabilità bejn il-pazjenti f'dawn il-parametri u tħassib dwar l-iżvilupp ta' reżistenza, għandhom jiġu kkonsultati linji gwida għat-trattament tal-HIV, kif ukoll tittiehed f'konsiderazzjoni r-raguni għat-twaqqif.

Agġustament fid-doża: Jekk Atripla tingħata flimkien ma' nifamipir, lil pazjenti li jiżnu 50 kg jew aktar, jistgħu jiġu kkonsidrati 200 mg/kuljum (total ta' 800 mg) ta' efavirenz addizzjonali (ara sezzjoni 4.5).

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Atripla għandu jingħata b'kawtela lill-pazjenti anzjani (ara sezzjoni 4.4).

Indeboliment renali

Atripla mhix irrikmandata għal pazjenti b'indeboliment renali moderat jew sever (rata tat-tneħħija tal-kreatinina (CrCl) < 50 ml/min). Pazjenti b'indeboliment renali moderat jew sever jeħtieġu agġustament tal-intervall tad-doża ta' emtricitabine u tenofovir disoproxil li ma tistax tinkiseb bil-pillola tal-kombinazzjoni (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Indeboliment epatiku

Il-farmakokinetika ta' Atripla ma ġewx studjati f'pazjenti b'indeboliment epatiku. Pazjenti b'mard tal-fwied hafif Child-Pugh-Turcotte (CPT), Klassi A) jistgħu jiġu ttrattati bid-doża normali rrikmandata ta' Atripla (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.2). Il-pazjenti għandhom jiġu sorveljati bir-reqqa għal reazzjonijiet avversi, speċjalment sintomi tas-sistema nervuża relatati ma' efavirenz (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Jekk Atripla titwaqqaf f'pazjenti ko-infettati bl-HIV u l-HBV, dawn il-pazjenti għandhom jiġu sorveljati mill-qrib għal taħrix tal-epatite (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Atripla fit-tfal taħt l-età ta' 18-il sena ma ġewx determinati s'issa (ara sezzjoni 5.2).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Il-pilloli Atripla għandhom jinbelgħu shaħ mal-ilma, darba kuljum.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Indeboliment epatiku sever (CPT, Klassi C) (ara sezzjoni 5.2).

L-ġhoti flimkien ma' terfenadine, astemizole, cisapride, midazolam, triazolam, pimizide, bepridil, jew alkaloidi ergotina (per eżempju, ergotamine, dihydroergotamine, ergonovine, u methylergonovine). Kompetizzjoni għaċ-ċitokroma P450 (CYP) 3A4 minn efavirenz tista' tirriżulta f'impediment tal-metaboliżmu u tohloq il-potenzjal għal reazzjonijiet avversi serji u/jew ta' theddid għall-ħajja (per eżempju, aritmiji kardijaċi, sedazzjoni fit-tul jew depressjoni respiratorja) (ara sezzjoni 4.5).

L-ġhoti flimkien ma' elbasvir/grazoprevir minhabba t-tnaqqis sinifikanti mistenni fil-konċentrazzjonijiet ta' elbasvir u grazoprevir fil-plażma. Dan l-effett huwa minhabba l-induzzjoni ta' CYP3A4 jew P-gp kkawżat minn efavirenz u jista' jwassal għal telf tal-effett terapewtiku ta' elbasvir/grazoprevir (ara sezzjoni 4.5).

L-ġhoti flimkien ma' voriconazole. Efavirenz inaqqas sinifikattivament il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' voriconazole waqt li voriconazole ukoll iżid sinifikattivament il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' efavirenz. Peress li Atripla huwa prodott kombinat ta' doża fissa, il-doża ta' efavirenz ma tistax tinbidel (ara sezzjoni 4.5).

L-ġhoti flimkien ma' preparazzjonijiet tal-ħxejjex li fihom St. John's wort (*Hypericum perforatum*) minhabba r-riskju ta' konċentrazzjonijiet fil-plażma mnaqqsa u tnaqqis fl-effetti kliniċi ta' efavirenz (ara sezzjoni 4.5).

Ġhoti lil pazjenti b':

- passat fil-familja ta' mewt għall-ġharrieda jew ta' titwil kongenitali tal-intervall QTc fuq elettrokardjogrammi, jew bi kwalunkwe kundizzjoni klinika ohra magħrufa li ttawwal l-intervall QTc.
- passat ta' aritmiji kardijaċi sintomatiki jew bi bradikardija klinikament rilevanti jew b'insuffiċjenza kongestiva tal-qalb akkumpanjata minn porzjon imnaqqas imbuttat 'il barra mill-ventriklju tax-xellug.
- disturbi severi fil-bilanċ ta' elettroliti eż. ipokaliemja jew ipomanjesimja.

Ġhoti flimkien ma' mediċini li huma magħrufa li jtaawlu l-intervall QTc (proarritmiċi).

Dawn il-mediċini jinkludu:

- antiarritmiċi tal-klassijiet IA u III,
- newrolettici sustanzi antidepressivi,
- ċerti antibiotici li jinkludu xi sustanzi mill-klassijiet li ġejjin: macrolides, fluoroquinolones, sustanzi antifungali imidazole u triazole,
- ċerti antistamini mhux sedattivi (terfenadine, astemizole),
- cisapride,
- dexamethasone,
- ċerti sustanzi kontra l-malarja,
- methadone (ara sezzjonijiet 4.4, 4.5 u 5.1).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzzjonijiet għall-użu

L-ġhoti flimkien ma' prodotti mediċinali ohra

Bħala kumbinazzjoni fissa, Atripla m'għandhiex tingħata fl-istess ħin ma' prodotti mediċinali ohrajn li fihom l-istess komponenti attivi, emtricitabine jew tenofovir disoproxil. Atripla m'għandhiex tingħata flimkien ma' prodotti mediċinali li fihom efavirenz ħlief jekk tkun meħtieġa għal aġġustament fid-doża, eż. ma' rifampicin (ara sezzjoni 4.2). Minhabba xebh ma' emtricitabine, Atripla m'għandhiex tingħata fl-istess ħin ma' analogi cytidine ohra, bħal lamivudine (ara sezzjoni 4.5). Atripla

m'għandhiex tingħata fl-istess hin ma' adefovir dipivoxil jew ma' prodotti mediċinali li fihom tenofovir alafenamide.

L-ghoti flimkien ta' Atripla ma' didanosine mhux irrikkmandat (ara sezzjoni 4.5).

L-ghoti flimkien ta' Atripla ma' sofosbuvir/velpatasvir jew sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir mhux rakkomandat peress li l-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' velpatasvir u voxilaprevir huma mistennija li jonqsu wara għoti flimkien ma' efavirenz li jwasslu għal effett terapewtiku mnaqqas ta' sofosbuvir/velpatasvir jew sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (ara sezzjoni 4.5).

Ebda dejta ma hija disponibbli fuq is-sigurtà u l-effikaċja ta' Atripla f'kombinazzjoni ma' mediċini antiretrovirali oħra.

L-użu konkomitanti ta' estratti ta' Ginkgo biloba mhux irrikkmandat (ara sezzjoni 4.5).

Meta taqleb minn reġim ta' trattament antiretrovirali ibbażat fuq il-PI

Dejta li hemm disponibbli bħalissa tindika tendenza li f'pazjenti fuq reġim ta' trattament antiretrovirali ibbażat fuq il-PI, il-bidla għal Atripla tista' twassal għal tnaqqis fir-rispons għat-terapija (ara sezzjoni 5.1). Dawn il-pazjenti għandhom jiġu sorveljati bir-reqqa għal żidie fl-għadd virali u, billi l-profil tas-sigurtà ta' efavirenz hu differenti minn dak tal-inibituri tal-protease għal reazzjonijiet avversi.

Infezzjonijiet opportunistiċi

Pazjenti li jkunu qegħdin jirċievu Atripla jew xi terapija antiretrovirali oħra jistgħu jkomplu jiżviluppaw infezzjonijiet opportunistiċi jew kumplikazzjonijiet tal-infezzjoni HIV, u għaldaqstant għandhom jibqgħu taħt sorveljanza klinika mill-qrib minn tobbi esperjenzati fit-trattament ta' pazjenti b'mard assoċjat mal-HIV.

Trasmissjoni tal-HIV

Filwaqt li soppressjoni virali b'terapija antiretrovirali effettiva giet ippruvata li tnaqqas b'mod sostanzjali r-riskju ta' trasmissjoni sesswali, riskju residwu ma jistax jiġi eskluż. Għandhom jittiehdu prekawzzjonijiet skont il-linji gwida nazzjonali sabiex tiġi evitata t-trasmissjoni tal-marda.

Effetti tal-ikel

L-ghoti ta' Atripla ma jkollhom l-istess jista' jżid l-esponiment għal efavirenz (ara sezzjoni 5.2) u jista' jwassal għal zieda fil-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi (ara sezzjoni 4.8). Huwa rrikkmandat li Atripla tittiehed fuq stomku vojta, preferibbilment fil-hin tal-irqad.

Mard tal-fwied

Il-farmakokinetika, is-sigurtà u l-effikaċja ta' Atripla ma ġewx stabbiliti f'pazjenti b'disturbi sinifikanti diġà eżistenti tal-fwied (ara sezzjoni 5.2). Atripla hija kontra-indikata f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever (ara sezzjoni 4.3) u mhijiex rakkomandata f'pazjenti b'indeboliment epatiku moderat. Peress li efavirenz jiġi metabolizzat prinċipalment mis-sistema ta' CYP, għandha tiġi eżerċitata kawtela waqt l-ghoti ta' Atripla lil pazjenti b'indeboliment epatiku ħafif. Dawn il-pazjenti għandhom jiġu sorveljati bir-reqqa għal reazzjonijiet avversi ta' efavirenz, speċjalment sintomi tas-sistema nervuża. Għandhom isiru testijiet tal-laboratorju biex jevalwaw il-mard tal-fwied tagħhom f'intervalli perjodiċi (ara sezzjoni 4.2).

Pazjenti b'funzjoni ħażina diġà eżistenti tal-fwied fosthom epatite kronika attiva għandhom frekwenza miżjuda ta' anomalitajiet tal-funzjoni tal-fwied waqt terapija antiretrovirali kombinata (CART) u għandhom jiġu sorveljati skont il-prattika standard. Jekk ikun hemm evidenza ta' deterjorament tal-mard tal-fwied jew żidiet persistenti ta' transaminases fis-serum għal akbar minn 5 darbiet il-limitu ta' fuq tal-medda normali, il-benefiċċju ta' terapija li tkompli b'Atripla jehtieg li jiġi evalwat kontra r-

riskji potenzjali ta' tossicità tal-fwied sinifikattiva. F'pazjenti bhal dawn, għandhom jiġu kkunsidrati l-interruzzjoni jew twaqqif tat-trattament (ara sezzjoni 4.8).

F'pazjenti trattati bi prodotti mediċinali oħra assoċjati ma' tossicità tal-fwied, hija wkoll irrikmandata sorveljanza tal-enzimi tal-fwied.

Avvenimenti epatiċi

Rapporti wara t-tqegħid fis-suq ta' insuffiċjenza epatika seħħew ukoll f'pazjenti li ma kellhomx mard epatiku diġà eżistenti jew fatturi oħrajn ta' riskju identifikabbli (ara sezzjoni 4.8). Sorveljanza tal-enzimi tal-fwied għandha tiġi kkunsidrata għal pazjenti kollha indipendenti minn funzjoni epatika hażina diġà eżistenti jew fatturi oħrajn ta' riskju.

Pazjenti bl-HIV jew b'ko-infezzjoni bil-virus tal-epatite B (HBV) jew Ċ (HCV)

Pazjenti b'epatite B jew Ċ kronika u trattati b'CART huma f'riskju miżjud għal reazzjonijiet epatiċi severi u potenzjalment fatali.

It-tobba għandhom jirreferu għal linji gwida kurrenti tat-trattament tal-HIV għall-immunizzazzjoni ottimu ta' infezzjoni tal-HIV f'pazjenti ko-infettati bl-HBV.

F'każ ta' terapija antivirali konkomitanti għall-epatite B jew Ċ, jekk jogħġbok irreferi wkoll għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott rilevanti għal dawn il-prodotti mediċinali.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Atripla ma ġewx studjati għat-trattament ta' infezzjoni HBV kronika. Emtricitabine u tenofovir individwalment u f'kombinazzjoni wrew attività kontra l-HBV fi studji farmakodinamiċi (ara sezzjoni 5.1). Esperjenza klinika limitata tissuggerixxi li emtricitabine u tenofovir disoproxil għandhom attività kontra l-HBV meta jinfetxaw f'terapija antiretrovirali kombinata biex tikkontrolla infezzjoni tal-HIV. It-twaqqif ta' terapija b'Atripla f'pazjenti ko-infettati bl-HIV u l-HBV jista' jkun assoċjat ma' taħrix tal-epatite sever u akut. Pazjenti ko-infettati bl-HIV u l-HBV li jwaqqfu Atripla jehtieġ li jkunu sorveljati b'follow-up kemm kliniku kif ukoll tal-laboratorju għal mill-anqas erba' xhur wara t-twaqqif tat-trattament b'Atripla. Jekk ikun xieraq, it-tkomplija mill-ġdid tat-terapija kontra l-epatite B jista' tkun meħtieġa. F'pazjenti b'mard avanzat tal-fwied jew ċirrozi, it-twaqqif tat-trattament li huwiex rakkomandat minhabba li t-taħrix tal-epatite wara t-trattament jista' jwassal għal dikumpenza epatiku.

Titwil ta' QTc

Ġie osservat titwil ta' QTc b'hekk ta' efavirenz (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.1). Għall-pazjenti f'riskju akbar ta' Torsade de Pointes, jew li qed jirċievu mediċini b'riskju magħruf għal Torsade de Pointes, ikkunsidra alternattivi għal Atripla.

Sintomi psikjatriċi

Ġew irrapportati reazzjonijiet avversi psikjatriċi f'pazjenti trattati b'efavirenz. Pazjenti bi storja minn qabel ta' disturbi psikjatriċi jidhru li huma f'riskju akbar ta' dawn ir-reazzjonijiet avversi psikjatriċi serji. B'mod partikolari, depressjoni severa kienet aktar komuni f'dawk bi storja ta' depressjoni. Kien hemm ukoll rapporti wara t-tqegħid fis-suq tal-prodott ta' depressjoni severa, mewt permezz ta' suwiċidju, delużjonijiet, imġiba tixbah il-psikozi, u katatonja. Il-pazjenti għandhom jiġu avżati biex jekk jesperjenzaw sintomi bhal depressjoni severa, psikozi jew ideat ta' suwiċidju, huma għandhom jikkuntattjaw lit-tabib tagħhom minnufih biex dan jevalwa l-possibilità li s-sintomi jistgħu jkunu relatati mal-użu ta' efavirenz, u jekk ikun hekk, biex jistabbilixxi jekk ir-riskju ta' terapija li tissokta jkunx akbar mill-benefiċċji (ara sezzjoni 4.8).

Sintomi tas-sistema nervuża

Sintomi li jinkludu, iżda mhumiex limitati għal, sturdament, insomnja, somnolenza, konċentrazzjoni mfixkla u ħolm anormali huma effetti mhux mixtieqa rrapportati b'mod frekwenti f'pazjenti li ngħataw efavirenz 600 mg kuljum fi studji kliniċi. Sturdament deher ukoll fi studji kliniċi b'emtricitabine u tenofovir disoproxil. L-uġiġħ ta' ras ġie rrapportat fi studji kliniċi b'emtricitabine

(ara sezzjoni 4.8). Is-sintomi tas-sistema nervuża assoċjati ma' efavirenz ġeneralment jibdwu matul l-ewwel jum jew tnejn ta' terapija u ġeneralment jirrisolvu wara l-ewwel żewġ sa erba' ġimgħat. Il-pazjenti għandhom jiġu infurmati li jekk isehħu, dawn is-sintomi komuni x'aktarx li jiġiebu b'terapija li titkompla u mhumiex ta' tbassir ta' bidu sussegwenti ta' xi sintomi psikjatriċi anqas frekwenti.

Aċċessjonijiet

Ġew osservati aċċessjonijiet f'pazjenti li kienu qed jirċievu efavirenz, ġeneralment fil-preżenza ta' storja medika magħrufa ta' aċċessjonijiet. Pazjenti li qed jirċievu prodotti mediċinali konkomitanti kontra l-aċċessjonijiet metabolizzati primarjament permezz tal-fwied, bħal ma huma phenytoin, carbamazepine u phenobarbital, jistgħu jehtieġu sorveljanza perjodika tal-livelli fil-plażma. Fi studju tal-interazzjoni tal-mediċina, il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' carbamazepine kienu mnaqqsqa meta carbamazepine ngħata flimkien ma' efavirenz (ara sezzjoni 4.5). Għandha tintuża kawtela fi kwalunkwe pazjent bi storja ta' aċċessjonijiet.

Indeboliment renali

Atripla mhix irrikkmandata għal pazjenti b'indeboliment renali moderat għal sever (tal-kreatinina < 50 ml/min). Pazjenti b'indeboliment renali moderat għal sever jehtieġu aġġustament fid-doża ta' emtricitabine u tenofovir disoproxil li ma jistax jinkiseb bil-pillola kkombinata (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2). Għandu jiġi evitat l-użu ta' Atripla flimkien ma' jew wara użu riċenti ta' prodott mediċinali nefrotossiku. Jekk l-użu konkomitanti ta' Atripla b'mediċini nefrotossiċi (eż. aminoglycosides, amphotericin B, foscarnet, ganciclovir, pentamidine, vancomycin, cidofovir, interleukin-2) ma jistax jiġi evitat, il-funzjoni renali għandha tkun sorveljata kull ġimgħa (ara sezzjoni 4.5).

Każijiet ta' kollass tal-kliewi akuta wara l-bidu ta' doża għolja jew mediċini multipli anti-infjammatorji mhux steroidi (NSAIDs, *non-steroidal anti-inflammatory drugs*) ġew irrappurtati f'pazjenti kkurati b'tenofovir disoproxil, u b'fattur ta' riskju għal funzjoni renali hażina. Jekk Atripla jingħata flimkien ma' NSAID, il-funzjoni renali għandha tkun immonitorjata b'mod adegwat.

Insuffiċjenza renali, indeboliment renali, livell għoli ta' kreatinina, ipofosfatimja u tubulopatija prossimali (inkluż is-sindromu ta' Fanconi) ġew irrappurtati bl-użu ta' tenofovir disoproxil fil-prattika klinika (ara sezzjoni 4.8).

Huwa irrikkmandat li t-tneħħija tal-kreatinina tiġi kkalkulata fil-pazjenti kollha qabel tinbeda terapija b'Atripla u l-funzjoni renali (t-tneħħija tal-kreatinina u l-fosfat fis-serum) jiġu wkoll isorveljati wara ġimgħatejn sa erba' ġimgħat ta' trattament, wara tliet xhur ta' trattament u wara kull tlieta sa sitt xhur ta' trattament wara dak il-perjodu f'pazjenti mingħajr fatturi ta' riskju renali. F'pazjenti bi storja ta' funzjoni renali hażina jew f'pazjenti li huma f'riskju għal funzjoni renali hażina, sorveljanza aktar frekwenti tal-funzjoni renali hu meħtieġ.

Jekk il-fosfat fis-serum ikun < 1.5 mg/dl (0.48 mmol/l) jew ir-rata tat-tneħħija tal-kreatinina titnaqqas għal < 50 ml/min fi kwalunkwe pazjent li jkun qed jirċievi Atripla, il-funzjoni renali jehtieġ li tiġi evalwata mill-ġdid fi żmien ġimgħa, fosthom kejl tal-konċentrazzjonijiet ta' glukows fid-demm, potassju fid-demm u glukows fl-awrina (ara sezzjoni 4.8, tubulopatija prossimali). Peress li Atripla hi prodott ikkombinat u l-intervall tad-dożaġġ tal-komponenti individwali ma jistax jinbidel, it-trattament b'Atripla għandu jiġi interrott f'pazjenti b'rata tat-tneħħija tal-kreatinina < 50 ml/min ikkonfermata jew tnaqqis fil-fosfat fis-serum għal < 1.0 mg/dl (0.32 mmol/l). Il-waqfien tat-trattament bi Atripla għandu wkoll jiġi kkunsidrat f'każ ta' tnaqqis progressiv tal-funzjoni renali meta l-ebda kawża oħra ma tkun ġiet identifikata. Meta jkun indikat twaqqif tat-terapija b'wieħed mill-komponenti ta' Atripla jew fejn tkun meħtieġa modifikazzjoni fid-doża, hemm disponibbli preparazzjonijiet separati ta' efavirenz, emtricitabine u tenofovir disoproxil.

Effetti fl-ghadam

Anormalitajiet fl-ghadam bħal osteomalaċċa li jistgħu jidhru bħala wġiġħ persistenti jew li qed jiggrava fl-ghadam, u li b'mod mhux frekwenti jistgħu jikkontribwixxu għal ksur jistgħu jkunu assoċjati ma' tubulopatija prossimali tal-kliewi kkaġunata minn tenofovir disoproxil (ara sezzjoni 4.8).

Tenofovir disoproxil jista' jikkawża wkoll tnaqqis fid-densità minerali tal-ghadam (BMD, *bone mineral density*). Fi studju kliniku kkontrollat ta' 144 ġimgha li qabbel tenofovir disoproxil ma' stavudine mogħti flimkien ma' lamivudine u efavirenz f'pazjenti li qatt ma kienu ngħataw mediċinali antiretrovirali qabel, kien osservat tnaqqis żgħir fil-BMD tal-ġenbejn u tas-sinsla tad-dahar fiż-żewġ gruppi ta' trattament. Tnaqqis fid-densità tal-minerali fl-ghadam tas-sinsla tad-dahar u t-tibdil fil-bijomarkaturi tal-ghadam mil-linja bażi kienu oġhla b'mod sinifikanti fil-grupp tat-trattament ta' tenofovir disoproxil fil-144 ġimgha. Tnaqqis fid-densità tal-minerali tal-ghadam tal-ġenbejn kien oġhla b'mod sinifikanti f'dan il-grupp sa 96 ġimgha. Madankollu, ma kienx hemm riskju akbar ta' ksur jew evidenza ta' anormalitajiet fl-ghadam klinikament rilevanti matul 144 ġimgha f'dan l-istudju.

Fi studji oħrajn (prospettivi u cross-sectional), l-aktar tnaqqis evidenti fil-BMD gie osservat f'pazjenti kkurati b'tenofovir disoproxil bħala parti minn kors li fih impeditur ta' protease inasasjan. B'mod globali, minhabba l-anormalitajiet fl-ghadam assoċjati ma' tenofovir disoproxil u l-limitazzjonijiet ta' data fit-tul dwar l-impatt ta' tenofovir disoproxil fuq is-saħħa tal-ghadam u l-riskju ta' ksur, korsijiet alternattivi ta' kura għandhom jiġu kkunsidrati għal pazjenti b'osteoporoz li jkunu f'riskju għoli ta' ksur.

Jekk ikun hemm suspett jew jiġu osservati xi anormalitajiet fl-ghadam, konsultazzjoni xierqa għandha tinkiseb.

Reazzjonijiet fil-ġilda

Raxx ħafif għal moderat gie rrapportat bil-komponenti individwali ta' Atripla. Ir-raxx assoċjat mal-komponent efavirenz ġeneralment jirrisolvi b'terapija li tkompli. Antistamini u/jew kortikosteroidi adattati jistgħu jtejbju t-tollerabilità u jħaffju r-risponsazzjoni tar-raxx. Raxx sever assoċjat ma' nfafet, deskwamazzjoni niedja jew ulċerazzjoni jew irrappurtati f'anqas minn 1% tal-pazjenti ttrattati b'efavirenz (ara sezzjoni 4.8). L-inċidenza ta' eritema multiforme jew tas-sindromu ta' Stevens-Johnson kienet madwar 0.1%. Atripla jidher li titwaqqaf f'pazjenti li jiżviluppaw raxx sever bi nfafet, deskwamazzjoni, involviment makrożali jew deni. L-esperjenza b'efavirenz f'pazjenti li waqqfu sustanzi antiretrovirali oħra ta' klassi NNRTI hija limitata. Atripla mhuwiex rakkomandat għal pazjenti li kellhom reazzjoni tar-ġilda li kienet ta' periklu għall-ħajja (eż., is-sindromu ta' Stevens-Johnson) waqt li jkunu qed jiehdju NNRTI.

Parametri tal-piż u metabolici

Matul terapija antiretrovirali tista' ssehh żieda fil-piż u fil-livelli ta' lipidi u glukożju fid-demmi. Dawn il-bidliet jistgħu parzjalment ikunu marbutin ma' kontroll tal-mard u l-istil ta' ħajja. Għal-lipidi, f'xi każijiet hemm evidenza ta' effett tal-kura, filwaqt li għaž-żieda fil-piż m'hemm l-ebda evidenza qawwija li tirrelata dan ma' xi kura partikolari. Għall-monitoraġġ tal-lipidi u glukożju fid-demmi, issir referenza għal linji gwida stabbiliti għall-kura tal-HIV. Id-disturbi tal-lipidi għandhom jiġu ġestiti b'mod klinikament xieraq.

Funzjoni mitokondrijali ħażina wara esponiment in utero

Analogi tan-nukleos(t)idi jista' jkollhom impatt fuq il-funzjoni tal-mitokondrija sa grad varjabbli, li hu l-aktar notevoli bi stavudine, didanosine u zidovudine. Kien hemm rapporti ta' disfunzjoni tal-mitokondrija fi trabi li huma negattivi għal HIV li kienu esposti fl-utru u/jew wara t-twelid għall-analogi tan-nukleos(t)idi; dawn kienu jikkonċernaw b'mod predominanti l-kura b'korsijiet li kien fihom zidovudine. L-effetti avversi ewlenin li kienu rrapportati huma disturbi ematoloġiċi (anemija, newtropenja), u disturbi fil-metaboliżmu (iperlaktejtimja, iperlajpejzimja). Dawn l-avvenimenti ta' spiss kienu transitorji. Disturbi newroloġiċi li deheru iktar tard ġew irrappurtati b'mod rari (ipertonja, konvulżjoni, imġieba mhux normali). Bħalissa għadu mhux magħruf jekk dawn id-disturbi

newroloġiċi jgħaddux maż-żmien jew huwiex permanenti. Dawn is-sejbiet għandhom jiġu kkunsidrati għal kull tarbija esposta fl-utru għall-analogi tan-nukleos(t)idi li jkollhom riżultati kliniċi severi ta' etjoloġija mhux magħrufa, b'mod partikulari riżultati newroloġiċi. Dawn is-sejbiet ma jaffettwawx ir-rakkomandazzjonijiet nazzjonali kurrenti għall-użu tat-terapija antiretrovirali f'nisa tqal għall-prevenzjoni tat-trasmissjoni vertikali ta' HIV.

Sindromu tal-Attivazzjoni Immunitarja mill-Ġdid

F'pazjenti infettati bl-HIV b'defiċjenza immunitarja severa fiż-żmien tal-bidu ta' CART, tista' tqum reazzjoni infjammatorja għal patoġeni opportunisti asintomatiċi jew residwi u tikkaguna kundizzjonijiet kliniċi serji, jew aggravament tas-sintomi. Tipikament, reazzjonijiet bħal dawn ġew osservati fi żmien l-ewwel f'it gimghat jew xhur tal-bidu ta' CART. Eżempji rilevanti huma retinita b'cytomegalovirus, infezzjonijiet mikobatterjiċi ġeneralizzati u/jew fokali, u pulmonite tat-tip *Pneumocystis jirovecii*. Kwalunkwe sintomi infjammatorji għandhom jiġu evalwati u t-trattament mibdi meta meħtieġ.

Disturbi awtoimmuni (bħall-marda ta' Graves u epatite awtoimmuni) ġew irrappurtati wkoll li jsejnhu fl-isfond ta' attivazzjoni mill-ġdid immuni; madankollu, iż-żmien irrappurtat sal-bidu u iktar varjabbli u dawn l-avvenimenti jistgħu jsejnhu ħafna xhur wara l-bidu tal-kura.

Osteonekrosi

Għalkemm l-etjoloġija hija kkunsidrata li hija multifattorja (inkluż l-użu ta' kortikosteroidi, konsum ta' alkohol, immunosoppressjoni severa, indiċi aktar għoli tal-massa tal-ġisem), każijiet ta' osteonekrosi ġew irrappurtati partikolarment f'pazjenti b'marda tal-HIV avanzat u/jew esponiment fuq tul ta' żmien għal CART. Il-pazjenti għandhom jiġu avżati li jinfittxu parir mediku jekk jesperjenzaw uġiġh fil-ġogi, ebusija fil-ġogi jew diffikultà fil-moviment.

Pazjenti b'HIV-1 b'mutazzjonijiet moħbija

Atripla għandha tiġi evitata f'pazjenti b'HIV-1 li jkun qed jahbi mutazzjonijiet K65R, M184V/I jew K103N (ara sezzjoni 4.1 u 5.1).

Anzjani

Atripla ma ġiex studjat f'pazjenti li jkollhom iktar minn 65 sena. Pazjenti anzjani huma aktar probabbli li jkollhom tnaqqis tal-funzjoni epatika jew renali, għalhekk għandha tingħata attenzjoni partikulari meta pazjenti anzjani jkunu qed jingħataw it-trattament b'Atripla (ara sezzjoni 4.2).

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Minhabba li Atripla fiha efavirenz, emtricitabine u tenofovir disoproxil, kull interazzjoni li ġiet identifikata ma' dawn is-sustanzi individwalment tista' ssejnh b'Atripla. Studji ta' interazzjoni fuq dawn is-sustanzi twettqu biss f'adulti.

Finna l-kombinazzjoni fissa, Atripla ma għandhiex tingħata fl-istess hin ma' prodotti mediċinali oħrajn li fihom xi komponenti bħalma huma, emtricitabine jew tenofovir disoproxil. Atripla m'għandhiex tingħata flimkien ma' prodotti mediċinali li fihom efavirenz hlief jekk tkun meħtieġa għal aġġustament fid-doża, eż. ma' rifampicin (ara sezzjoni 4.2). Minhabba s-similaritajiet ma' emtricitabine, Atripla ma għandhiex tingħata fl-istess hin ma' analogi ta' cytidine oħrajn bħal lamivudine. Atripla m'għandhiex tingħata fl-istess hin ma' adefovir dipivoxil jew ma' prodotti mediċinali li fihom tenofovir alafenamide.

Efavirenz huwa induttur *in vivo* ta' CYP3A4, CYP2B6 u UGT1A1. Komposti li huma substrati ta' dawn l-enzimi setgħu naqqsu l-koncentrazzjonijiet fil-plażma meta mogħtija fl-istess hin ma' efavirenz. Efavirenz jista' jkun induttur ta' CYP2C19 u CYP2C9; madankollu, inibizzjoni ġiet osservata wkoll *in vitro* u l-effett nett tal-ġoti fl-istess hin ma' substrati ta' dawn l-enzimi mhuwiex ċar (ara sezzjoni 5.2).

L-ghoti ta' efavirenz flimkien ma' metamizole, li huwa induttur ta' enzimi li jimmetabolizzaw inklużi CYP2B6 u CYP3A4 jista' jikkawża tnaqqis fil-koncentrazzjonijiet ta' efavirenz fil-plażma bi tnaqqis potenzjali fl-effikaċja klinika. Għalhekk, hija rakkomandata kawtela meta metamizole u efavirenz jingħataw fl-istess hin; ir-rispons kliniku u/jew il-livelli tal-medicina għandhom jiġu mmonitorjati kif xieraq.

L-esponiment għal efavirenz jista' jiżdied meta jingħata ma' prodotti mediċinali (eżempju ritonavir) jew ikel (eżempju, meraq tal-grejpfrut) li jimpedixxu attività ta' CYP3A4 jew CYP2B6. Komposti jew preparazzjonijiet tal-ħxejjex (per eżempju estratti ta' Ginkgo biloba u St. John's Wort) li jinduċu dawn l-enzimi jistgħu jikkawżaw tnaqqis tal-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' efavirenz. L-użu konkomitanti ta' St. John's Wort huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3). L-użu konkomitanti ta' estratti ta' Ginkgo biloba mhux irrikmandat (ara sezzjoni 4.4).

Studji tal-interazzjonijiet farmakokinetiċi *in vitro* u kliniċi wrew li l-potenzjal għal interazzjonijiet medjati minn CYP li jinvolvu emtricitabine u tenofovir disoproxil ma' prodotti mediċinali oħrajn huwa wieħed baxx.

Interazzjoni tat-test kannabinojde

Efavirenz ma jehilx ma' riċetturi kannabinojde. Riżultati pożittivi foloz ta' testijiet kannabinojde tal-awrina ġew irrapportati b'xi assaġġi ta' screening f'suġġetti mhux infettati u f'pazjenti infettati bl-HIV li rċewew efavirenz. F'każijiet bħal dawn huwa rakkomandat li jsir testjar konfirmatorju b'metodu aktar speċifiku bħal kromatografija tal-gass/spettrometrija tal-massa.

Kontra-indikazzjonijiet ta' użu konkomitanti

Atripla ma għandhiex tingħata fl-istess hin ma' terfenadine, astemizole, cisapride, midazolam, triazolam, pimizide, bepridil, jew ergot alkaloids (eżempju, ergotamine, dihydroergotamine, ergonovine, u methylegonovine), minħabba l-inibizzjoni tal-metaboliżmu tagħhom tista' twassal għal episodji ta' perikli serji għas-saħħa (ara sezzjoni 4.3).

Elbasvir/grazoprevir: L-ghoti ta' Atripla flimkien ma' elbasvir/grazoprevir huwa kontraindikant għaliex dan jista' jwassal għal telf tar-rispons viroloġiku għal elbasvir/grazoprevir (ara sezzjoni 4.3 u Tabella 1).

Voriconazole: L-ghoti fl-istess hin ta' doži standard ta' efavirenz u voriconazole huwa kontra-indikat. Billi Atripla huwa prodott ta' kombinazzjoni ta' doża fissa, id-doża ta' efavirenz ma tistax tinbidel; għaldaqstant, voriconazole u Atripla ma għandhomx jingħataw flimkien (ara sezzjoni 4.3 u Tabella 1).

St. John's wort (Hypericum perforatum): L-ghoti fl-istess hin ta' Atripla u St. John's wort jew preparazzjonijiet tal-ħxejjex li fihom St. John's wort huwa kontra-indikat. Il-livelli ta' efavirenz fil-plażma tistgħu jitnaqqsu bl-użu konkomitanti ta' St. John's wort minħabba l-induzzjoni ta' enzimi li jimmetabolizzaw il-medicina u/jew proteini ta' trasport minn St. John's wort. Jekk pazjent ikun diġà qiegħed jieh St. John's wort, waqqaf St. John's wort, iċċekkja l-livelli virali u jekk ikun possibbli l-livelli ta' efavirenz. Il-livelli ta' efavirenz jistgħu jiżdiedu malli twaqqaf St. John's wort. L-effett induttiv ta' St. John's wort jista' jppersisti għal mill-anqas ġimagħtejn wara t-twaqqif tat-trattament (ara sezzjoni 4.3).

Mediċini li jtaawlu QT: Atripla huwa kontraindikant mal-użu konkomitanti ta' mediċini li huma magħrufa li jtaawlu l-intervall QTc u jistgħu jwasslu għal Torsade de Pointes, bħal: antiarritmiċi tal-klassijiet IA u III, newrolettici u sustanzi antidepressivi, ċerti antibijotiċi li jinkludu xi sustanzi tal-klassijiet li ġejjin: macrolides, fluoroquinolones, sustanzi antifungali imidazole, u triazole, ċerti antistamini mhux sedattivi (terfenadine, astemizole), cisapride, flecainide, ċerti sustanzi kontra l-malaria u methadone (ara sezzjoni 4.3).

L-użu konkomitanti mhuwiex rakkomandat

Atazanavir/ritonavir: M'hemmx biżżejjed tagħrif biex issir rakkomandazzjoni tad-doża għal atazanavir/ritonavir f'kombinazzjoni ma' Atripla. Għaldaqstant, l-għoti fl-istess hin ta' atazanavir/ritonavir u Atripla mhuwiex rakkomandat (ara Tabella 1).

Didanosine: L-għoti fl-istess hin ta' Atripla u didanosine mhuwiex rakkomandat (ara Tabella 1).

Sofosbuvir/velpatasvir u sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir: L-għoti fl-istess hin ta' Atripla u sofosbuvir/velpatasvir jew sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4 u Tabella 1).

Prodotti medicinali eliminati mill-kliwi: Minhabba li emtricitabine u tenofovir huma eliminati b'mod ewlieni mill-kliwi, l-għoti fl-istess hin ta' Atripla ma' prodotti medicinali li jnaqqsu l-funzjoni renali jew li jikkompetu għal sekrezzjoni tubulari attiva (eż. cidofovir) jistgħu iżidu l-koncentrazzjonijiet fis-serum ta' emtricitabine, tenofovir u/jew il-prodotti medicinali amministrati fl-istess hin.

L-użu ta' Atripla għandu jiġi evitat mal-użu fl-istess hin jew riċenti ta' prodott medikali nefrotossiku. Xi eżempji jinkludu, iżda mhumiex limitati għal, aminoglycosides, amphotericin B, foscarnet, ganciclovir, pentamidine, vancomycin, cidofovir jew interleukin-2 (ara sezzjoni 4.4).

Interazzjonijiet oħrajn

Interazzjonijiet bejn Atripla jew il-komponent(i) individwali tiegħi u prodotti medicinali oħra huma elenkati fit-Tabella 1 taħt (żieda hija indikata b'“↑”, tnaqqis b'“↓”, ebda bidla b'“↔”, darbtejn kuljum b'“b.i.d.”, darba kuljum b'“q.d.” u darba kull 8 sigħat b'“q8h”). Jekk disponibbli, intervalli ta' kunfidenza ta' 90% huma murija f'parentesi.

Tabella 1: Interazzjonijiet bejn Atripla jew il-komponenti individwali tieghu u prodotti mediċinali oħra

Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C_{max} , C_{min} b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90% jekk disponibbli (mekkaniżmu)	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Atripla (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
ANTI-INFETTIVI		
Antivirali HIV		
Inibituri tal-protease		
Atazanavir/ritonavir/Tenofovir disoproxil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% (↓ 42 għal ↓ 3) C_{max} : ↓ 28% (↓ 50 għal ↑ 5) C_{min} : ↓ 26% (↓ 46 għal ↑ 10) L-ghoti fl-istess hin ta' atazanavir/ritonavir ma' tenofovir irriżulta f'esponiment akbar għal tenofovir. Konċentrazzjonijiet oghla ta' tenofovir jistgħu jgħawwu l-episodji avversi assoċjati ma' tenofovir, fosthom disturbi renali.	L-ghoti fl-istess hin ta' atazanavir/ritonavir u Atripla mhux rakkomandat.
Atazanavir/ritonavir/Efavirenz (400 mg q.d./100 mg q.d./600 mg q.d., kollha mogħtija mal-ikel)	Atazanavir (pm): AUC: ↔* (↓ 9% għal ↑ 10%) C_{max} : ↑ 17%* (↑ 8 għal ↑ 26%) C_{min} : ↓ 42%* (↓ 31 għal ↓ 51%)	
Atazanavir/ritonavir/Efavirenz (400 mg q.d./200 mg q.d./600 mg q.d., kollha mogħtija mal-ikel)	Atazanavir (pm): AUC: ↔*/** (↓ 10% għal ↑ 26%) C_{max} : ↔*/** (↓ 5% għal ↑ 26%) C_{min} : ↑ 12%*/** (↓ 16 għal ↑ 49%) (Induzzjoni ta' CYP3A4). * Meta mgħabbla ma' atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg q.d. filgħaxija mingħajr efavirenz. Dan it-tnaqqis ta' atazanavir C_{min} jista' jkollu impatt negattiv fuq l-effikaċja ta' atazanavir. ** abbażi ta' tqabbil storiku.	L-ghoti fl-istess hin ta' efavirenz ma' atazanavir/ritonavir mhux rakkomandat.
Atazanavir/ritonavir/Emtricitabine	L-interazzjoni ma' gietx studjata.	

Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min} b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90% jekk disponibbli (mekkaniżmu)	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Atripla (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Darunavir/ritonavir/Efavirenz (300 mg b.i.d.*/100 mg b.i.d./ 600 mg q.d.) *doži inqas minn daww rakkomandati; sejbiet simili huma mistennija bid-doži rakkomandati.	Darunavir: AUC: ↓ 13% C _{min} : ↓ 31% C _{max} : ↓ 15% (Induzzjoni ta' CYP3A4) Efavirenz: AUC: ↑ 21% C _{min} : ↑ 17% C _{max} : ↑ 15% (Inibizzjoni ta' CYP3A4)	Atripla flimkien ma' darunavir/ritonavir 800/100 mg darba kuljum jista' jirriżulta f' darunavir C _{min} subottimali. Jekk Atripla jkun se jintuża flimkien ma' darunavir/ritonavir, il- regim ta' darunavir/ritonavir 600/100 mg torbtejn kuljum għandu jintuża. Darunavir/ritonavir għandu jintuża b' kawtela flimkien ma' Atripla. Ara r-ringiela ta' ritonavir hawn taht. Is- sorveljanza tal-funzjoni renali tista' tkun indikata, partikularment f' pazjenti b'mard sistemiku jew tal- kliewi diġà eżistenti jew f' pazjenti li jkunu qed jiehdu mediċini nefrotossici.
Darunavir/ritonavir/Tenofovir disoproxil (300 mg b.i.d.*/100 mg b.i.d./ 245 mg q.d.) *doża inqas minn dik rakkomandata	Darunavir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	
Darunavir/ritonavir/Emtricitabine	L-interazzjoni ma gietx studjata. L-oqsma fuq il-mogħdijiet ta' tneħħi differenti, l- ebda interazzjoni mhi mistennija.	
Fosamprenavir/ritonavir/Efavirenz (700 mg b.i.d./100 mg b.i.d./ 600 mg q.d.)	Ma kienx hemm interazzjoni farmakokinetika klinikament sinifikanti	Atripla u fosamprenavir/ritonavir jistgħu jingħataw fl-istess hin mingħajr agġustament fid-doża.
Fosamprenavir/ritonavir/ Emtricitabine	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
Fosamprenavir/ritonavir/ Tenofovir disoproxil	L-interazzjoni ma gietx studjata.	Ara r-ringiela ta' ritonavir hawn taht.

Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C_{max} , C_{min} b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90% jekk disponibbli (mekkanizmu)	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Atripla (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Indinavir/Efavirenz (800 mg q8h/200 mg q.d.)	Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Indinavir: AUC: ↓ 31% (↓ 8 għal ↓ 47) C_{min}: ↓ 40% Tnaqqis simili fl-espożizzjonijiet għal indinavir ġew osservati meta indinavir 1,000 mg q8h ingħata flimkien ma' efavirenz 600 mg q.d. (Induzzjoni ta' CYP3A4) Għall-ghoti ta' efavirenz ma' doża baxxa ta' ritonavir flimkien ma' inibitur tal-protease, ara s-sezzjoni dwar ritonavir hawn isfel.	M'hemmx biżżejjed informazzjoni disponibbli biex issir rakkomandazzjoni tad-doża għal indinavir meta jingħata ma' Atripla. Filwaqt li s-sinifika kliniku ta' konċentrazzjonijiet imnaqqsa ta' indinavir ma gietx stabbilita, id-daqs tal-interazzjoni farmakokinetika osservata għad li jiġi kkunsidrat meta jintgħażel reġim li jkun fih efavirenz, komponent ta' Atripla u indinavir.
Indinavir/Emtricitabine (800 mg q8h/200 mg q.d.)	Indinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔	
Indinavir/Tenofovir disoproxil (800 mg q8h/245 mg q.d.)	Indinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↔	

Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min} b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90% jekk disponibbli (mekkanizmu)	Rakkomandazzjoni dwar l-għoti flimkien ma' Atripla (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Lopinavir/ritonavir/Tenofovir disoproxil (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./ 245 mg q.d.)	Lopinavir/Ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 32% (↑ 25 għal ↑ 38) C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51% (↑ 37 għal ↑ 66) Konċentrazzjonijiet akbar ta' tenofovir jistgħu jgħawwu l-episodji avversi assoċjati ma' tenofovir, fosthom disturbi renali.	M'hemmx biżżejjed informazzjoni disponibbli biex issir rakkomandazzjoni tad- doża għal lopinavir/ritonavir meta jingħata ma' Atripla. L-għoti fl-istess hin ta' lopinavir/ritonavir u Atripla ma jkux rakkomandat.
Lopinavir/ritonavir kapsuli rotob jew soluzzjoni orali/Efavirenz	Tnaqqis sostanzjali fl-esponiment għal lopinavir, li kien jehtieg aġġustament fid- doża ta' lopinavir/ritonavir. Meta użati flimkien ma' efavirenz u żewġ NRTIs 533/133 mg lopinavir/ritonavir (kapsuli rotob) darbtejn kuljum taw konċentrazzjonijiet simili ta' lopinavir fil- plazma meta mqabbel ma' lopinavir/ritonavir (kapsuli rotob) 400/100 mg darbtejn kuljum mingħajr efavirenz (dejta studjati).	
Lopinavir/ritonavir pilloli/Efavirenz (400/100 mg b.i.d./600 mg q.d.) (500/125 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Konċentrazzjonijiet ta' lopinavir: ↓ 30-40% Konċentrazzjonijiet ta' lopinavir: simili għal lopinavir/ritonavir 400/100 mg darbtejn kuljum mingħajr efavirenz. Hemm bżonn ta' aġġustament fid-doża ta' lopinavir/ritonavir meta mogħti ma' efavirenz. Għall-għoti fl-istess hin ta' efavirenz ma' doża baxxa ta' ritonavir flimkien ma' inibitur tal-protease, ara s- sezzjoni dwar ritonavir hawn isfel.	
Lopinavir/ritonavir/Emtricitabine	L-interazzjoni ma' gietx studjata.	

Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min} b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90% jekk disponibbli (mekkanizmu)	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Atripla (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Ritonavir/Efavirenz (500 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Ritonavir: AUC fil-ghodu: ↑ 18% (↑ 6 għal ↑ 33) AUC fil-ghaxija: ↔ C_{max} fil-ghodu: ↑ 24% (↑ 12 għal ↑ 38) C_{max} fil-ghaxija: ↔ C_{min} fil-ghodu: ↑ 42% (↑ 9 għal ↑ 86) C_{min} fil-ghaxija: ↑ 24% (↑ 3 għal ↑ 50) Efavirenz: AUC: ↑ 21% (↑ 10 għal ↑ 34) C_{max}: ↑ 14% (↑ 4 għal ↑ 26) C_{min}: ↑ 25% (↑ 7 għal ↑ 46) (inibizzjoni ta' metabolizmu ossidattiv medjat minn CYP) Meta efavirenz ingħata ma' ritonavir 500 mg jew 600 mg darbtejn kuljum, il- kombinazzjoni ma kinetx ittollerata tajjda (per eżempju, kien hemm sturdament, dardir, parasteżija u livelli għalfe enzimi fil-fwied). M'hemm bizżejjed informazzjoni disponibbli dwar it- tollerabilità ta' efavirenz ma' doża baxxa ta' ritonavir (100 mg, darba jew darbtejn kuljum).	L-ghoti fl-istess hin ta' ritonavir f'doži ta' 600 mg u Atripla mhuwiex rakkomandat. Meta Atripla tintuża ma' doża baxxa ta' ritonavir, il-possibilità ta' żieda fl-inċidenza ta' episodji avversi assoċjati ma' efavirenz għandha tigi kkunsidrata minn abba l- possibilità ta' interazzjoni farmakodinamika.
Ritonavir/Emtricitabine	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
Ritonavir/Tenofovir disoproxil	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
Saquinavir/ritonavir/Efavirenz	L-interazzjoni ma gietx studjata. Għall- ghoti fl-istess hin ta' efavirenz ma' doża baxxa ta' ritonavir flimkien ma' inibitur tal-protease, ara s-sezzjoni dwar ritonavir fuq.	M'hemm bizżejjed informazzjoni disponibbli biex issir rakkomandazzjoni tad- doża għal
Saquinavir/ritonavir/Tenofovir disoproxil	Ma kienx hemm interazzjonijiet farmakokinetiċi klinikament sinifikanti meta tenofovir disoproxil gie ko- amministrat ma' saquinavir imsaħħaħ b'ritonavir.	saquinavir/ritonavir meta jingħata ma' Atripla. L- ghoti fl-istess hin ta' saquinavir/ritonavir u Atripla mhuwiex rakkomandat. L-użu ta' Atripla f'kombinazzjoni ma' saquinavir bħala l- uniku inibitur tal-protease mhuwiex rakkomandat.
Saquinavir/ritonavir/Emtricitabine	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
Antagonist ta' CCR5		
Maraviroc/Efavirenz (100 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Maraviroc: AUC_{12h}: ↓ 45% (↓ 38 għal ↓ 51) C_{max}: ↓ 51% (↓ 37 għal ↓ 62) Il-konċentrazzjonijiet ta' efavirenz mhux imkejla, l-ebda effett mhu mistenni.	Irreferi għas-Sommarju tal- Karatteristiċi tal-Prodott għall-prodott mediċinali li fih maraviroc.
Maraviroc/Tenofovir disoproxil (300 mg b.i.d./245 mg q.d.)	Maraviroc: AUC_{12h}: ↔ C_{max}: ↔ Il-konċentrazzjonijiet ta' tenofovir mhux imkejla, l-ebda effett mhu mistenni.	
Maraviroc/Emtricitabine	L-interazzjoni ma gietx studjata.	

Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min} b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90% jekk disponibbli (mekkaniżmu)	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Atripla (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Inibitur tat-trasferiment ta' integrase strand		
Raltegravir/Efavirenz (400 mg doża wahda/-)	Raltegravir: AUC: ↓ 36% C _{12h} : ↓ 21% C _{max} : ↓ 36% (Induzzjoni ta' UGT1A1)	Atripla u raltegravir jistgħu jinghataw fl-istess hin mingħajr aġġustament fid- doża.
Raltegravir/Tenofovir disoproxil (400 mg b.i.d./-)	Raltegravir: AUC: ↑ 49% C _{12h} : ↑ 3% C _{max} : ↑ 64% (mekkaniżmu tal-interazzjoni mhux magħruf) Tenofovir: AUC: ↓ 10% C _{12h} : ↓ 13% C _{max} : ↓ 23%	
Raltegravir/Emtricitabine	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
NRTIs u NNRTIs		
NRTIs/Efavirenz	Ma sarux studji speċifiċi ta' interazzjoni b'efavirenz u NRTIs oħra għajr lamivudine, zidovudine u tenofovir disoproxil. Ma nstabux u m'għandhomx ikunu mistennija interazzjonijiet kliniċi sinifikanti billi l-NRTIs jiġu metabolizzati permezz ta' rotta differenti minn efavirenz u mhumiex probabbli li jikkompetu għall- istess enżimi metabolici u mogħdijiet ta' tnedija.	Minhabba x-xebh bejn lamivudine u emtricitabine, komponent ta' Atripla, Atripla m'għandhiex tinghata fl-istess hin ma' lamivudine (ara sezzjoni 4.4).
NNRTIs/Efavirenz	L-interazzjoni ma gietx studjata.	Billi l-użu ta' żewġ NNRTIs rriżulta mhux ta' benefiċċju f'termini ta' effikaċja u sigurtà, l-ghoti fl-istess hin ta' Atripla u NNRTI ieħor mhuwiex rakkomandat.

Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min} b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90% jekk disponibbli (mekkaniżmu)	Rakkomandazzjoni dwar l-għoti flimkien ma' Atripla (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Glecaprevir/Pibrentasvir/Efavirenz	<i>Mistenni:</i> Glecaprevir: ↓ Pibrentasvir: ↓	L-għoti ta' glecaprevir/pibrentasvir flimkien ma' efavirenz, komponent ta' Atripla, jista' jnaqqas b'mod sinifikanti l-konċentrazzjonijiet ta' glecaprevir u pibrentasvir fil-plażma, u jnaqqas għal effett terapewtiċi mnaqqas. L-għoti ta' glecaprevir/pibrentasvir flimkien ma' Atripla mhux rakkomandat. Għal aktar tagħrif irreferi għall-informazzjoni dwar kif għandu jiġi preskritt glecaprevir/pibrentasvir.
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Ledipasvir: AUC: ↓ 34% (↓ 41 to ↓ 25) C_{max}: ↓ 34% (↓ 41 to ↑ 25) C_{min}: ↓ 34% (↓ 43 to ↑ 24) Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007¹: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 98% (↑ 77 to ↑ 123) C_{max}: ↑ 79% (↑ 56 to ↑ 104) C_{min}: ↑ 163% (↑ 137 to ↑ 197)	L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat. L-esponiment żejjed ta' tenofovir jista' jharrax reazzjonijiet avversi assoċjati ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu disturbi tal-kliewi. Il-funzjoni tal-kliewi għandha tiġi mmonitojrata mill-qrib (ara sezzjoni 4.4)

Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min} b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90% jekk disponibbli (mekkaniżmu)	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Atripla (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38% (↑ 14 sa ↑ 67) GS-331007¹: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↓ 53% (↓ 61 sa ↓ 43) C_{max}: ↓ 47% (↓ 57 sa ↓ 36) C_{min}: ↓ 57% (↓ 64 sa ↓ 48) Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 81% (↑ 68 sa ↑ 94) C_{max}: ↑ 77% (↑ 53 sa ↑ 104) C_{min}: ↑ 121% (↑ 100 sa ↑ 143)	L-ghoti fl-istess hin ta' Atripla ma' sofosbuvir/velpatasvir jew sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir huwa mistenni li jnaqqas il-koncentrazzjonijiet fl-plażma ta' velpatasvir u voxilaprevir. L-ghoti fl-istess hin ta' Atripla ma' sofosbuvir/velpatasvir jew sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	L-ghoti razzjoni giet studjata biss ma' sofosbuvir/velpatasvir. Mistenni: Voxilaprevir: ↓	
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 19% (↓ 40 to ↑ 10) GS-331007¹: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 23% (↓ 30 to ↑ 16) Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 25% (↑ 8 to ↑ 45) C_{min}: ↔	Atripla u sofosbuvir jistgħu jingħataw fl-istess hin mingħajr agġustament fid-doża.

Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min} b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90% jekk disponibbli (mekkanizmu)	Rakkomandazzjoni dwar l-għoti flimkien ma' Atripla (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Antibijotiċi		
Clarithromycin/Efavirenz (500 mg b.i.d./400 mg q.d.)	Clarithromycin: AUC: ↓ 39% (↓ 30 għal ↓ 46) C _{max} : ↓ 26% (↓ 15 għal ↓ 35) Clarithromycin 14-hydroxymetabolite: AUC: ↑ 34% (↑ 18 għal ↑ 53) C _{max} : ↑ 49% (↑ 32 għal ↑ 69) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 3 għal ↑ 19) (Induzzjoni ta' CYP3A4) Żviluppa raxx f'46% tal-voluntiera mhux infettati li rċevew efavirenz u clarithromycin.	Is-sinifikat kliniku ta' dawn il-mutazzjonijiet fil-livelli ta' clarithromycin fil-plażma mhuwiex magħruf. Jistgħu jiġu kkunsidrati alternattivi għal clarithromycin (b'azithromycin). Antibijotiċi makrolidi oħra bħal erythromycin, ma ġewx studjati f'kombinazzjoni ma' Atripla.
Clarithromycin/Emtricitabine	L-interazzjoni ma' gietx studjata.	
Clarithromycin/Tenofovir disoproxil	L-interazzjoni ma' gietx studjata.	
Antimikobatterji		
Rifabutin/Efavirenz (300 mg q.d./600 mg q.d.)	Rifabutin: AUC: ↓ 38% (↓ 28 għal ↓ 48) C _{max} : ↓ 32% (↓ 15 għal ↓ 46) C _{min} : ↓ 45% (↓ 30 għal ↓ 56) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 12% (↓ 24 għal ↑ 1) (Induzzjoni ta' CYP3A4)	Id-doża ta' kuljum ta' rifabutin għandha tiżdied b'50% meta jingħata ma' Atripla. Wiehed għandu jikkunsidra li jirdoppja d-doża ta' rifabutin f'reġimi fejn rifabutin jingħata 2 jew 3 darbiet fil-gimgha flimkien ma' Atripla. L-effett kliniku ta' dan l-aġġustament fid-doża ma' gietx evalwat adegwatament. Għandu jiġi kkunsidrat ir-rispons individwali tat-tollerabilità u viroloġiku meta wiehed jagħmel l-aġġustament fid-doża (ara sezzjoni 5.2).
Rifabutin/Emtricitabine	L-interazzjoni ma' gietx studjata.	
Rifabutin/Tenofovir disoproxil	L-interazzjoni ma' gietx studjata.	

Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min} b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90% jekk disponibbli (mekkanizmu)	Rakkomandazzjoni dwar l-għoti flimkien ma' Atripla (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Rifampicin/Efavirenz (600 mg q.d./600 mg q.d.)	Efavirenz: AUC: ↓ 26% (↓ 15 għal ↓ 36) C _{max} : ↓ 20% (↓ 11 għal ↓ 28) C _{min} : ↓ 32% (↓ 15 għal ↓ 46) (Induzzjoni ta' CYP3A4 u CYP2B6)	Meta Atripla tittiehed ma' rifampicin f'pazjenti li jiżnu 50 kg jew aktar, doża addizzjonali ta' 200 mg/gurnata (800 mg total) ta' efavirenz tista' tipprovdni esponiment simili għal doża ta' 600 mg efavirenz kuljum. Meta tittiehed mingħajr rifampicin, l-effett kliniku ta' dan l-aġġustament fid-doża ma għex evalwat adekwatament. Għandu jiġi kkunsidrat ir-rispons individwali tat-tollerabilità u viroloġiku meta wiehed jagħmel l-aġġustament fid-doża (ara sezzjoni 5.2). Mhux rakkomandat aġġustament fid-doża ta' rifampicin meta jingħata ma' Atripla.
Rifampicin/Tenofovir disoproxil (600 mg q.d./245 mg q.d.)	Rifampicin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Rifampicin/Emtricitabine	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
Antifungali		
Itraconazole/Efavirenz (200 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Itraconazole: AUC: ↓ 38% (↓ 21 għal ↓ 53) C _{max} : ↓ 37% (↓ 20 għal ↓ 51) C _{min} : ↓ 44% (↓ 27 għal ↓ 58) (trattament bil-konċentrazzjonijiet ta' itraconazole: induzzjoni ta' CYP3A4) Hydroxyitraconazole: AUC: ↓ 37% (↓ 14 għal ↓ 55) C _{max} : ↓ 35% (↓ 12 għal ↓ 52) C _{min} : ↓ 43% (↓ 18 għal ↓ 60) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Billi ma tista' ssir ebda rakkomandazzjoni tad-doża għal itraconazole meta użat ma' Atripla, għandu jiġi kkunsidrat trattament antifungali alternattiv.
Itraconazole/Emtricitabine	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
Itraconazole/Tenofovir disoproxil	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
Posaconazole/Efavirenz (400 mg q.d.)	Posaconazole: AUC: ↓ 50% C _{max} : ↓ 45% (Induzzjoni ta' UDP-G)	L-użu konkomitanti ta' posaconazole u Atripla għandu jiġi evitat hlief jekk il-benefiċċju lill-pazjent ikun akbar mir-riskju.
Posaconazole/Emtricitabine	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
Posaconazole/Tenofovir disoproxil	L-interazzjoni ma gietx studjata.	

Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min} b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90% jekk disponibbli (mekkanizmu)	Rakkomandazzjoni dwar l-għoti flimkien ma' Atripla (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Voriconazole/Efavirenz (200 mg b.i.d./400 mg q.d.)	Voriconazole: AUC: ↓ 77% C _{max} : ↓ 61% Efavirenz: AUC: ↑ 44% C _{max} : ↑ 38% (inibizzjoni kompetittiva ta' metabolizmu ossidattiv) L-għoti fl-istess hin ta' dozi standard ta' efavirenz u voriconazole huwa kontra- indikata (ara sezzjoni 4.3).	Billi Atripla huwa prodott ikkombinat ta' doża fissa, id-doża ta' efavirenz ma tistax tiġi mibdula; għalhekk, voriconazole u Atripla ma għandhomx jingħataw flimkien.
Voriconazole/Emtricitabine	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
Voriconazole/Tenofovir disoproxil	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
Mediċini kontra l-malarja		
Artemether/Lumefantrine/Efavirenz (20/120 mg pillola, 6 dozi ta' 4 pilloli kollha fuq 3 ijiem/600 mg q.d.)	Artemether: AUC: ↓ 51% C _{max} : ↓ 21% Dihydroartemisinin (metabolit attiv): AUC: ↓ 46% C _{max} : ↓ 38% Lumefantrine: AUC: ↓ 21% C _{max} : ↔ Efavirenz: AUC: ↓ 17% C _{max} : ↔ (Induzzjoni ta' CYP3A4)	Peress li tnaqqis fil- koncentrazzjonijiet ta' artemether, dihydroartemisinin, jew lumefantrine jista' jwassal għal tnaqqis fl-effikaċja ta' mediċini kontra l-malarja, kawtela hija rakkomandata meta Atripla u l-pilloli ta' artemether/lumefantrine jingħataw flimkien.
Artemether/Lumefantrine/ Emtricitabine	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
Artemether/Lumefantrine/Tenofovir disoproxil	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
Atovaquone u proguanil hydrochloride/Efavirenz (250/100 mg doża waħda/600 mg q.d.)	Atovaquone: AUC: ↓ 75% (↓ 62 għal ↓ 84) C _{max} : ↓ 44% (↓ 20 għal ↓ 61) Proguanil: AUC: ↓ 43% (↓ 7 għal ↓ 65) C _{max} : ↔	L-għoti konkomitanti ta' atovaquone/proguanil ma' Atripla għandu jiġi evitat.
Atovaquone u proguanil hydrochloride/Emtricitabine	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
Atovaquone u proguanil hydrochloride/Tenofovir disoproxil	L-interazzjoni ma gietx studjata.	

Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min} b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90% jekk disponibbli (mekkanizmu)	Rakkomandazzjoni dwar l-għoti flimkien ma' Atripla (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
ANTIKONVULSIVI		
Carbamazepine/Efavirenz (400 mg q.d./600 mg q.d.)	Carbamazepine: AUC: ↓ 27% (↓ 20 għal ↓ 33) C _{max} : ↓ 20% (↓ 15 għal ↓ 24) C _{min} : ↓ 35% (↓ 24 għal ↓ 44) Efavirenz: AUC: ↓ 36% (↓ 32 għal ↓ 40) C _{max} : ↓ 21% (↓ 15 għal ↓ 26) C _{min} : ↓ 47% (↓ 41 għal ↓ 53) (tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet ta' carbamazepine: induzzjoni ta' CYP3A4; tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet ta' efavirenz: induzzjoni ta' CYP3A4 u CYP2B6) L-għoti flimkien ta' dozi oghla jew ta' efavirenz jew ta' carbamazepine ma' gietx studjati.	Ma tistax issir rakkomandazzjoni tad-doża għall-użu ta' Atripla ma' carbamazepine. Għandu jiġi kkunsidrat antikonvulsiv alternattiv. Il-livelli ta' carbamazepine fil-plażma għandhom jiġu mmonitorati perijodikament.
Carbamazepine/Emtricitabine	L-interazzjoni ma' gietx studjata.	
Carbamazepine/Tenofovir disoproxil	L-interazzjoni ma' gietx studjata.	
Phenytoin, Phenobarbital, u antikonvulsivi oħra li huma sottostrati ta' isozimi CYP	L-interazzjoni ma' gietx studjata b'efavirenz, emtricitabine, jew tenofovir disoproxil. Hemm potenzjal għal tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet tal-plażma ta' phenytoin, phenobarbital u antikonvulsivi oħra li huma sottostrati ta' isozimi ta' CYP b'efavirenz.	Meta Atripla tingħata fl-istess hin ma' antikonvulsiv li jkun sottostrat ta' isozimi CYP, għandu jsir monitoraġġ perijodiku tal-livelli tal-antikonvulsiv.
Valproic acid/Efavirenz (250 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Jejda l-effett klinikament sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' efavirenz. Dejta limitata tissuġġerixxi li m'hemm l-ebda effett klinikament sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' valproic acid.	Atripla u valproic acid jistgħu jingħataw fl-istess hin mingħajr aġġustament fid-doża. Il-pazjenti għandhom jiġu sorveljati għal kontroll ta' aċċessjonijiet.
Valproic acid/Emtricitabine	L-interazzjoni ma' gietx studjata.	Atripla u vigabatrin jew gabapentin jistgħu jingħataw fl-istess hin mingħajr aġġustament fid-doża.
Valproic acid/Tenofovir disoproxil	L-interazzjoni ma' gietx studjata.	
Vigabatrin/Efavirenz Gabapentin/Efavirenz	L-interazzjoni ma' gietx studjata. Mhumiex mistennija interazzjonijiet kliniċi sinifikanti billi vigabatrin u gabapentin huma esklużivament eliminati mhux mibdula fl-awrina u mhumiex probabbli li jikkompetu għall-istess enzimi metabolici u mogħdijiet ta' tnehhija bħal efavirenz.	
Vigabatrin/Emtricitabine Gabapentin/Emtricitabine	L-interazzjoni ma' gietx studjata.	
Vigabatrin/Tenofovir disoproxil Gabapentin/Tenofovir disoproxil	L-interazzjoni ma' gietx studjata.	
MEDIĊINI KONTRA T-TAGĦQID TAD-DEMM		
Warfarin/Efavirenz Acenocoumarol/Efavirenz	L-interazzjoni ma' gietx studjata. Il-konċentrazzjonijiet tal-plażma u l-effetti ta' warfarin jew acenocoumarol potenzjalment jiżdiedu jew jitnaqqsu minn efavirenz.	Aġġustament fid-doża ta' warfarin jew acenocoumarol jista' jkun meħtieġ meta jingħataw fl-istess hin ma' Atripla.

Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min} b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90% jekk disponibbli (mekkaniżmu)	Rakkomandazzjoni dwar l-għoti flimkien ma' Atripla (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
ANTIDEPRESSIVI		
Inibituri Selettivi tal-Assorbiment mill-ġdid ta' Serotonin (SSRIs)		
Sertraline/Efavirenz (50 mg q.d./600 mg q.d.)	Sertraline: AUC: ↓ 39% (↓ 27 għal ↓ 50) C _{max} : ↓ 29% (↓ 15 għal ↓ 40) C _{min} : ↓ 46% (↓ 31 għal ↓ 58) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 6 għal ↑ 16) C _{min} : ↔ (Induzzjoni ta' CYP3A4)	Meta tingħata fl-istess hin ma' Atripla, iż-żidiet fid-doża ta' sertraline għandhom ikunu ggwidati mir-rispons kliniku.
Sertraline/Emtricitabine	L-interazzjoni ma gietx studjata.	Atripla u paroxetine jistgħu jingħataw fl-istess hin mingħajr agġustament fid-doża.
Sertraline/Tenofovir disoproxil	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
Paroxetine/Efavirenz (20 mg q.d./600 mg q.d.)	Paroxetine: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	
Paroxetine/Emtricitabine	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
Paroxetine/Tenofovir disoproxil	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
Fluoxetine/Efavirenz	L-interazzjoni ma gietx studjata. Billi fluoxetine jaqum profil metaboliku simili ma' paroxetine, jiġifieri effett inibitorju qas fuq ta' CYP2D6, huwa mistenni nuqqas sinifikanti ta' interazzjoni għal fluoxetine.	Atripla u fluoxetine jistgħu jingħataw fl-istess hin mingħajr agġustament fid-doża.
Fluoxetine/Emtricitabine	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
Fluoxetine/Tenofovir disoproxil	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
Inibitur tal-assorbiment mill-ġdid ta' norepinephrine u dopamine		
Bupropion/Efavirenz [150 mg doża waħda (traxxja sostnuta)/600 mg q.d.]	Bupropion: AUC: ↓ 55% (↓ 48 għal ↓ 62) C _{max} : ↓ 34% (↓ 21 għal ↓ 47) Hydroxybupropion: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 50% (↑ 20 għal ↑ 80) (induzzjoni ta' CYP2B6)	Żidiet fid-dożaġġ ta' bupropion għandhom ikunu ggwidati mir-rispons kliniku, iżda d-doża massima rakkomandata ta' bupropion m'għandhiex tinqabeż. Ebda agġustament fid-doża ma huwa meħtieġ għal efavirenz.
Bupropion/Emtricitabine	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
Bupropion/Tenofovir disoproxil	L-interazzjoni ma gietx studjata.	

Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min} b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90% jekk disponibbli (mekkanizmu)	Rakkomandazzjoni dwar l-għoti flimkien ma' Atripla (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
SUSTANZI KARDJOVASKULARI		
Imblokkaturi tal-Kanali tal-Kalċju		
Diltiazem/Efavirenz (240 mg q.d./600 mg q.d.)	Diltiazem: AUC: ↓ 69% (↓ 55 għal ↓ 79) C_{max}: ↓ 60% (↓ 50 għal ↓ 68) C_{min}: ↓ 63% (↓ 44 għal ↓ 75) Desacetyl diltiazem: AUC: ↓ 75% (↓ 59 għal ↓ 84) C_{max}: ↓ 64% (↓ 57 għal ↓ 69) C_{min}: ↓ 62% (↓ 44 għal ↓ 75) N-monodesmethyl diltiazem: AUC: ↓ 37% (↓ 17 għal ↓ 52) C_{max}: ↓ 28% (↓ 7 għal ↓ 44) C_{min}: ↓ 37% (↓ 17 għal ↓ 52) Efavirenz: AUC: ↑ 11% (↑ 5 għal ↑ 18) C_{max}: ↑ 16% (↑ 6 għal ↑ 26) C_{min}: ↑ 13% (↑ 1 għal ↑ 26) (Induzzjoni ta' CYP3A4) Iż-żieda fil-parametri farmakokinetiċi ta' efavirenz mhix meħjusa klinikament sinifikanti.	L-aġġustamenti fid-doża ta' diltiazem meta jingħata fl-istess hin ma' Atripla għandhom ikunu ggwidati mir-rispons kliniku (irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi ta' Prodott għal diltiazem).
Diltiazem/Emtricitabine	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
Diltiazem/Tenofovir disoproxil	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
Verapamil, Felodipine, Nifedipine u Nicardipine	L-interazzjoni ma gietx studjata b'efavirenz, emtricitabine, jew tenofovir disoproxil. Meta efavirenz jingħata fl-istess hin ma' imblokkatur tal-kanali tal-kalċju li jkun sottostrat ta' enzima CYP3A4, hemm potenzjal għal tnaqqis fil-koncentrazzjonijiet tal-plażma tal-imblokkatur tal-kanali tal-kalċju.	L-aġġustamenti fid-doża tal-imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju meta jingħataw fl-istess hin ma' Atripla għandhom ikunu ggwidati mir-rispons kliniku (irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi ta' Prodott għall-imblokkatur tal-kanali tal-kalċju).
PRODOTTI MEDICINALI LI JBAXXU L-LIPIDI		
Inibituri HMG Co-A Reductase		
Atorvastatin/Efavirenz (10 mg q.d./600 mg q.d.)	Atorvastatin: AUC: ↓ 43% (↓ 34 għal ↓ 50) C_{max}: ↓ 12% (↓ 1 għal ↓ 26) 2-hydroxy atorvastatin: AUC: ↓ 35% (↓ 13 għal ↓ 40) C_{max}: ↓ 13% (↓ 0 għal ↓ 23) 4-hydroxy atorvastatin: AUC: ↓ 4% (↓ 0 għal ↓ 31) C_{max}: ↓ 47% (↓ 9 għal ↓ 51) Inibituri attivi totali HMG Co-A reductase: AUC: ↓ 34% (↓ 21 għal ↓ 41) C_{max}: ↓ 20% (↓ 2 għal ↓ 26)	Il-livelli tal-kolesterol għandhom jiġu mmonitorjati perjodikament. Jistgħu jkunu meħtieġa aġġustamenti fid-doża ta' atorvastatin meta jingħata fl-istess hin ma' Atripla (irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi ta' Prodott għall-atorvastatin).
Atorvastatin/Emtricitabine	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
Atorvastatin/Tenofovir disoproxil	L-interazzjoni ma gietx studjata.	

Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min} b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90% jekk disponibbli (mekkanizmu)	Rakkomandazzjoni dwar l-għoti flimkien ma' Atripla (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Pravastatin/Efavirenz (40 mg q.d./600 mg q.d.)	Pravastatin: AUC: ↓ 40% (↓ 26 għal ↓ 57) C _{max} : ↓ 18% (↓ 59 għal ↑ 12)	Il-livelli tal-kolesterol għandhom jiġu mmonitorjati perjodikament. Jistgħu jkunu meħtieġa aġġustamenti fid-doża ta' pravastatin meta jingħata fl-istess hin ma' Atripla (irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal- Prodott għal pravastatin).
Pravastatin/Emtricitabine	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
Pravastatin/Tenofovir disoproxil	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
Simvastatin/Efavirenz (40 mg q.d./600 mg q.d.)	Simvastatin: AUC: ↓ 69% (↓ 62 għal ↓ 73) C _{max} : ↓ 76% (↓ 63 għal ↓ 79) Aċidu Simvastatin: AUC: ↓ 58% (↓ 39 għal ↓ 68) C _{max} : ↓ 51% (↓ 32 għal ↓ 58) Inibituri attivi totali HMG Co-A reductase: AUC: ↓ 60% (↓ 52 għal ↓ 68) C _{max} : ↓ 62% (↓ 55 għal ↓ 76) (Induzzjoni ta' CYP3A4) L-għoti fl-istess hin ta' efavirenz ma' atorvastatin, pravastatin, jew simvastatin ma affettwax il-valuri AUC jew C _{max} ta' efavirenz.	Il-livelli tal-kolesterol għandhom jiġu mmonitorjati perjodikament. Jistgħu jkunu meħtieġa aġġustamenti fid-doża ta' simvastatin meta jingħata fl-istess hin ma' Atripla (irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal- Prodott għal simvastatin).
Simvastatin/Emtricitabine	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
Simvastatin/Tenofovir disoproxil	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
Rosuvastatin/Efavirenz	L-interazzjoni ma gietx studjata. Rosuvastatin fil-biċċa l-kbira tiegħu jiġi eliminat mhux mibdul permezz tal- ippurgar, u għalhekk interazzjoni ma' efavirenz mhijiex mistennija.	Atripla u rosuvastatin jistgħu jingħataw fl-istess hin mingħajr aġġustament fid-doża.
Rosuvastatin/Emtricitabine	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
Rosuvastatin/Tenofovir disoproxil	L-interazzjoni ma gietx studjata.	

Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min} b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90% jekk disponibbli (mekkanizmu)	Rakkomandazzjoni dwar l-għoti flimkien ma' Atripla (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
KONTRAĊETTIVI ORMONALI		
Orali: Ethinylestradiol+Norgestimate/ Efavirenz (0.035 mg+0.25 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Ethinylestradiol: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 8% (↑ 14 għal ↓ 25) Norelgestromin (metabolit attiv): AUC: ↓ 64% (↓ 62 għal ↓ 67) C _{max} : ↓ 46% (↓ 39 għal ↓ 52) C _{min} : ↓ 82% (↓ 79 għal ↓ 85) Levonorgestrel (metabolit attiv): AUC: ↓ 83% (↓ 79 għal ↓ 87) C _{max} : ↓ 80% (↓ 77 għal ↓ 83) C _{min} : ↓ 86% (↓ 80 għal ↓ 90) (induzzjoni ta' metabolizmu) Efavirenz: l-ebda interazzjoni klinika sinifikanti. Is-sinifikat kliniku ta' dawri ta' effett mhuwiex magħruf.	Għandu jintuża metodu affidabbli ta' kontraċezzjoni tat-tip barriera flimkien mal-kontraċettivi ormonali (ara sezzjoni 4.6).
Ethinylestradiol/Tenofovir disoproxil (-/245 mg q.d.)	Ethinylestradiol: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Norgestimate/Ethinylestradiol/ Emtricitabine	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
Injezzjoni: Depomedroxyprogesterone acetate (DMPA)/Efavirenz (150 mg IM doża waħda DMPA)	Fi studju li dam 3 xhur dwar l-effett ta' mediċini jew ta' affarijiet oħra fuq l-effett farmaceutiku, ma nstabu l-ebda differenzi sinifikanti fil-parametri farmakokinetiċi ta' MPA bejn pazjenti li kienu qed jirċievu terapija antiretrovirali li fiha efavirenz u pazjenti li ma jirċievu l-ebda terapija antiretrovirali. Instabu riżultati simili minn investigaturi oħrajn, għalkemm il-livelli fil-plażma ta' MPA kienu iktar varjabbli fit-tieni studju. Fiż-żewġ studji, il-livelli ta' progesterone fil-plażma għal pazjenti li kienu qed jirċievu efavirenz u DMPA baqgħu baxxi u konsistenti bit-trażżin tal-ovulazzjoni.	Minhabba l-informazzjoni limitata disponibbli, għandu jintuża metodu affidabbli ta' kontraċezzjoni tat-tip barriera flimkien mal-kontraċettivi ormonali (ara sezzjoni 4.6).
DMPA/Tenofovir disoproxil	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
DMPA/Emtricitabine	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
Impjant: Etonogestrel/Efavirenz	Tnaqqis fl-esponiment ta' etonogestrel jista' jkun mistenni (induzzjoni ta' CYP3A4). Kien hemm rapporti okkażjonali ta' wara t-tqegħid fis-suq ta' kontraċettivi li ma ħadmx b'etonogestrel f'pazjenti esposti għal efavirenz.	Għandu jintuża metodu affidabbli ta' kontraċezzjoni tat-tip barriera flimkien mal-kontraċettivi ormonali (ara sezzjoni 4.6).
Etonogestrel/Tenofovir disoproxil	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
Etonogestrel/Emtricitabine	L-interazzjoni ma gietx studjata.	

Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min} b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90% jekk disponibbli (mekkanizmu)	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Atripla (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
IMMUNOSOPPRESSANTI		
Immunosoppressanti metabolizzati minn CYP3A4 (eż., cyclosporine, tacrolimus, sirolimus)/Efavirenz	L-interazzjoni ma gietx studjata. ↓ fl-esponiment tal-immunosoppressant tista' tkun mistennija (induzzjoni ta' CYP3A4). Dawn l-immunosoppressanti mhumie x mistennija li jkollhom impatt fuq l-esponiment ta' efavirenz.	Aggustamenti fid-doża tal-immunosoppressant jistghu jkunu mehtiega. Hu rakkomandat li jsir monitoraġġ mill-qrib tal-koncentrazzjonijiet tal-immunosoppressant jkollha mill-inqas għal 14 jurn (sakemm jidher li konċentrazzjonijiet stabbli meta tibla għew twaqqaf il-kura b'Atripla.
Tacrolimus/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (0.1 mg/kg q.d./200 mg/245 mg q.d.)	Tacrolimus: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔ Tenofovir disoproxil: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔	
OPIOIDS		
Methadone/Efavirenz (35-100 mg q.d./600 mg q.d.)	Methadone: AUC: ↓ 52% (↓ 38 għal ↓ 66) C _{max} : ↓ 45% (↓ 25 għal ↓ 59) (Induzzjoni ta' CYP3A4) Fid studji ta' utilizzaturi tal-mediċina mill- infa infettati bl-HIV, l-ghoti fl-istess hin ta' efavirenz mal-methadone rriżulta fi naqqis fil-livelli tal-methadone fil-plażma u sinjali ta' opiate withdrawal. Id-doża tal- methadone għet miżjuda b'medja ta' 22% biex jittaffew is-sintomi tal-withdrawal.	L-ghoti konkomitanti ma' Atripla għandu jiġi evitat minhabba r-riskju ta' titwil ta' QTc (ara sezzjoni 4.3).
Methadone/Tenofovir disoproxil (40-110 mg q.d./245 mg q.d.)	Methadone: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	
Methadone/Emtricitabine	L-interazzjoni ma gietx studjata.	

Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min} b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90% jekk disponibbli (mekkanizmu)	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Atripla (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Buprenorphine/naloxone/Efavirenz	Buprenorphine: AUC: ↓ 50% Norbuprenorphine: AUC: ↓ 71% Efavirenz: L-ebda interazzjoni farmakokinetika klinikament sinifikanti.	Minkejja t-tnaqqis fl-esponiment ta' buprenorphine, l-ebda pazjenti ma wrew sintomi ta' effetti ta' meta tiegħaf tiegħu l-mediċina. Agġustament fid-doża ta' buprenorphine jista' jkun neċessarju meta jingħata fl-istess hin ma' Atripla.
Buprenorphine/naloxone/ Emtricitabine	L-interazzjoni ma ġietx studjata.	
Buprenorphine/naloxone/ Tenofovir disoproxil	L-interazzjoni ma ġietx studjata.	

1 Il-metabolit predominanti ta' sofosbuvir fiċ-ċirkolazzjoni.

Studji mwettqa ma' prodotti mediċinali oħrajn

Ma kien hemm ebda interazzjoni farmakokinetika klinikament sinifikanti meta efavirenz ingħata ma' azithromycin, cetirizine, fosamprenavir/ritonavir, lorazepam, zidovudine, aluminium/magnesium hydroxide antacids, famotidine jew fluconazole. Il-potenzjali għal interazzjonijiet ma' efavirenz u antifungali azole oħrajn, bħal ketoconazole, ma ġie studjat.

Ma kien hemm ebda interazzjoni farmakokinetika klinikament sinifikanti meta emtricitabine ngħata ma' stavudine, zidovudine jew famciclovir. Ma kien hemm ebda interazzjoni farmakokinetika klinikament sinifikanti meta tenofovir disoproxil ingħata fl-istess hin ma' emtricitabine jew ribavirin.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħroġu tqal (ara hawn taħt u sezzjoni 5.3)

It-tqala għandha tigi evitata f'nisaw li qed jirċievu Atripla. Nisa li jistgħu joħroġu tqal għandu jsir ilhom test tat-tqala qabel tinbeda Atripla.

Kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

Kontraċezzjoni barriera għandha dejjem tintuża ma' metodi oħra ta' kontraċezzjoni (per eżempju, kontraċettivi orali jew ormonali, ara sezzjoni 4.5) waqt terapija b'Atripla. Minhabba l-half-life twila ta' efavirenz, huwa rikkmandat l-użu ta' miżuri ta' kontraċezzjoni adegwati għal 12-il ġimgha wara t-twaqqif ta' Atripla.

Tqala

Efavirenz: Kien hemm seba' rapporti retrospettivi ta' sejbiet konsistenti ma' difetti fit-tubu tan-nervituri, inkluż meningomajelosil, kollha f'ommijiet esposti għal korsijiet li kien fihom efavirenz (eskluz kwalunkwe pillola ta' kombinazzjoni ta' doża fissa li fiha efavirenz) fl-ewwel trimestru. Gew irrapporati żewġ każijiet addizzjonali (1 prospettiv u 1 retrospettiv) inkluż episodji konsistenti ma' difetti fit-tubu newrali bil-pillola ta' kombinazzjoni ta' doża fissa li fiha efavirenz, emtricitabine, u tenofovir disoproxil. Ma setax jiġi stabbilit jekk dawn il-każijiet kinux ikkawżati bl-użu ta' efavirenz, u d-denominatur mhux magħruf. Minhabba li difetti fit-tubu tan-nervituri jsejnhu fl-ewwel 4 ġimghat tal-iżvilupp tal-fetu (meta t-tubi tan-nervituri jkun ssigillati), dan ir-riskju potenzjali jkun jgħodd għal nisa esposti għal efavirenz waqt l-ewwel trimestru tat-tqala.

Minn Lulju 2013, ir-Reġistru tat-Tqala Antiretrovirali (APR, *Antiretroviral Pregnancy Registry*) irċieva rapporti prospettivi ta' 904 tqaliet b'espożizzjoni tal-ewwel trimestru għal korsijiet li fihom efavirenz, li rriżultaw f'766 twelid haj. Wild wiehed ġie rrapportat li għandu difett fit-tubu newrali, u l-frekwenza u t-tendenza tad-difetti fit-twelid l-oħrajn kienu simili għal dawk li deheru fi tfal esposti għal korsijiet li ma fihomx efavirenz, kif ukoll dawk f'kontrolli li huma negattivi għall-HIV. L-inċidenza ta' difetti fit-tubu newrali fil-popolazzjoni ġenerali tvarja minn 0.5-1 każ f'kull 1,000 twelid haj.

Formazzjoni difettużi ġiet osservata f'feti ta' xadini kkurati b'efavirenz (ara sezzjoni 5.3).

Emtricitabine u tenofovir disoproxil: Ammont kbir ta' dejta dwar l-użu waqt it-tqala (aktar minn 1000 riżultat ta' tqala) juri li m'hemm l-ebda effett ta' formazzjoni difettuża jew effetti tossiċi fil-fetu/tarbija tat-twelid assoċjati ma' emtricitabine u tenofovir disoproxil. Studji f'annimali b'emtricitabine u tenofovir disoproxil ma jurwx effetti tossiċi fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

Atripla m' għandhux jintuża waqt it-tqala hlief meta jkun hemm bżonn speċifiku tat-trattament b'efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil minhabba l-kundizzjoni klinika tal-mara.

Treddigh

Intwera li efavirenz, emtricitabine u tenofovir huma eliminati fil-halib tas-sider tal-bniedem. M'hemmx tagħrif biżżejjed dwar l-effetti ta' efavirenz, emtricitabine u tenofovir fit-trabi ta' twelid/trabi. Ir-riskju għat-trabi mhux eskluż. Għalhekk Atripla m' għandhux jintuża waqt it-treddigh.

Bħala regola ġenerali, huwa rakkomandat li nisa infettati bl-HIV ma jreddghux lit-trabi tagħhom sabiex jevitaw li jgħaddu HIV lit-tarbija.

Fertilità

M'hemmx dejta disponibbli dwar l-effetti ta' Atripla fil-bniedem. Studji f'annimali ma jurux effetti hżiena fuq il-fertilità minn efavirenz, emtricitabine jew tenofovir disoproxil.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni. Madankollu waqt trattament b'efavirenz, emtricitabine u tenofovir disoproxil ġie irrapportat sturdament. Efavirenz jista' jikkaguna wkoll konċentrazzjoni mxekkla u jew somnolenza. Il-pazjenti għandhom jiġu avżati li jekk jesperjenzaw dawn is-sintomi huma għandhom jevitaw attivitajiet potenzjalment perikolużi bħal sewqan u thaddim ta' magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommariju tal-profil tas-sigurtà

Il-kombinazzjoni ta' efavirenz, emtricitabine u tenofovir disoproxil ġiet studjata f'460 pazjent jew bħala pillola ta' kombinazzjoni ta' doża fissa waħda ta' Atripla (studju AI266073) jew bħala l-prodotti tal-komponenti (studju GS-01-934). Ir-reazzjonijiet avversi kienu ġeneralment konsistenti ma' dawk li ġew osservati fl-istudji ta' qabel tal-komponenti individwali. L-iktar reazzjonijiet avversi li kienu rrapportati b'mod frekwenti u li kienu kkunsidrati bħala possibbilment jew probabbilment relatati ma' Atripla fost pazjenti li kienu trattati għal sa 48 ġimgha fi studju AI266073 kienu disturbi psikjatriċi (16%), disturbi fis-sistema nervuża (13%), u disturbi gastro-intestinali (7%).

Reazzjonijiet severi tal-ġilda bħas-sindromu ta' Stevens-Johnson u eritema multiforme; reazzjonijiet avversi newropsikjatriċi (li jinkludu dipressjoni severa, mewt permezz ta' suwiċidju, imġiba qisha ta' persuna bi psikożi, aċċessjonijiet); avvenimenti epatiċi severi; pankreatite u aċidożi lattika (li kultant kienu fatali) ġew irrapportati.

Avvenimenti rari ta' indeboliment renali, insuffiċjenza renali u avvenimenti mhux komuni ta' tubulopatija renali prossimali (inkluz is-sindromu ta' Fanconi) li xi kultant iwasslu għal anormalitajiet tal-ghadam (li b'mod mhux frekwenti jikkontribwixxu għal ksur) kienu wkoll irrappurtati. Sorveljanza tal-funzjoni renali hi rakkomandata għal pazjenti li jkunu qed jirċievu Atripla (ara sezzjoni 4.4).

It-twaqqif ta' terapija b'Atripla f'pazjenti ko-infettati bl-HIV u l-HBV jista' jkun assoċjat ma' taħrix tal-epatite sever u akut (ara sezzjoni 4.4).

L-ghoti ta' Atripla mal-ikel jista' jżid l-esponiment għal efavirenz u jwassal għal żieda fil-frekwenza ta' reazzjonijiet avversi (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi minn studju kliniku u l-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq b'Atripla u l-komponenti individwali ta' Atripla f'terapija antiretrovirali kombinata huma elenkati f'Tabella 2 hawn taħt bis-sistema tal-klassifika tal-organi tal-ġisem, frekwenza u l-komponent(i) ta' Atripla li għalihom ir-reazzjonijiet avversi huma attribwibbli. F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa għandhom jitniżżlu skont is-serjetà tagħhom. L-effetti li huma l-aktar serji għandhom jitniżżlu l-ewwel, segwiti minn dawk anqas serji. Il-frekwenzi huma deskritti bħala komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$) jew rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$).

Reazzjonijiet avversi assoċjati mal-użu ta' Atripla: Ir-reazzjonijiet avversi li żviluppaw mill-kura li huma kkunsidrati bħala possibbilment jew probabbilment marbuta ma' Atripla rappurtati fi studju AI266073 (fuq perjodu ta' 48 ġimgħa; n=203), li ma gewx assoċjati ma' wiehed mill-komponenti individwali ta' Atripla, jinkludu:

Komuni: - anoreksja

Mhux komuni: - ħalq xott
- diskors ma jiftiehemx
- żieda fl-aptit
- tnaqqis fil-libido
- majalgja

Tabella 2: Reazzjonijiet avversi assoċjati ma' Atripla elenkati skont il-komponent(i) ta' Atripla li għalihom ir-reazzjonijiet avversi huma attribwibbli

	Atripla		
	Efavirenz	Emtricitabine	Tenofovir disoproxil
<i>Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika:</i>			
Komuni		newtropenja	
Mhux komuni		anemija ¹	
<i>Disturbi fis-sistema immuni:</i>			
Komuni		reazzjoni allergika	
Mhux komuni	sensittività eċċessiva		
<i>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni:</i>			
Komuni ħafna			ipofosfatimja ²
Komuni	ipertrigliceridimja ³	iperglicemija, ipertrigliceridimja	
Mhux komuni	iperkolesterolimja ³		ipokolimja ²
Rari			aċidożi lattika

	Atripla		
	Efavirenz	Emtricitabine	Tenofovir disoproxil
<i>Disturbi psikjatriċi:</i>			
Komuni	depressjoni (severa f' 1.6%) ³ , ansjetà ³ , holm anormali ³ , insomnja ³	holm anormali, insomnja	
Mhux komuni	attentat ta' suwiċidju ³ , ideat dwar suwiċidju ³ , psikozi ³ , manija ³ , paranojja ³ , alluċinazzjoni ³ , burdata ewforika ³ , labilità tal-affett ³ , stat konfużjonali ³ , aggressjoni ³ , katatonja ³		
Rari	suwiċidju komplut ^{3,4} , delużjoni ^{3,4} , nevrozi ^{3,4}		
<i>Disturbi fis-sistema nervuża:</i>			
Komuni hafna		uġiħ ta' ras	sturdament
Komuni	disturbi ċelebrali tal-koordinazzjoni u tal-bilanċ ³ , somnolenza (2.0%) ³ , uġiħ ta' ras (5.7%) ³ , disturb tal-attenzjoni (3.6%) ³ , sturdament (8.5%) ³	sturdament	uġiħ ta' ras
Mhux komuni	aċċessjonijiet ³ , amnesija ³ , ħsibijiet anormali ³ , atassja ³ , ko-ordinazzjoni anormali ³ , aġitazzjoni ³ , roġħda		
<i>Disturbi fl-ġhajnejn:</i>			
Mhux komuni	vista mċajpra		
<i>Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika:</i>			
Mhux komuni	żanżin fil-widnejn, vertigini		
<i>Disturbi vaskulari:</i>			
Mhux komuni	fwawar		
<i>Disturbi gastro-intestinali:</i>			
Komuni hafna		dijarea, dardir	dijarea, rimettar, dardir
Komuni	dijarea, rimettar, uġiħ addominali, dardir	amylase għolja inkluża amylase pankreatika għolja, lipase fis-serum għoli, rimettar, uġiħ addominali, dispepsja	uġiħ addominali, distensjoni addominali, gass fl-istonku
Mhux komuni	pankreatite		pankreatite
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara:</i>			
Komuni	aspartate aminotransferase (AST) għolja, alanine aminotransferase (ALT) għolja, gamma-glutamyltransferase (GGT) għolja	AST fis-serum għolja u/jew ALT fis-serum għolja, iperbilirubinimja	transaminases miżjuda
Mhux komuni	epatite akuta		
Rari	insuffiċjenza tal-fwied ^{3,4}		stejatozi epatika, epatite

Sintomi psikjatriċi: Pazjenti bi storja ta' disturbi psikjatriċi jidhru li huma f'riskju akbar ta' reazzjonijiet avversi psikjatriċi serji elenkati fil-kolonna ta' efavirenz f'Tabella 2.

Sintomi tas-sistema nervuża: Sintomi tas-sistema nervuża huma komuni b'efavirenz, wiehed mill-komponenti ta' Atripla. Fi studji kliniċi kkontrollati ta' efavirenz, sintomi fis-sistema nervuża ta' intensità minn moderata sa severa affettwaw lil 19% (severi 2%) tal-pazjenti, u 2% tal-pazjenti waqqfu t-terapija minhabba dawn is-sintomi. Huma issoltu jibdew matul l-ewwel jum jew jumejn ta' terapija b'efavirenz u ġeneralment jirrisolvu wara l-ewwel żewġ sa erba' ġimgħat. Huma jistgħu jsejnhu aktar frekwentement meta Atripla jittiehed fl-istess hin mal-ikket possibbilment minhabba livelli oġġli ta' efavirenz fil-plażma (ara sezzjoni 5.2). Dożar fil-hin tal-irqad jidher li jtejjeb it-tollerabilità ta' dawn is-sintomi (ara sezzjoni 4.2).

Insuffiċjenza epatika b'efavirenz: Insuffiċjenza epatika, li tinkludi każijiet f'pazjenti li ma kellihom mard epatiku diġà eżistenti jew fatturi oħrajn ta' riskju identifikabbli, kif irrapportata wara t-tiegħid fis-suq, kienet kultant ikkaratterizzata minn kors fulminanti, li f'xi każijiet wassal għal tranġant jew mewt.

Indeboliment renali: Billi Atripla jista' jikkawża ħsara renali, is-sorveljanza tal-funzjoni renali hi rakkomandata (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8 Sommarju tal-profil tas-sigurtà). Tubulorarija renali prossimali ġeneralment fieqet jew marret għall-aħjar wara t-twaqqif ta' tenofovir disoproxil. Madankollu, f'xi pazjenti, tnaqqis fit-tneħħija tal-kreatinina m'ghaddietx kompletament minkejja t-twaqqif ta' tenofovir disoproxil. Pazjenti f'riskju ta' indeboliment renali bħal pazjenti b'fatturi ta' riskju renali fil-linja bażi, mard tal-HIV li jkun fi stadju avanzat, jew pazjenti li jkunu qed jirċievu prodotti mediċinali nefrotossici fl-istess hin) għandhom riskju akbar li jkollhom irkupru mhux komplet tal-funzjoni renali minkejja t-twaqqif ta' tenofovir disoproxil (ara sezzjoni 4.4).

Aċidożi lattika: Kienu rrappurtati każijiet ta' aċidożi lattika b'enofovir disoproxil waħdu jew flimkien ma' antiretrovirali oħra. Pazjenti li għandhom fatturi li jippreddisponu bħal indeboliment sever tal-fwied (CPT, Klassi C) (ara sezzjoni 4.3), jew pazjenti li jirċievu mediċini fl-istess waqt magħrufa li jikkawżaw aċidożi lattika huma f'riskju akbar li jkollhom aċidożi lattika severa waqt trattament b'enofovir disoproxil, inklużi riżultati fatali.

Parametri metabolici: Il-piż u l-livelli ta' lipidi u glukozju fid-demm jistgħu jiżdiedu matul it-terapija antiretrovirali (ara sezzjoni 4.4).

Sindromu tal-Attivazzjoni Immunitarja mill-Ġdid: F'pazjenti infettati bl-HIV b'defiċjenza immunitarja severa fiż-żmien tal-bidu f' CART, tista' tqum reazzjoni infjammatorja għal infezzjonijiet asintomatiċi jew reżidwi opportunistiċi. Disturbi awtoimmuni (bħall-marda ta' Graves u epatite awtoimmuni) ġew irrapportati wkoll; madankollu, iż-żmien irrapportat sal-bidu tagħhom hu iktar varjabbli u dawn l-avvenimenti jistgħu jsejnhu ħafna xhur wara l-bidu tat-trattament (ara sezzjoni 4.4).

Osteonekrosi: Kienu rrappurtati każijiet ta' osteonekrosi, partikolarment f'pazjenti b'fatturi ta' riskju ġeneralment riċonoxxuti, mard tal-HIV avanzat jew esponiment fuq tul ta' żmien għal CART. Il-frekwenza ta' dan mhix magħrufa (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

M'hemmx biżżejjed informazzjoni għal tfal ta' taħt it-18-il sena. Atripla mhuwiex rakkomandat f'din il-popolazzjoni (ara sezzjoni 4.2).

Popolazzjonijiet speċjali oħrajn

Anzjani: Atripla ma ġiex studjat f'pazjenti li jkollhom iktar minn 65 sena. Pazjenti anzjani aktar probabbli li jkollhom tnaqqis tal-funzjoni epatika jew renali, għalhekk għandha tingħata attenzjoni partikulari meta pazjent anzjani jkunu qed jingħataw it-trattament b'Atripla (ara sezzjoni 4.2).

Pazjenti b'indeboliment renali: Billi tenofovir disoproxil jista' jikkawża tossicità renali, sorveljanza mill-qrib tal-funzjoni renali hi rakkomandata fi kwalunkwe pazjent b'indeboliment renali hafif ittrattat b'Atripla (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 5.2).

Pazjenti ko-infettati bl-HIV/HBV jew HCV: Numru limitat biss ta' pazjenti kienu ko-infettati bl-HBV (n=13) jew bl-HCV (n=26) fi studju GS-01-934. Il-profil tar-reazzjonijiet avversi ta' efavirenz, emtricitabine u tenofovir disoproxil f'pazjenti ko-infettati bl-HIV/HBV jew bl-HIV/HCV kien jixbah lil dak osservat f'pazjenti infettati bl-HIV mingħajr ko-infezzjoni. Madankollu, kif inhu mistenni f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti, židiet f'AST u ALT sehhew aktar frekwentement milli fil-popolazzjoni generali nfettata b'HIV.

Tahrir tal-epatite wara twaqqif tat-trattament: F'pazjenti infettati bl-HIV ko-infettati bl-HBV, evidenza ta' epatite klinika u tal-laboratorju tista' ssehh wara twaqqif tat-trattament (ara sezzjoni 4.4).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'Appendiċi V.

4.9 Doża eċċessiva

Xi pazjenti li aċċidentalment hadu 600 mg efavirenz darbtejn kulun jirrappurtaw židiet fis-sintomi tas-sistema nervuża. Pazjent esperjenza kontrazzjonijiet involontarij tal-muskoli.

Jekk tittiehed doża eċċessiva, il-pazjent għandu jiġi sorveljat għal evidenza ta' tossicità (ara sezzjoni 4.8) u jiġi applikat trattament ta' sostenn standard kif meħtieġ.

Jista' jintuża l-ghoti ta' faħam attiv biex jgħin fit-tnehhija ta' efavirenz mhux assorbit. Ma hemm l-ebda antidotu speċifiku għal doża eċċessiva b'efavirenz. Peress li efavirenz jehel hafna mal-proteini tad-dem, dijalisi x'aktarx li ma tnehhix kwantitajiet sinifikattivi minnu mid-dem.

Sa 30% tad-doża ta' emtricitabine u sa 10% tad-doża ta' tenofovir tista' titneħħa permezz ta' emodijalisi. Mhux magħruf jekk emtricitabine jew tenofovir jistgħux jitneħħew permezz ta' dijalisi peritonejali.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprietajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antivirali għal użu sistemiku, antivirali għat-trattament ta' infezzjonijiet, kombinazzjonijiet tal-HIV, Kodiċi ATC: J05AR06

Mekkaniżmu ta' azzjoni u effetti farmakodinamiċi

Efavirenz huwa NNRTI ta' HIV-1. Efavirenz jinibixxi b'mod mhux kompetittiv HIV-1 reverse transcriptase (RT) u ma jinibixxix b'mod sinifikanti human immunodeficiency virus-2 (HIV-2) RT jew cellular deoxyribonucleic acid (DNA) polymerases (α , β , γ , u δ). Emtricitabine huwa nucleoside *analogue* ta' cytidine. Tenofovir disoproxil jinqueleb *in vivo* f'tenofovir, *analogue* ta' nucleoside monophosphate (nucleotide) ta' adenosine monophosphate.

Emtricitabine u tenofovir huma fosforilati minn enzimi ċellulari sabiex jiffurmaw emtricitabine triphosphate u tenofovir diphosphate, rispettivament. Studji *in vitro* urew li kemm emtricitabine kif ukoll tenofovir jistgħu jiġu fosforilati għal kollox meta magħqudin flimkien f'ċelloli. Emtricitabine triphosphate u tenofovir diphosphate jinibixxu HIV-1 reverse transcriptase b'mod kompetittiv, u dan jirriżulta f'terminazzjoni tal-katina tad-DNA.

Kemm emtricitabine triphosphate u tenofovir diphosphate huma inibituri dghajfa ta' polymerases tad-DNA tal-mammali u ma kien hemm ebda evidenza ta' tossicità għal mitokondrija *in vitro* u *in vivo*.

Elettrofiziologija tal-Qalb

L-effett ta' efavirenz fuq l-intervall QTc ġie evalwat fi studju *crossover* dwar QT bit-tikketta mikxufa, ikkontrollat b'mod pożittiv u bi placebo, b'sekwenza waħda fissa ta' 3 perjodi, bi 3 trattamenti fi 58 individwu f'saħħtu imtejba għal polimorfizmi ta' CYP2B6. Is- C_{max} medja ta' efavirenz f'individwi bil-ġenotip CYP2B6 *6/*6 wara l-ġħoti ta' doża ta' 600 mg kuljum għal 14-il ġurnata kienet 2.25 darba s- C_{max} medja osservata f'individwi bil-ġenotip CYP2B6 *1/*1. Ġiet osservata relazzjoni pożittiva bejn il-koncentrazzjoni ta' efavirenz u titwil ta' QTc. Abbażi tar-relazzjoni bejn il-koncentrazzjoni u QTc, it-titwil medju ta' QTc u l-ġħola livell tal-interval ta' kunfidenza ta' 90% tiegħu huma ta' 8.7 ms u 11.3 ms f'individwi bil-ġenotip CYP2B6 *6/*6 wara l-ġħoti ta' doża ta' 600 mg kuljum għal 14-il ġurnata (ara sezzjoni 4.5).

Attività antivirali *in vitro*

Efavirenz wera attività antivirali kontra ħafna mill-iżolati *non-clade* B (subtipi A, A2, AG, C, D, F, G, J, u N) iżda ma naqqasx l-attività antivirali kontra l-virusijiet ta' grupp O. Emtricitabine wera attività antivirali kontra HIV-1 clades A, B, C, D, E, F, u G. Tenofovir wera attività antivirali kontra HIV-1 clades A, B, C, D, E, F, G, u O. Kemm emtricitabine kif ukoll tenofovir urew attività speċifika tar-razza kontra HIV-2 u attività antivirali kontra HBV.

Fi studji ta' kombinazzjoni li jevalwaw l-attività antivirali ta' minn ta' efavirenz u emtricitabine flimkien, efavirenz u tenofovir flimkien, u emtricitabine u tenofovir flimkien, ġew osservati addittivi għal effetti antivirali sinergistiċi.

Reżistenza

Ir-reżistenza għal efavirenz tista' tkun *in vitro* magħżula u rriżultat f'sostituzzjoni waħda jew aktar ta' aċidu amminiku f'HIV-1 RT, inkluż L100I, V108I, V179D, u Y181C. K103N kienet l-aktar sostituzzjoni RT osservata b'mod frekwenti f'iżolati virali minn pazjenti li esperjenzaw rikaduta fl-għadd virali matul l-istudji kliniċi ta' efavirenz. Sostituzzjonijiet fil-pożizzjonijiet RT 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 jew 225 ġew osservati wkoll, madankollu fi frekwenzi aktar baxxi, u spiss biss f'kombinazzjoni ma' K103N. Proġetti ta' kross-reżistenza għal efavirenz, nevirapine u delavirdine *in vitro* urew li s-sostituzzjoni K103N tagħti nuqqas ta' suxxettibbiltà għat-tliet NNRTIs kollha.

Il-potenzjal għal kross-reżistenza bejn efavirenz u NRTIs huwa wieħed baxx minhabba s-siti differenti ta' twaħħil fuq il-molekula u l-mekkaniżmu ta' azzjoni. Il-potenzjal għal kross-reżistenza bejn efavirenz u PIs huwa wieħed baxx minhabba l-miri differenti tal-enzimi involuti.

Reżistenza għal emtricitabine jew tenofovir intweriet *in vitro* u f'xi pazjenti infettati bl-HIV-1 minhabba l-iżvilupp ta' sostituzzjoni ta' M184V jew M184I f'RT b'sostituzzjoni ta' emtricitabine jew ta' K65R f'RT b'tenofovir. Virusijiet reżistenti għal emtricitabine bil-mutazzjoni M184V/I kienu kross-reżistenti għal lamivudine, madankollu żammew is-sensittività għal didanosine, stavudine, tenofovir u zidovudine. Il-mutazzjoni K65R tista' tkun magħżula wkoll b'abacavir jew didanosine u tirriżulta f'suxxettibbiltà mnaqqsa għal dawn is-sustanzi flimkien ma' lamivudine, emtricitabine u tenofovir. Tenofovir disoproxil għandu jkun evitat f'pazjenti b'HIV-1 li għandhom mutazzjoni K65R. Kemm il-mutazzjoni ta' K65R kif ukoll ta' M184V/I tibqa' suxxettibbli għal kolliox għal efavirenz. Barra minn hekk, sostituzzjoni K70E f'HIV-1 RT intgħażlet minn tenofovir u tirriżulta f'suxxettibbiltà mnaqqsa ta' livell baxx għal abacavir, emtricitabine, lamivudine u tenofovir.

Pazjenti b' HIV-1 li jesprimu tliet mutazzjonijiet *analogue* assoċjati ta' thymidine (TAMs) jew aktar inkluż jew sostituzzjoni M41L jew L210W f'RT urew suxxettibbiltà mnaqqsa għal tenofovir disoproxil.

Reżistenza in vivo (pazjenti li qatt ma jkunú hadu trattament antiretrovirali qabel): Fi studju kliniku każwali bit-tikketta mikxufa ta' 144 ġimgha (GS-01-934) f'pazjenti li qatt ma jkunú hadu trattament antiretrovirali qabel, fejn efavirenz, emtricitabine u tenofovir disoproxil ntużaw b'hala formulazzjonijiet individwali (jew b'hala efavirenz u l-kombinazzjoni fissa ta' emtricitabine u tenofovir disoproxil (Truvada) minn ġimgha 96 sa 144), il-*genotyping* sar fuq iżolati ta' HIV-1 fil-plażma mill-pazjenti kollha b'HIV RNA kkonfermat ta' > 400 kopja/ml f'ġimgha 144 jew twaqqif kmieni tal-medicina studjata (ara sezzjoni dwar l-*Esperjenza Klinika*). Minn ġimgha 144:

- Il-mutazzjoni M184V/I żviluppat fi 2/19 (10.5%) iżolati analizzati minn pazjenti fil-grupp ta' efavirenz + emtricitabine + tenofovir disoproxil u f'10/29 (34.5%) iżolati analizzati fil-grupp ta' efavirenz + lamivudine/zidovudine (valur p ta' < 0.05, it-Test Eżatt ta' Fisher li qabbel il-grupp ta' emtricitabine + tenofovir disoproxil mal-grupp ta' lamivudine/zidovudine fost il-pazjenti kollha).
- L-ebda virus li kien analizzat ma kien fih il-mutazzjoni K65R jew K70E.
- Reżistenza ġenotipika għal efavirenz, fil-biċċa l-kbira l-bidla ta' K103N, żviluppat f'virus f'13/19 (68%) tal-pazjenti fil-grupp ta' efavirenz + emtricitabine + tenofovir disoproxil u f'virus f'21/29 (72%) tal-pazjenti fil-grupp efavirenz + lamivudine/zidovudine. Sommarju tal-iżvilupp tal-mutazzjonijiet tar-reżistenza qed jintwera f'Tabella 3.

Tabella 3: Żvilupp tar-reżistenza fl-istudju GS-01-934 sa ġimgha 144

	Efavirenz + emtricitabine + tenofovir disoproxil (N=29)	Efavirenz + lamivudine/ zidovudine (N=243)
Analizi tar-reżistenza sa ġimgha 144	19	31
Ġenotipi waqt it-terapija	19 (100%)	29 (100%)
Reżistenza għal efavirenz ¹	13 (68%)	21 (72%)
K103N	8 (42%)	18* (62%)
K101E	3 (16%)	3 (10%)
G190A/S	2 (10.5%)	4 (14%)
Y188C/H	1 (5%)	2 (7%)
V108I	1 (5%)	1 (3%)
P225H	0	2 (7%)
M184V/I	2 (10.5%)	10* (34.5%)
K65R	0	0
K70E	0	0
TAMs ²	0	2 (7%)

* valur p < 0.05, Test Eżatt ta' Fisher li qabbel il-grupp ta' efavirenz + emtricitabine + tenofovir disoproxil mal-grupp ta' efavirenz + lamivudine/zidovudine fost il-pazjenti kollha.

1 Mutazzjonijiet ohra ta' reżistenza għal efavirenz kienu jinkludu A98G (n=1), K103E (n=1), V179D (n=1), u M230L (n=1).

2 Mutazzjonijiet assoċjati ma' analogi ta' thymidine kienu jinkludu D67N (n=1) u K70R (n=1).

Fil-fażi estensjoni bit-tikketta mikxufa ta' studju GS-01-934, fejn il-pazjenti rċew Atripla fuq stonku vojt, 3 każijiet addizzjonali ta' reżistenza ġew osservati. It-3 pazjenti kollha kienu rċew kombinazzjoni ta' dozifissa ta' lamivudine u zidovudine (Combivir) u efavirenz għal 144 ġimgha u mbagħad qalbu għal Atripla. Żewġ pazjenti b'rikaduta viroloġika kkonfermata żviluppaw sostituzzjonijiet assoċjati ma' reżistenza għal efavirenz (NNRTI) li jinkludu sostituzzjonijiet K103N, V106V/I/M u Y188Y/C reverse transcriptase f'ġimgha 240 (96 ġimgha fuq Atripla) u ġimgha 204 (60 ġimgha fuq Atripla). It-tielet pazjent kellu sostituzzjonijiet assoċjati ma' reżistenza għal efavirenz (NNRTI) li kienu jeżistu minn qabel u s-sostituzzjoni ta' M184V reverse transcriptase assoċjati ma' reżistenza għal emtricitabine meta daħal fil-fażi ta' estensjoni ta' Atripla u kellu rispons viroloġiku subottimali, u żviluppa sostituzzjonijiet K65K/R, S68N u K70K/E assoċjati ma' reżistenza għal NRTI f'ġimgha 180 (36 ġimgha fuq Atripla).

Jekk jogħġbok irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għall-komponenti individwali għal aktar informazzjoni dwar ir-reżistenza *in vivo* ma' dawn il-prodotti mediċinali.

Effikaċja klinika u sigurtà

Fi studju kliniku każwali bit-tikketta mikxufa ta' 144 ġimgha (GS-01-934) li fih, pazjenti infettati bl-HIV-1 li qatt ma kienu ħadu trattament antiretrovirali qabel irċewew jew kors ta' darba kuljum ta' efavirenz, emtricitabine u tenofovir disoproxil jew kombinazzjoni fissa ta' lamivudine u zidovudine (Combivir) mogħti darbtejn kuljum u efavirenz darba kuljum (jekk joġġbok irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal Truvada). Pazjenti li temmew 144 ġimgha ta' trattament b'fergħa ta' trattament wieħed jew ieħor fi studju GS-01-934 ingħataw l-għażla li jkomplu f'fażi estiża (b'tikketta mikxufa) tal-istudju b'Atripla fuq stonku vojt. Tagħrif huwa disponibbli minn 286 pazjent li qalbu għal Atripla: 160 kienu rċewew efavirenz, emtricitabine u tenofovir disoproxil qabel, u 126 kienu rċewew Combivir u efavirenz qabel. Rati għoljin ta' soppressjoni viroloġika nżammu minn pazjenti miż-żewġ gruppi tat-trattament inizjali li mbagħad irċewew Atripla fil-fażi estiża b'tikketta mikxufa tal-istudju. Wara 96 ġimgha ta' trattament b'Atripla, konċentrazzjonijiet ta' HIV-1 RNA fil-plażma baqgħu < 50 kopji/ml fi 82% tal-pazjenti u < 400 kopja/ml f'85% tal-pazjenti (analizi b'intenzjoni li tigi ttrattata (ITT), nieqsa=ma ħadimx).

L-istudju AI266073 kien studju kliniku każwali bit-tikketta mikxufa mifrux fuq 48 ġimgha fuq pazjenti infettati bl-HIV li jqabbel l-effikaċja ta' Atripla ma' terapija antiretrovirali magħmula minn mill-inqas żewġ nucleoside jew nucleotide reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) u inibitur tal-protease jew b'non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor; madankollu m'ux reġim li fih il-komponenti kollha ta' Atripla (efavirenz, emtricitabine u tenofovir disoproxil). Atripla ngħatat fuq stonku vojt (ara sezzjoni 4.2). Il-pazjenti qatt ma kienu esperjenzaw lilliment viroloġiku fuq terapija antiretrovirali preċedenti, ma kellhom l-ebda mutazzjonijiet magħruba ta' HIV-1 li jagħtu reżistenza għal xi wieħed mit-tliet komponenti f'Atripla, u kienu ġew viroloġikament imrażżna għal mill-anqas tliet xhur fil-linja bażi. Il-pazjenti jew qalbu għal Atripla (N=203) jew komplew fuq ir-reġimen ta' trattament antiretrovirali oriġinali tagħhom (N= 97). Id-dejta ta' 48 ġimgha tmienja u erbghin uriet li livelli għoljin ta' trażzin viroloġiku, komparabbli mar-reġim ta' trattament oriġinali, inżammu f'pazjenti li ntgħażlu b'mod każwali biex jaqilbu għal Atripla (ara t-Tabella 4).

Tabella 4: Dejta tal-effikaċja fuq 48 ġimgha mill-istudju AI266073 li fih Atripla ingħata lil pazjenti mrażżna viroloġikament fuq terapija antiretrovirali ta' kombinazzjoni

Punt finali	Grupp ta' trattament		Differenza bejn Atripla u r-reġim ta' trattament oriġinali (95%CI)
	Atripla (N=203) n/N (%)	Baqgħu fuq ir-reġim ta' trattament oriġinali (N=97) n/N (%)	
	pazjenti b'HIV-1 RNA < 50 kopja/ml		
PVR (KM)	92.5%	85.5%	8.9% (-7.7% sa 25.6%)
M=Esklużi	179/181 (98.9%)	85/87 (97.7%)	1.2% (-2.3% sa 6.7%)
M=Ma rriexxewx	179/203 (88.2%)	85/97 (87.6%)	0.5% (-7.0% sa 9.3%)
LOCF modifikat	190/203 (93.6%)	94/97 (96.9%)	-3.3% (-8.3% sa 2.7%)
	pazjenti b'HIV-1 RNA < 200 kopja/ml		
PVR (KM)	98.4%	98.9%	-0.5% (-3.2% sa 2.2%)
M=Esklużi	181/181 (100%)	87/87 (100%)	0% (-2.4% sa 4.2%)
M=Ma rriexxewx	181/203 (89.2%)	87/97 (89.7%)	-0.5% (-7.6% sa 7.9%)

PVR (KM): Rispons viroloġiku pur iġvalutat bil-metodu Kaplan Meier (KM)

M: Nieqsin

LOCF modifikat: Analizi *post-hoc* fejn il-pazjenti li ma mexxewx viroloġikament jew li twaqqfitilhom il-kura minhabba episodji avversi kienu kkunsidrati bħala li ma mexxewx; għal pazjenti oħrajn li ma komplewx, intuża l-metodu LOCF (l-aħħar osservazzjoni miġjuba 'l quddiem)

Meta ż-żewġ *strata* kienu analizzati separatament, ir-rati tar-rispons fl-*istratum* b'kura bil-PI fil-passat kienu numerikament iktar baxxi għal pazjenti li qalbu għal Atripla [92.4% kontra 94.0% għall-PVR (analizi tas-sensittività) għal Atripla u pazjenti SBR (*stayed on their baseline regimen*) rispettivament; differenza (95%CI) ta' -1.6% (-10.0%, 6.7%)]. Fl-*istratum* ta' qabel NNRTI, ir-rati tar-rispons kienu 98.9% vs 97.4% għal Atripla u għal pazjenti SBR rispettivament; differenza (95%CI) ta' 1.4% (-4.0%, 6.9%).

Tendenza simili kienet osservata f'analisi ta' sotto-grupp ta' pazjenti li kienu kkurati fil-passat, b'HIV-1 RNA < 75 kopji/ml fil-linja bażi minn studju retrospettiv dwar koorti (dejta miġbura fuq perjodu ta' 20 xahar, ara t-Tabella 5).

Tabella 5: Manteniment ta' rispons viroloġiku pur (Kaplan Meier % (Standard Error) [95%CI]) f'gimgha 48 għal pazjenti li kienu kkurati fil-passat b'HIV-1 RNA < 75 kopji/ml fil-linja bażi li kellhom it-terapija maqluba għal Atripla. Dan kien skont it-tip ta' reġim antiretrovirali fil-passat (database ta' pazjenti Kaiser Permanente)

Komponenti ta' Atripla fil-passat (N=299)	Reġim ibbażat fuq NNRTI fil-passat (N=104)	Reġim ibbażat fuq il-PI fil-passat (N=34)
98.9% (0.6%) [96.8%, 99.7%]	98.0% (1.4%) [92.3%, 99.5%]	93.4% (4.5%) [76.2%, 98.3%]

Ebda dejta klinika mhija disponibbli attwalment minn studji kliniċi b'Atripla f'pazjenti li għad ma kienet t-trattament qabel jew f'pazjenti li kienet t-trattament qawwi qabel. Ma hemm ebda esperjenza klinika b'Atripla f'pazjenti li jkunu qegħdin jesperjenzaw falliment viroloġiku f'reġim ta' trattament antiretrovirali first-line jew f'kombinazzjoni ma' sustanzi antiretrovirali oħrajn.

Pazjenti ko-infettati b'HIV u b'HBV

Esperjenza klinika limitata f'pazjenti ko-infettati b'HIV u b'HBV tissuggerixxi li trattament b'emtricitabine jew b'tenofovir disoproxil f'terapija ta' kombinazzjoni antiretrovirali biex jikkontrolla infezzjoni tal-HIV jirriżulta wkoll fi tnaqqis f'HBV DNA (tneqqis ta' 3 log₁₀ jew tnaqqis 4 sa 5 log₁₀, rispettivament) (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Atripla fit-tfal taht l-età ta' 18-il sena ma għewx determinati s'issa.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-forom farmaċewtiċi separati ta' efavirenz, emtricitabine u tenofovir disoproxil intużaw biex jiġu stabbiliti l-farmakokinetiċi ta' efavirenz, emtricitabine u tenofovir disoproxil, mogħtija separatament f'pazjenti infettati bl-HIV. Il-bijoequivalenza ta' pillola waħda miksija b'rita ta' Atripla ma' pillola waħda miksija b'rita ta' efavirenz 600 mg flimkien ma' kapsula iebsa waħda ta' emtricitabine 200 mg u pillola miksija b'rita ta' tenofovir disoproxil 245 mg (ekwivalenti għal 300 mg tenofovir disoproxil fumarate) mogħtija flimkien, għet stabbilita wara għoti ta' doża waħda lil suġġetti b'saħħithom sajmin fl-istudju GS-US-177-0405 (ara Tabella 6).

Tabella 6: Sommarju tat-taghrif farmakokinetiku mill-istudju GS-US-177-0105

Parametri	Efavirenz (n=45)			Emtricitabine (n=45)			Tenofovir disoproxil (n=45)		
	Test	Referenza	GMR (%) (90% CI)	Test	Referenza	GMR (%) (90% CI)	Test	Referenza	GMR (%) (90% CI)
C_{max} (ng/ml)	2,264.3 (26.8)	2,308.6 (30.3)	98.79 (92.28, 105.76)	2,130.6 (25.3)	2,384.4 (20.4)	88.84 (84.02, 93.94)	325.1 (34.2)	352.9 (29.6)	91.46 (84.64, 98.83)
AUC_{0-1-ahhar} (ng·h/ml)	125,623.6 (25.7)	132,795.7 (27.0)	95.84 (90.73, 101.23)	10,682.6 (18.1)	10,874.4 (14.9)	97.98 (94.90, 101.16)	1,948.8 (32.9)	1,969.0 (32.8)	99.29 (91.02, 108.32)
AUC_{inf} (ng·h/ml)	146,074.9 (33.1)	155,518.6 (34.6)	95.87 (89.63, 102.55)	10,854.9 (17.9)	11,054.3 (14.9)	97.96 (94.86, 101.16)	2,314.0 (29.2)	2,319.4 (30.3)	100.45 (93.22, 108.23)
T_{1/2} (h)	180.6 (45.3)	182.5 (38.3)		14.5 (53.8)	14.6 (47.8)		18.9 (20.8)	17.8 (22.5)	

Test: pillola ta' kombinazzjoni ta' doża fissa waħda taht kundizzjonijiet ta' sawm.

Referenza: doża waħda ta' pillola ta' efavirenz ta' 600 mg, kapsula ta' 200 mg emtricitabine u pillola ta' 300 mg tenofovir disoproxil meħudin f'kundizzjonijiet ta' sawm.

Il-valuri għat-Test u Referenza huma medji (% koeffiċjent ta' varjazzjoni)

GMR: proporzjon medju tal-inqas kwadri geometriku, CI=intervall ta' kunfidenza

Assorbiment

F'pazjenti infettati bl-HIV, l-ogħla konċentrazzjonijiet ta' plazma ta' efavirenz intlaħqu fi żmien 5 sigħat u konċentrazzjonijiet ta' stat fiss intlaħqu fi żmien 6.3 u 7.1 jiem. F'35 pazjent li kienu qed jirċievu efavirenz 600 mg darba kuljum, il-konċentrazzjonijiet massimi fi stat fiss (C_{max}) kienet $12.9 \pm 3.7 \mu\text{M}$ (29%) [medja $\pm$ devjazzjoni standard (S.D.) (koeffiċjent ta' varjazzjoni (%CV))], C_{min} stat fiss kien $5.6 \pm 3.2 \mu\text{M}$ (57%), u AUC kien $184 \pm 75 \mu\text{M}\cdot\text{h}$ (40%).

Emtricitabine jiġi assorbit malajr b'konċentrazzjonijiet massimi tal-plazma jseħħu siegħa jew sagħtejn wara d-doża. Wara għoti orali ta' aktar minn doża waħda ta' emtricitabine lil 20 pazjent infettat bl-HIV, C_{max} ta' stat fiss kien $1.8 \pm 0.7 \mu\text{g/ml}$ (medju $\pm$ S.D.) (39%CV), C_{min} ta' stat fiss kien $0.09 \pm 0.07 \mu\text{g/ml}$ (80%) u l-AUC kien $19.0 \pm 3.1 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (31%) fuq intervall ta' dożagg ta' 24 siegħa.

Wara għoti orali ta' doża waħda ta' 300 mg ta' tenofovir disoproxil lil pazjenti infettati bl-HIV-1 fi stat sajjem, il-konċentrazzjonijiet massimi ta' tenofovir intlaħqu fi żmien siegħa u C_{max} u AUC (medja $\pm$ S.D.). Il-valuri (%CV) kienu $296 \pm 90 \text{ ng/ml}$ (30%) u $2,287 \pm 685 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$ (30%), rispettivament. Il-bijodisponibilità orali ta' tenofovir minn tenofovir disoproxil f'pazjenti sajmin kienet madwar 25%.

Effett tal-ikel

Atripila ma gietx evalwata fil-preżenza tal-ikel.

Għat-Test ta' pilloli ta' efavirenz ma' ikla b'ħafna xaham zied l-AUC medju u C_{max} ta' efavirenz bi 28% u b'79%, rispettivament, meta mqabbla mal-għoti fi stat ta' sawm. Meta mqabbel mal-għoti fi stat ta' sawm, id-doża ta' tenofovir disoproxil u emtricitabine f'kombinazzjoni ma' ikla b'ħafna xaham jew ma' ikla ħafifa ziedet l-AUC medju ta' tenofovir b'43.6% u 40.5%, u C_{max} b'16% u 13.5%, rispettivament mingħajr ma ġew affettwati l-espożizzjonijiet ta' emtricitabine.

Atripila hija rrakkomandata sabiex tingħata fuq stonku vojta minhabba li l-ikel jista' jżid l-espożizzjoni ta' efavirenz u jista' jwassal għal zieda fil-frekwenza ta' reazzjonijiet avversi (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8). Huwa mistenni li l-espożizzjoni ta' tenofovir (AUC) tkun bejn wieħed u ieħor 30% inqas wara għoti ta' Atripila fuq stonku vojta meta mqabbel mal-komponenti individwali tenofovir disoproxil meta meħud mal-ikel (ara sezzjoni 5.1).

Distribuzzjoni

Efavirenz jehel tajjeb hafna (> 99%) ma' proteini tal-plażma umana, il-biċċa l-kbira albumina.

It-twaħħil *in vitro* ta' emtricitabine mal-proteini tal-plażma umana huwa < 4% u indipendenti minn konċentrazzjonijiet fuq il-medda ta' 0.02 sa 200 µg/ml. Wara għoti ġol-vini, il-volum tad-distribuzzjoni ta' emtricitabine kien bejn wiehied u iehor 1.4 l/kg. Wara għoti orali, emtricitabine huwa distribwit b'mod mifrux madwar il-ġisem kollu. Il-proporzjon tal-konċentrazzjoni medja tal-plażma għad-demem kienet madwar 1.0 u l-proporzjon tal-konċentrazzjoni medja semen għal plażma kienet madwar 4.0.

It-twaħħil *in vitro* ta' tenofovir mal-plażma umana jew mal-proteina tas-serum hija < 0.7% u 7.2% rispettivament fuq il-medda 0.01 sa 25 µg/ml tal-konċentrazzjoni ta' tenofovir. Wara għoti ġol-vini, il-volum ta' distribuzzjoni ta' tenofovir kien madwar 800 ml/kg. Wara għoti orali, tenofovir huwa distribwit b'mod mifrux madwar il-ġisem kollu.

Bijotrasformazzjoni

Studji fl-umani u studji *in vitro* li jużaw mikrosomi tal-fwied uman urew li efavirenz huwa metabolizzat b'mod ewlieni mis-sistema ta' CYP għal metaboliti idrossilati u glukuronidazzjoni sussegwenti tal-metaboliti idrossilati. Dawn il-metaboliti huma essenzjalment inattivi kontra HIV-1. L-istudji *in vitro* jissuggerixxu li CYP3A4 u CYP2B6 huma l-isozimi magħgħuri responsabbli għall-metaboliżmu ta' efavirenz u li jinibixxi l-isozimi CYP, 2C9, 2C19 u 3A4. Fi studji *in vitro*, efavirenz ma inibixxix CYP2E1 iżda inibixxa CYP2D6 u CYP1A2 biss fl-konċentrazzjonijiet 'l fuq sewwa minn dawn miksuba klinikament.

L-espożizzjoni tal-plażma ta' efavirenz tista' tiżdied f'pazjenti b'varjant ġenetiku G516T omozigotiku tal-isozim CYP2B6. L-implikazzjonijiet kliniċi ta' assoċjazzjoni tali mhumiex magħrufin; madankollu, il-potenzjal għal frekwenza u severità kbira ta' episodji avversi assoċjati ma' efavirenz ma jistax jiġi eskluż.

Efavirenz intwera li jinduċi CYP3A4 u CYP2B6, li jirriżulta fl-induzzjoni tal-metaboliżmu tiegħu stess li jista' jkun klinikament rilevanti f'pazjenti. F'voluntiera mhux infettati, dożi multipli ta' 200 sa 400 mg kuljum għal 10 t-ijiem inibixxu f'firxa ta' akkumulazzjoni inqas milli mistenni (22 sa 42% inqas) u half-life terminali inqas ta' 40 sa 55 siegħa (half-life ta' doża waħda ta' 52 sa 76 siegħa). Efavirenz intwera wkoll li jinduċi UGT1A1. Esponimenti ta' raltegravir (substrat ta' UGT1A1) jonqsu fil-preżenza ta' efavirenz (raġunazzjoni 4.5, Tabella 1). Għalkemm dejta *in vitro* tissuggerixxi li efavirenz jinibixxi CYP2C9 u CYP2C19, kien hemm rapporti kontradittorji kemm ta' żidiet kif ukoll ta' tnaqqis fl-esponiment għas-substrati ta' dawn l-enzimi meta jingħataw flimkien ma' efavirenz *in vivo*. L-effett net tal-għoti fl-istess hin mhuwiex ċar.

Hemm ftit ta' metaboliżmu ta' emtricitabine. Il-bijotrasformazzjoni ta' emtricitabine tinkludi l-ossidazzjoni ta' *moiety* tat-thiol sabiex jiġi fformati 3'-sulphoxide diastereomers (bejn wiehied u iehor 9% tad-doża) u flimkien ma' aċidu glukuroniku biex jifforma 2'-O-glucuronide (bejn wiehied u iehor 4% tad-doża). Studji *in vitro* stabbilixxew li la tenofovir disoproxil u lanqas tenofovir mhuma substrati għall-enzimi ta' CYP. La emtricitabine u lanqas tenofovir ma inibixxew il-metaboliżmu tal-medicina *in vitro* medjata minn xi isoforma ta' CYP umana magħgħuri f'bijotrasformazzjoni tal-medicina. Barra minn hekk, emtricitabine ma inibixxix uridine 5'-diphosphoglucuronyl transferase, l-enzim responsabbli għall-glucuronidazzjoni.

Eliminazzjoni

Efavirenz għandu half-life terminali relattivament twila ta' mill-anqas 52 siegħa wara dożi singoli (ara wkoll id-dejta mill-istudju ta' bijoekwivalenza deskritt fuq) u 40 sa 55 siegħa wara dożi multipli. Bejn wiehied u iehor 14 sa 34% tad-doża radjutikkettjata ta' efavirenz giet irkuprata fl-awrina u inqas minn 1% tad-doża inħarġet fl-awrina bħala efavirenz mhux mibdul.

Wara għoti orali, il-half-life ta' eliminazzjoni hija madwar 10 sigħat. Emtricitabine jinhareġ primarjament mill-kliwi b'irkupru sħiħ tad-doża miksub fl-awrina (bejn wiehded u ieħor 86%) u ippurgar (bejn wiehded u ieħor 14%). Tlettax fil-mija tad-doża ta' emtricitabine ġie rkuprat fl-awrina bħala tliet metaboliti. It-tnehhija sistematika ta' emtricitabine kellha medja 307 ml/min.

Wara amministrazzjoni orali, il-half-life tal-eliminazzjoni ta' tenofovir hija madwar 12 sa 18-il siegħa. Tenofovir jinhareġ primarjament mill-kilwa kemm mill-filtrazzjoni kif ukoll mis-sistema ta' trasport tubulari attiva b'bejn wiehded u ieħor 70 sa 80% tad-doża eliminata mhux mibdula fl-awrina wara għoti ġol-vini. L-eliminazzjoni apparenti ta' tenofovir kellha medja ta' bejn wiehded u ieħor 307 ml/min. L-eliminazzjoni mill-kliwi kienet stmata bħala bejn wiehded u ieħor 210 ml/min, li hija aktar mir-rata ta' filtrazzjoni glomerulari. Dan jindika li s-sekrezzjoni tubulari attiva hija parti importanti mill-eliminazzjoni ta' tenofovir.

Farmakokinetika fil-popolazzjonijiet speċjali

Età

Għadhom ma sarux studji farmakokinetiċi b'efavirenz, emtricitabine jew tenofovir f'pazjenti anzjani (aktar minn 65 sena).

Sess

Il-farmakokinetiċi ta' emtricitabine u tenofovir huma simili f'pazjenti nisa u rġiel. Dejta limita tissuggerixxi li n-nisa jista' jkollhom esponiment oghla għal efavirenz iżda ma jidhrux li huma inqas tolleranti għal efavirenz.

Etniċità

Tagħrif limitat jissuggerixxi li pazjenti Asjatiċi u mill-Gżira Paċifika jista' jkollhom espożizzjoni ikbar għal efavirenz, iżda ma jidhrux li huma inqas tolleranti għal efavirenz.

Popolazzjoni pedjatrika

Għadhom ma sarux studji farmakokinetiċi b'Atripla fuq trabi u tfal taħt l-età ta' 18-il sena (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment renali

Il-farmakokinetiċi ta' efavirenz, emtricitabine u tenofovir disoproxil wara l-għoti fl-istess hin ta' forom farmaċewtiċi separati jew bħala Atripla għadhom ma ġewx studjati f'pazjenti infettati bl-HIV b'indeboliment renali.

Il-parametri farmakokinetiċi ġew stabbiliti wara għoti ta' doži singoli tal-preparazzjonijiet individwali ta' emtricitabine 200 mg jew tenofovir disoproxil 245 mg lil pazjenti mhux infettati bl-HIV bi gradi varji ta' indeboliment renali. Il-grad ta' indeboliment renali ġie definit skont l-eliminazzjoni ta' kreatinina tal-linja bażi (funzjoni renali normali meta l-eliminazzjoni tal-kreatinina > 80 ml/min; indeboliment hafif b'eliminazzjoni tal-kreatinina = 50 sa 79 ml/min; indeboliment moderat b'eliminazzjoni tal-kreatinina = 30 sa 49 ml/min u indeboliment sever b'eliminazzjoni tal-kreatinina = 10 sa 29 ml/min).

L-espożizzjoni medja (%CV) ta' emtricitabine żdiedet minn 12 µg•h/ml (25%) f'suġġetti b'funzjoni renali normali għal 20 µg•h/ml (6%), 25 µg•h/ml (23%) u 34 µg•h/ml (6%) f'pazjenti b'indeboliment renali, hafif, moderat u sever, rispettivament.

L-espożizzjoni medja (%CV) ta' tenofovir żdiedet minn 2,185 ng•h/ml (12%) f'pazjenti b'funzjoni renali normali, għal 3,064 ng•h/ml (30%), 6,009 ng•h/ml (42%) u 15,985 ng•h/ml (45%) f'pazjenti b'indeboliment renali, hafif, moderat u sever, rispettivament.

F'pazjenti b'mard renali tal-aħħar fażi (ESRD) li jeħtieġu emodjalizi, l-espożizzjonijiet tal-medicina bejn id-djalizi żdiedu sostanzjalment tul 72 siegħa għal 53 µg•h/ml (19%) ta' emtricitabine, u aktar minn 48 siegħa għal 42,857 ng•h/ml (29%) ta' tenofovir.

Il-farmakokinetiċi ta' efavirenz ma ġewx studjati f'pazjenti b'indeboliment renali. Madankollu, inqas minn 1% tad-doża ta' efavirenz hija eliminata mhux mibdula fl-awrina, għalhekk l-impatt tal-indeboliment renali fuq l-espożizzjoni għal efavirenz x'aktarx li jkun minimu.

Atripla mhuwiex rakkomandat għal pazjenti b'indeboliment renali moderat jew sever (eliminazzjoni tal-kreatinina < 50 ml/min). Pazjenti b'indeboliment renali moderat jew sever jehtiegu aġġustament fl-intervall tad-doża ta' emtricitabine u tenofovir disoproxil li ma jkunx jista' jintlaħaq bil-pillola ta' kombinazzjoni (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Indeboliment epatiku

Il-farmakokinetiċi ta' Atripla ma ġewx studjati f'pazjenti infettati bl-HIV b'indeboliment epatiku. Atripla għandu jingħata lil pazjenti b'indeboliment tal-fwied hafif (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Atripla ma għandux jintuża f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever (ara sezzjoni 4.3) u mhuwiex rakkomandat f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat. Fi studju dwar doża singola ta' efavirenz, il-half-life irduppjat fl-uniku pazjent b'indeboliment tal-fwied sever (Child-Pugh-Turcotte Klassi C), li jindika potenzjal għal grad ferm akbar ta' akkumulazzjoni. Studju dwar doži multipli ta' efavirenz ma wera l-ebda effett sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' efavirenz f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied hafif (Child-Pugh-Turcotte Klassi A) meta mqabbel mal-kontrolli. Kien hemm dejta insuffiċjenti biex jiġi stabbilit jekk indeboliment tal-fwied moderat jew sever (Child-Pugh-Turcotte Klassi B jew C) jaffettwax il-farmakokinetika ta' efavirenz.

Il-farmakokinetiċi ta' emtricitabine ma ġewx studjati f'pazjenti infettati bl-HBV bi gradi varji ta' insuffiċjenza epatika. B'mod ġenerali, il-farmakokinetiċi ta' emtricitabine f'pazjenti infettati bl-HBV kienu simili għal dawk f'suġġetti b'saħħithom u f'pazjenti infettati bl-HIV.

Doża singola ta' 245 mg ta' tenofovir disoproxil ingħata lil pazjenti mhux infettati bl-HIV bi gradi varji ta' indeboliment tal-fwied definiti skont il-klassifikazzjoni tas-CPT. Il-farmakokinetiċi ta' Tenofovir ma ġewx mibdula sostanzjalment f'suġġetti b'indeboliment epatiku u dan jissuġġerixxi li ebda aġġustament fid-doża ta' tenofovir disoproxil ma huwa meħtieġ f'dawn is-suġġetti.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku u war is-sigurtà

Efavirenz: Studji mhux kliniċi ta' sigurtà farmakoloġika dwar efavirenz ma juru l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin. Ir-riżultati fi studji dwar effett tossiku minn doži ripetuti, iperplasija biljari kienet osservata f'xadini cynomolgus li ngħataw efavirenz għal $\geq$ sena f'doża li rriżultat f'valuri medji tal-AUC madwar darbtejn albar minn dawk fi bnedmin mogħtija d-doża rikkmandata. L-iperplasija biljari marret lura kif waqf qaf l-iddożar. Fibrozi biljari ġiet osservata fil-firien. Aċċessjonijiet mhux sostenuti kienu osservati f'xi xadini li rċewew efavirenz għal $\geq$ sena, f'doži li taw valuri ta' AUC fil-plażma 4 sa 13-fid dawk aktar għolja minn dawk fil-bnedmin mogħtija d-doża rikkmandata.

Efavirenz ma kienx mutageniku jew klastogeniku f'analizi konvenzjonali dwar effett tossiku fuq il-ġeni. Studji tal-karċinoġeneċità urew inċidenza akbar ta' tumuri epatiċi u pulmonari fi ġrieden ta' sess femminili, iżda mhux fi ġrieden ta' sess maskili. Il-mekkanizmu tal-formazzjoni ta' tumuri u r-risposta potenzjali għall-bnedmin mhuwiex magħrufa. Studji tal-karċinoġeneċità fi ġrieden ta' sess maskili u f'firien ta' sess maskili u femminili kienu negattivi.

Studji dwar it-tossiċità fis-sistema riproduttiva wrew żieda fl-assorbimenti mill-ġdid tal-feti fil-firien. L-ebda malformazzjonijiet ma kienu osservati fil-feti minn firien u fniek ittratti b'efavirenz. Madankollu, kienu osservati malformazzjonijiet fi 3 minn 20 fetu/wild ġdid minn xadini cynomolgus ittrattati b'efavirenz li ngħataw doži li rriżultaw f'konċentrazzjonijiet ta' efavirenz fil-plażma simili għal dawk li dehru fil-bnedmin. Anencefalija u anoftalmija unilaterali bi tkabbir sekondarju tal-ilsien kienu osservati f'fetu wieħed, mikro-ofthalmija kienet osservata f'fetu ieħor, u palat mixquq kien osservat fit-tielet fetu.

Emtricitabine: Tagħrif mhux kliniku dwar emtricitabine ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn dożi ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, riskju ta' kanċer u effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Tenofovir disoproxil: Studji mhux kliniċi ta' sigurtà farmakoloġika dwar tenofovir disoproxil ma juru l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin. Ir-risultati fi studji dwar l-effett tossiku minn dożi ripetuti fil-firien, klieb u xadini f'livelli ta' esponiment li kienu akbar minn jew daqs il-livelli ta' esponiment kliniku u b'rilevanza possibbli għall-użu kliniku jinkludu tossiċità fil-kliewi u fl-għadam u tnaqqis fil-konċentrazzjoni ta' phosphate fis-serum. It-tossiċità fl-għadam kienet dijanjostikata bħala osteomalakja (fix-xadini) u tnaqqis fid-densità minerali tal-għadam (BMD) (fil-firien u l-klieb). It-tossiċità fl-għadam f'firien u klieb adulti żgħażaġh seħhet f'esponimenti li kienu ≥ 5 -darbiet iżjed mill-esponiment f'pazjenti pedjatriċi jew adulti; it-tossiċità fl-għadam seħhet f'xadini ġuvenili infettati f'esponimenti għoljin hafna wara dożaġġ taħt il-ġilda (≥ 40 -darba iżjed mill-esponiment fil-pazjenti). Sejbiet fl-istudji fuq il-firien u x-xadini indikaw li kien hemm tnaqqis konness mas-sustanza f'assorbiment intestinali ta' phosphate b'potenzjali ta' tnaqqis sekondarju fil-BMD.

Studji dwar effett tossiku fuq il-ġeni żvelaw riżultati pożittivi fl-analiżi *in vitro* tal-linfa u tal-gurdien, riżultati ekwivoċi f'wahda mir-razez użati fit-test Ames, u riżultati pożittivi b'mod dgħajfef fit-test UDS f'epatociti primarji tal-far. Madankollu kienu negattivi f'analisi *in vitro* mikronuklejari tal-mudullun tal-gurdien.

Studji dwar il-karċinoġenità orali fil-firien u ġrieden żvelaw biss inċidenza baxxa ta' tumuri tad-duwodenu f'doża estremament għolja fil-ġrieden. Dawn it-tumuri mhux miex mistennija li jkunu rilevanti għall-bniedem.

Studji dwar it-tossiċità fis-sistema riproduttiva fil-firien u l-fenek ma wrew l-ebda effetti fuq it-tgħammir, fertilità, tqala jew fuq xi parametru tal-fetu. Madankollu, tenofovir disoproxil naqqas l-indiċi tal-vijabilità u l-piż tal-frieħ fi studji tossiċi li sara qabel u wara t-twelid f'dożi li kienu tossiċi għall-omm.

Kumbinazzjoni ta' emtricitabine u tenofovir disoproxil: Studji dwar l-effett tossiku fuq il-ġeni u studji dwar l-effett tossiku minn dożi ripetuti li dalu xahar jew inqas bil-kumbinazzjoni ta' dawn iż-żewġ komponenti, ma sabu l-ebda tahrir ta' effetti tossikoloġiċi, meta mqabbla ma' studji bil-komponenti separati.

6. TAGHRIF FARMACEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Il-qalba tal-pilloga
Croscarmellose sodium
Hyprolose
Magnesium stearate (E572)
Microcrystalline cellulose (E460)
Sodium laurilsulfate

Kisja-rita

Iron oxide black
Iron oxide red
Macrogol 3350
Poly(vinyl alcohol)
Talc
Titanium dioxide (E171)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

4 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità. Żomm il-flixkun magħluq sewwa.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Flixxun ta' densità għolja tal-polyethylene (HDPE) b'għatu li ma jinfetgħx mit-tfal tal-polypropylene li fih 30 pillola miksija b'rita u ġel dessikant tas-silika.

Id-daqsijiet tal-pakketti li għejjin huma disponibbli: kartun ta' barra li fihom 1 flixkun ta' 30 pillola miksija b'rita u kartun ta' barra li fihom 90 (3 flieken ta' 30) pillola miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' għall-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
L-Irlanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 13 ta' Diċembru 2007

Data tal-aħmar tiġdid: 17 ta' Settembru 2012

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GĦALL-HRUĠ TAL-
LOTT
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDICINALI

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
L-Irlanda

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I : Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 10(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portall elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDICINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

Prodott medċinali li m'ghadux awtorizzat

ANNEX III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzat

A. TIKKETAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U L-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

TIKKETTA TAL-FLIXKUN U TAL-KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Atripla 600 mg/200 mg/245 mg pilloli miksijin b'rita
efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 600 mg ta' efavirenz, 200 mg ta' emtricitabine u 245 mg ta' tenofovir disoproxil (b'hala fumarate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola miksija b'rita
90 (3 flieken ta' 30) pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI U L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhrix u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

MS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità. Żomm il-flixkun magħluq sewwa.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/07/430/001 30 pillola miksija b'rita
EU/1/07/430/002 90 (3 fliexken ta' 30) pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAJLE

Atripla [pakkett ta' barra biss]

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż. [pakkett ta' barra biss]

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC {numru}
SN {numru}
NN {numru}

[pakkett ta' barra biss]

Prodott medičinali li m'ghadux awtorizzat

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Atripla 600 mg/200 mg/245 mg pilloli miksija b'rita
Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tghaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Atripla u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Atripla
3. Kif għandek tiehu Atripla
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Atripla
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Atripla u għalxiex jintuża

Atripla fiha tliet sustanzi attivi li jintużaw biex jittrattaw infezzjoni bil-virus tal-immunodeficijenza (HIV) tal-bniedem:

- Efavirenz huwa inibitur non-nucleoside reverse transcriptase (NNRTI)
- Emtricitabine huwa inibitur nucleoside reverse transcriptase (NRTI)
- Tenofovir huwa inibitur nucleotide reverse transcriptase (NtRTI)

Kull waħda minn dawn is-sustanzi attivi magħrufa wkoll bħala medicini antiretrovirali, jahdmu billi jxekklu l-enzima (reverse transcriptase) li hija essenzjali biex il-virus jimmultiplika.

Atripla hija trattament għal Virus tal-immunodeficijenza (HIV) fl-adulti minn età ta' 18-il sena u aktar li kienu ġew ittrattati b'medicini antiretrovirali oħra u kellhom l-infezzjoni tal-HIV-1 tagħhom ikkontrollata għal mill-anqas tliet xhur. Il-pazjenti ma jridux ikunu esperjenzaw falliment ta' terapija preċedenti kontra l-HIV.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Atripla

Tiehu Atripla

- jekk inti **allergiku** għal efavirenz, emtricitabine, tenofovir, tenofovir disoproxil jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).
- jekk għandek mard tal-fwied sever.
- jekk għandek kundizzjoni tal-qalb, bħal sinjal elettriku anormali msejjah titwil tal-intervall QT li jqiegħdek f'riskju għoli ta' problemi severi fir-ritmu tal-qalb (Torsade de Pointes).
- jekk xi membru tal-familja tiegħek (ġenituri, nanniet, ahwa) miet għall-għarrieda minhabba problema fil-qalb jew twieled bi problemi fil-qalb.

- jekk it-tabib tiegħek qallek li inti għandek livelli għoljin jew baxxi ta' elettroliti bħal potassium jew magnesium fid-demm tiegħek.
- **jekk bhalissa qed tiehu xi mediċini minn dawn li ġejjin (ara wkoll “Mediċini oħra u Atripla”):**
 - **astemizole jew terfenadine** (użati biex jittrattaw il-hay fever jew allergiji oħra)
 - **bepiridil** (użat biex jittratta mard tal-qalb)
 - **cisapride** (użat biex jittratta l-hruq ta' stonku)
 - **elbasvir/grazoprevir** (użat biex jittratta l-epatite Ċ)
 - **alkalojdi tal-ergotina** (per eżempju, ergotamine, dihydroergotamine, ergonovine, u methylergonovine) (użati biex jittrattaw emigranji u wġiħ ta' ras tat-tip *cluster*)
 - **midazolam jew triazolam** (użati biex jgħinuk torqod)
 - **pimozide, imipramine, amitriptyline jew clomipramine** (użati biex jittrattaw ċerti kundizzjonijiet mentali)
 - **St. John's wort (*Hypericum perforatum*)** (preparazzjoni tal-hxejjex użat għad-depressjoni u l-ansjetà)
 - **voriconazole** (użati biex jittrattaw infezzjonijiet fungali)
 - **flecainide, metoprolol** (użati biex jittrattaw taħbit irregolari tal-qalb)
 - **ċerti antibijotiċi** (macrolides, fluoroquinolones, imidazole)
 - **sustanzi antifungali triazole**
 - **ċerti sustanzi kontra l-malarja**
 - **methadone** (użat biex jittratta l-vizzju tat-tehid tal-oppju)

→ **Jekk qed tiehu xi mediċini minn dawn, għid lit-tabib minnufek.** I-tehid ta' dawn il-mediċini ma' Atripla jista' jikkaguna effetti sekondarji serji jew ta' theddietha għal hajja jew iwaqqaf lil dawn il-mediċini milli jahdmu sewwa.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu Atripla.

- **Xorta tista' tghaddi l-HIV** meta tkun qiegħed tiehu din il-mediċina, għalkemm ir-riskju jonqos b'terapija antiretrovirali effettiva. Idur għal mat-tabib tiegħek il-prekawzjonijiet meħtieġa biex tipprevjeni li tinfetta persuni oħra. Din il-mediċina mhix kura għal infezzjoni tal-HIV. Waqt li tkun qed tiehu Atripla inti għandek tista' tiżviluppa infezzjonijiet jew mard ieħor assoċjat ma' infezzjoni tal-HIV.
- Waqt li tkun qed tiehu Atripla trid tibqa' taħt il-kura tat-tabib tiegħek.
- **Għid lit-tabib tiegħek:**
 - **jekk qed tiehu mediċini oħra** li fihom efavirenz, emtricitabine, tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamide, lamivudine jew adefovir dipivoxil. Atripla m'għandhiex tittiehed ma' kwalunkwe mediċina minn dawn.

jekk għandek jew kellek mard tal-kliewi, jew jekk it-testijiet urew problemi bil-kliewi tiegħek. Atripla mhix irrikmandata jekk ikollok mard tal-kliewi hafif għal moderat.

Atripla tista' taffettwa l-kliewi tiegħek. Qabel tibda t-trattament, it-tabib tiegħek jista' jordnalek testijiet tad-demmm biex jassessja l-funzjoni tal-kliewi. It-tabib tiegħek jista' ukoll jordna testijiet tad-demmm waqt it-trattament biex jissorvelja l-kliewi tiegħek.

Atripla generalment ma titteħidx ma' mediċini oħra li jistgħu jagħmlu ħsara lill-kliewi tiegħek (ara *Mediċini oħra u Atripla*). Jekk dan ma jistax jiġi evitat, it-tabib tiegħek jissorvelja l-funzjoni tal-kliewi tiegħek darba fil-gimgha.

- **jekk għandek disturb fil-qalb, bħal sinjal elettriku anormali msejjjah titwil tal-intervall QT.**

- **jekk ghandek storja ta' mard mentali**, inkluża depressjoni, jew abbuż ta' sustanzi jew alkohol. Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk thossok imdejjaq, għandek hsibijiet suwiċidali jew hsibijiet strambi (ara sezzjoni 4, *Effetti sekondarji possibbli*).
- **jekk ghandek storja ta' aċċessjonijiet** jew jekk qed tiġi ttrattat b'terapija kontra l-aċċessjonijiet bħal carbamazepine, phenobarbital u phenytoin. Jekk qed tiehu xi waħda minn dawn il-medicini, it-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jiċċekkja l-livell fid-demm tal-medicina kontra l-aċċessjonijiet biex jassigura li mhix qed tiġi affettwata waqt li tkun qed tiehu Atripla. It-tabib tiegħek jista' jagħtik medicina kontra l-aċċessjonijiet differenti.
- **jekk ghandek storja ta' mard tal-fwied, inkluża epatite attiva kronika**. Pazjenti b'mard tal-fwied fosthom epatite B jew Ċ kroniċi, li huma ttrattati b'antiretrovirali kkombinati, għandhom riskju ogħla ta' problemi tal-fwied serji u potenzjalment fatali ta' theddid għall-hajja. It-tabib tiegħek jista' jagħmel testijiet tad-demm sabiex jiċċekkja kemm qed jahdem sew il-fwied tiegħek jew jista' jaqilbek għal medicina oħra. **Jekk ghandek mard tal-fwied sever, tihux Atripla** (ara aktar kmieni f'sezzjoni 2, *Tiehux Atripla*).

Jekk għandek infezzjoni tal-epatite B, it-tabib tiegħek ser jikkunsidra b'attenzjoni l-aħjar kors ta' trattament għalik. Tenofovir disoproxil u emtricitabine, hejn mis-sustanzi attivi f'Atripla juru xi attività kontra l-virus tal-epatite B għalkun min emtricitabine mhuwiex approvat għat-trattament tal-infezzjoni bl-epatite B. Is-sintomi tal-epatite tiegħek jistgħu jsiru aghar wara t-twaqqif ta' Atripla. It-tabib tiegħek jista' jagħmel testijiet tad-demm f'intervalli regolari sabiex jiċċekkja kemm qed jahdem sewwa l-fwied tiegħek (ara sezzjoni 3, *Jekk tieqaf tiehu Atripla*).

- Indipendentement minn storja ta' mard tal-fwied, it-tabib tiegħek ser jikkunsidra testijiet tad-demm regolari sabiex jiċċekkja kif qed jahdem il-fwied tiegħek.
- **jekk ghandek 'il fuq minn 65 sena**. Gew studjati numri insuffiċjenti ta' pazjenti ta' 'il fuq minn 65 sena. Jekk għandek 'il fuq minn 65 sena u tingħata Atripla b'ricetta tat-tabib, it-tabib tiegħek jissorveljakom iktar reqqa.
- **La darba tibda tiehu Atripla, oqghod attent għal:**

- **sinjali ta' stressament, diffikultà fl-irqad, hedla, diffikultà fil-koncentrazzjoni jew holm anormali**. Dawn l-effetti sekondarji jistgħu jibdwu fl-ewwel jew fit-tieni jum tat-trattament u ġeneralment imorru wara l-ewwel ġimagħtejn sa 4 ġimgħat.
- **kwalunkwe sinjali ta' raxx fil-ġilda**. Raxxijiet jistgħu jkunu kkaġunati minn Atripla. Jekk tara kwalunkwe sinjal ta' raxx sever bl-infafet jew deni, ieqaf milli tiehu Atripla u għid lit-tabib tiegħek minnufih. Jekk kellek raxx waqt it-tehid ta' NNRTI ieħor, tista' tkun f'riskju akbar li jkollok raxx b'Atripla.

kwalunkwe sinjali ta' infjammazzjoni jew infezzjoni. F'xi pazjenti b'infezzjoni tal-HIV avvanzata (AIDS) u bi storja ta' infezzjoni opportunistika, sinjali u sintomi ta' infjammazzjoni minn infezzjonijiet ta' qabel jistgħu jsejnhu wara li jinbada trattament kontra l-HIV. Huwa maħsub li dawn is-sintomi huma minhabba titjib fir-reazzjoni immunitarja tal-ġisem, li jhalli lill-ġisem jiġġielel infezzjonijiet li jistgħu jkunu preżenti mingħajr sintomi ovvj. Jekk tinnota xi sintomi minn dawn, jekk jogħġbok informa lit-tabib tiegħek minnufih.

Flimkien mal-infezzjonijiet opportunistiċi, disturbi awtoimmuni (kundizzjoni li ssejnh meta s-sistema immuni tattakka tessut b'saħħtu tal-ġisem) jistgħu jsejnhu wkoll wara li tibda tiehu medicini għall-kura tal-infezzjoni tiegħek bl-HIV. Disturbi awtoimmuni jistgħu jsejnhu hafna xhur wara l-bidu tal-kura. Jekk tinnota kwalunkwe sintomu ta' infezzjoni jew sintomi oħrajn bħal dgħufija fil-muskoli, dgħufija li tibda fl-idejn u fis-

saqajn u li tinfirex 'il fuq lejn il-tronk tal-ġisem, palpitazzjonijiet, roġha jew attività eċċessiva, jekk joġġbok informa lit-tabib tiegħek immedjatament biex tfittex il-kura mehtieġa.

- **problemi fl-ghadam.** Xi pazjenti li jkunu qed jieħdu terapija antiretrovirali kkombinata jistgħu jiżviluppaw marda tal-ghadam imsejha osteonekrosi (mewt tat-tessut tal-ghadam ikkawgħunata minn telf tal-provvista tad-demem lill-ghadam). It-tul taż-żmien ta' terapija antiretrovirali kkombinata, l-użu ta' kortikosteroidi, il-konsum tal-alkoħol, immunosoppressjoni severa, indiċi tal-massa tal-ġisem aktar għoli, fost l-oħrajn, jistgħu jkunu xi fteit mill-ħafna fatturi ta' riskju għall-iżvilupp ta' din il-marda. Sinjali ta' osteonekrosi huma ebusija fil-ġoġi, uġiġħat (speċjalment fil-ġenb, fl-irkoppa u fl-ispalla) u diffikultà fil-moviment. Jekk tinnota xi wieħed minn dawn is-sintomi informa lit-tabib tiegħek.

Problemi fl-ghadam (jidhru bħala wġiġħ persistenti jew li qed jiggrava fl-ghadam) u li xi kultant jirriżultaw fi ksur) jistgħu jseħħu wkoll minħabba ħsara liċ-ċelloli ta' kull tal-kliwi (ara sezzjoni 4, *Effetti sekondarji possibbli*). Għid lit-tabib tiegħek jekk tiddlok uġiġħ fl-ghadam jew ksur.

Tenofovir disoproxil (komponent ta' Atripla) jista' jikkawża wkoll telf tal-massa tal-ghadam. B'mod globali, l-effetti ta' tenofovir disoproxil fuq is-saħħa tal-ghadam fit-tul u r-riskju ta' ksur fil-futur f'pazjenti adulti huma inċerti. Għid lit-tabib tiegħek jekk huwa magħruf li tbat minn osteoporozzi. Pazjenti bl-osteoporozzi għandhom riskju akbar ta' ksur.

Tfal u adolexxenti

- **Tagħtix Atripla lil tfal u adolexxenti** ta' taħt 18-il sena. L-użu ta' Atripla fit-tfal u l-adolexxenti għadu ma ġiex studjat.

Mediċini oħra u Atripla

M'għandekx tieħu Atripla ma' ċerti mediċini. Dawn huma elenkati taħt *Tieħu Atripla*, fil-bidu ta' sezzjoni 2. Dawn jinkludu xi mediċini lejn u xi preparazzjonijiet tal-ħxejx (inkluża St. John's wort) li tista' tikkawgħuna interazzjonijiet serji.

Għid lit-tabib jew lill-ispjant tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra.

Barra minn hekk, Atripla m'għandhiex tittieħed ma' kwalunkwe mediċini oħra li fihom efavirenz (ħlief jekk rakkomandati mit-tabib tiegħek), emtricitabine, tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamide, lamivudine, jew adefovir dipivoxil.

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu xi mediċini oħra li jistgħu jagħmlu ħsara lill-kliwi tiegħek. Xi eżempji jinkludu:

- aminoglycosides, vancomycin (mediċini għal infezzjonijiet batteriċi)
- foscarnet, ganciclovir, cidofovir (mediċini għal infezzjonijiet virali)
- amphotericin B, pentamidine (mediċini għal infezzjonijiet fungali)
- interleukin-2 (biex jittratta l-kanċer)
- mediċini anti-infjammatorji mhux steroidi (NSAIDs, għas-serħan mill-uġiġħ fl-ghadam jew fil-muskoli)

Atripla tista' taħdem fuq mediċini oħra, li jinkludu preparazzjonijiet tal-ħxejjex bħal estratti ta' Ginkgo biloba. B'rizultat ta' dan, l-ammonti ta' Atripla jew mediċini oħra fid-demmm tiegħek jistgħu jkunu affettwati. Dan jista' jtellif il-mediċini tiegħek milli jaħdmu kif suppost, jew jagħmlu xi effetti sekondarji aghar. F'xi każijiet, it-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jaġġusta d-doża tiegħek jew jiċċekkja l-livelli tad-demmm tiegħek. **Huwa importanti li tghid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu kwalunkwe minn dawn li ġejjin:**

- **Mediċini li fihom didanosine (għal infezzjoni tal-HIV):** It-teħid ta' Atripla ma' mediċini antivirali oħra li fihom didanosine jistgħu jgħollu l-livelli ta' didanosine fid-demmm tiegħek u jistgħu jnaqqsu l-għadd taċ-ċelloli CD4. Infjammazzjoni tal-frixa u aċidożi lattika (eċċess ta' aċidu lattiku fid-demmm), li tista' xi kultant tikkaguna l-mewt, ġew irrapportati rarament meta mediċini li fihom tenofovir disoproxil u didanosine ttiehdu flimkien. It-tabib tiegħek jikkunsidra bir-reqqa jekk jittrattax b'mediċini li fihom tenofovir u didanosine.
- **Mediċini oħra użati f'infezzjoni tal-HIV:** L-inibituri protease li ġejjin: darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, jew ritonavir qawwew atazanavir jew saquinavir. It-tabib tiegħek jista' jikkunsidra li jagħtik mediċina alternattiva jew ibiddel id-doża tal-inibituri protease. Flimkien ma' dan, għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu maraviroc.
- **Mediċini użati biex jikkuraw infezzjoni bil-virus tal-epatite Ċ:** elbasvir/grasoprevir, glecaprevir/pibrentasvir, sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir.
- **Mediċini użati biex ibaxxu x-xahmijiet fid-demmm (imsejha wkoll statins):** Atorvastatin, pravastatin, simvastatin. Atripla tista' tnaqqas l-ammont ta' statins fid-demmm tiegħek. It-tabib tiegħek jiċċekkja l-livelli tal-kolesterol tiegħek u jikkunsidra li jibiddel id-doża tal-istatin tiegħek, jekk meħtieġ.
- **Mediċini użati biex jittrattaw aċċessjonijiet (antikonvulsanti):** Carbamazepine, phenytoin, phenobarbital. Atripla tista' tnaqqas l-ammont ta' mediċina kontra l-aċċessjonijiet fid-demmm tiegħek. Carbamazepine tista' tnaqqas l-ammont ta' efavirenz, wieħed mill-komponenti ta' Atripla, fid-demmm tiegħek. It-tabib tiegħek jista' jikkunsidra li jagħtik mediċina kontra l-aċċessjonijiet differenti.
- **Mediċini użati biex jittrattaw infezzjonijiet batteriċi,** inklużi tuberkolożi u l-kumplex relatat mal-AIDS u mycobacterium avium: Clarithromycin, rifabutin, rifampicin. It-tabib tiegħek jista' jikkunsidra li jibiddillek id-doża jew jagħtik antibijotiku alternattiv. Barra minn hekk, it-tabib tiegħek jista' jikkunsidra jagħtik doża addizzjonali ta' efavirenz biex jittratta l-infezzjoni tal-HIV tiegħek.
- **Mediċini użati biex jittrattaw infezzjonijiet fungali (antifungali):** Itraconazole jew posaconazole. Atripla tista' tnaqqas l-ammont ta' itraconazole jew posaconazole fid-demmm tiegħek. It-tabib tiegħek jista' jikkunsidra li jagħtik antifungali differenti.
- **Mediċini użati biex jittrattaw il-malarja:** Atovaquone/proguanil jew artemether/lumefantrine. Atripla tista' tnaqqas l-ammont ta' atovaquone/proguanil jew artemether/lumefantrine fid-demmm tiegħek.
- **Kontraċettivi ormonali, bħal pilloli kontraċettivi, kontraċettiv injezzat (per eżempju, Depo-Provera), jew impjant kontraċettiv (per eżempju, Implanon):** Trid tuża wkoll metodu affidabbli ta' kontraċezzjoni tat-tip barriera (ara *Tqala u treddigh*). Atripla jista' jagħmel kontraċettivi ormonali inqas possibbli li jaħdmu. Seħħew tqaliet f'nisa li kienu qed jiehdu efavirenz, komponent ta' Atripla, waqt li kienu jużaw impjant kontraċettiv, għalkemm ma giex stabbilit li t-terapija b'efavirenz ikkawżat lill-kontraċettiv biex ma jaħdimx.
- **Sertraline,** mediċina użata biex tittratta d-depressjoni, għax it-tabib tiegħek jista' jkun jeħtieġ li jibiddillek id-doża ta' sertraline.
- **Bupropion,** mediċina użata biex tittratta d-depressjoni jew biex tghinek tieqaf tpejjep, għax it-tabib tiegħek jista' jkun jeħtieġ li jibiddillek id-doża ta' bupropion.
- **Diltiazem jew mediċini simili (imsejha imblokkaturi tal-kanal tal-kalċju):** Meta tibda tiehu Atripla, it-tabib tiegħek jista' jkun jeħtieġ li jibiddillek id-doża tal-imblokkatur tal-kanal tal-kalċju.
- **Mediċini użati għall-prevenzjoni tar-rifjut tat-trapjant ta' organu (imsejha wkoll immunosoppressanti)** bħal cyclosporine, sirolimus jew tacrolimus. Meta tibda tiehu jew tieqaf tiehu Atripla, it-tabib tiegħek ser jimmonitorja mill-qrib il-livelli tal-immunosoppressant fil-plażma u jista' jkun li jkollu bżonn li jagħmel aġġustament fid-doża.
- **Warfarin jew acenocoumarol** (mediċini użati biex tnaqqas it-tagħqid tad-demmm): It-tabib tiegħek jista' jkun jeħtieġ li jibiddillek id-doża ta' warfarin jew acenocoumarol.

- **Estratti ta' Ginkgo biloba** (preparazzjoni tal-ħxejjex).
- **Metamizole**, mediċina użata biex tittratta wġiħ u deni.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiehu din il-mediċina.

In-nisa m'ghandhomx johorġu tqal waqt it-trattament b'Atripla u għal 12-il ġimgha minn dakinhar 'il quddiem. It-tabib tiegħek jista' jitolbok tagħmel test tat-tqala biex jassigura li m'intix tqila qabel tibda trattament b'Atripla.

Jekk tista' tinqabad tqila waqt li tkun qed tirċievi Atripla, jehtieg li tuża forma sikura ta' kontraċezzjoni tat-tip barriera (per eżempju, kondom) flimkien ma' metodi oħra ta' kontraċezzjoni li jinkludu orali (il-pillola) jew kontraċettivi ormonali oħra (per eżempju, impjanti, injezzjoni). Efavirenz, wiehed mill-komponenti attivi ta' Atripla, jista' jibqa' f'demmek għal xi żmien wara li titwaqqaf it-terapija. Għaldaqstant, inti għandek tibqa' tuża miżuri kontraċettivi, bħallta' hawn fuq, għal 12-il ġimgha wara li tieqaf tiehu Atripla.

Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk inti tqila jew għandek l-intenzjoni li tohroġ tqila. Jekk inti tqila, għandek tiehu Atripla biss jekk inti u t-tabib tiegħek tiddeċiedu li hemm bżonn ċar.

Difetti serji tat-twelid dehru f'feti ta' annimali u trabi ta' nisa ttrattati b'Efavirenz matul it-tqala.

Itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiehu xi mediċina.

Jekk ħadt Atripla waqt it-tqala, it-tabib jista' jagħmillek testijiet regolari tad-demem u testijiet dijanjostiċi oħra biex jimmonitorja l-iżvilupp tat-tarbija tiegħek. Fi tfal li ommhom ħadet NRTIs waqt it-tqala, il-benefiċċju mill-protezzjoni kontra l-HIV kien ikbar mir-riskju tal-effetti sekondarji.

Treddax matul trattament b'Atripla. Kemm l-HIV kif ukoll is-sustanzi ta' Atripla jistgħu jgħaddu minn ġol-halib tas-sider u jikkaġunaw hsa serja lit-tarbija tiegħek.

Sewqan u thaddim ta' magni

Atripla tista' tikkaguna sturdament, konċentrazzjoni mxekkla u hedla. Jekk tkun affettwat, issuqx u m'għandekx tagħmel użu minn għodda jew thaddem magni.

Atripla fih sodium

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

3. Kif għandek tiehu Atripla

Dejjem għandek tiehu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża rakkomandata hija:

Pillola meħuda kuljum mill-halq. Atripla għandha tittiehed fuq stonku vojta (definit komunament bħala siegħa qabel jew sagħtejn wara l-ikel) preferibbilment fil-hin tal-irqad. Dan jista' jagħmel xi effetti sekondarji (per eżempju, sturdament, hedla) anqas ta' inkwiet. Ibla' Atripla shiha mal-ilma.

Atripla għandha tittiehed kuljum.

Jekk it-tabib tiegħek jiddeċiedi li jwaqqaf wiehed mill-komponenti ta' Atripla, tista' tinghata efavirenz, emtricitabine u/jew tenofovir disoproxil separatament jew ma' mediċini oħra għat-trattament tal-infezzjoni tal-HIV tiegħek.

Jekk tiehu Atripla aktar milli suppost

Jekk aċċidentalment tiehu pilloli żejda ta' Atripla, tista' tkun f'riskju miżjud li jkollok effetti sekondarji possibbli b'din il-mediċina (ara sezzjoni 4, *Effetti sekondarji possibbli*). Ikkuntattja lit-tabib tiegħek jew lill-eqreb dipartiment tal-emergenza għal parir. Żomm il-flixkun tal-pilloli miegħek sabiex tkun tista' tiddeskrivi faċilment dak li tkun ħadt.

Jekk tinsa tiehu Atripla

Huwa importanti li ma taqbiżx doża ta' Atripla.

Jekk taqbez doża ta' Atripla fi żmien 12-il siegħa minn meta teħodha s-soltu, huwa mali tkun tista', imbagħad hu d-doża li jmiss fil-hin regolari tagħha.

Jekk ikun kwazi wasal il-hin (anqas minn 12-il siegħa) għad-doża li jmissek, jekk id-doża li tkun qbiżt. Stenna u hu d-doża li jmiss fil-hin regolari. M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull pillola li tkun insejt tiehu.

Jekk tirremetti l-pillola (inqas minn siegħa wara li tkun ħadt Atripla), għandek tiehu pillola oħra. Toqgħodx tistenna sakemm isir il-hin għad-doża li jmiss. M'hemm b'żonn li tiehu pillola oħra jekk tirremetti iktar minn siegħa wara li tkun ħadt Atripla.

Jekk tieqaf tiehu Atripla

Tiqaqx tiehu Atripla mingħajr ma tkellem lit-tabib tiegħek. It-twaqqif ta' Atripla jista' jaffettwa serjament ir-reazzjoni tiegħek għal trattament futur. Jekk titwaqqaf Atripla, kellek lit-tabib tiegħek qabel terġa' tibda tiehu l-pilloli Atripla. It-tabib tiegħek jista' jikkunsidra li jagħtik il-komponenti ta' Atripla separatament jekk qed ikollok problemi jew teħtieġ li d-doża tiegħek tiġi aġġustata.

Meta l-provvista tiegħek ta' Atripla ttejjda tonqos, gib aktar mingħand it-tabib jew l-ispiżjar tiegħek. Dan huwa importanti ħafna minn b'hekk li l-ammont tal-virus jista' jibda jiżdied jekk il-mediċina tiġi mwaqqfa anke jekk għal żmien qas. Il-virus imbagħad jista' jsir aktar diffiċli biex jiġi ttrattat.

Jekk għandek infezzjoni kemm bl-HIV kif ukoll bl-epatite B, huwa speċjalment importanti li ma twaqqafx it-trattament ta' Atripla mingħajr ma l-ewwel tkellem lit-tabib tiegħek. Xi pazjenti kellhom testijiet tad-demm fev sintomi li jindikaw li l-epatite tagħhom marret għall-aġġar wara li waqqfu emtricitabine jew tenofovir disoproxil (tnejn mit-tliet komponenti ta' Atripla). Jekk Atripla titwaqqaf it-tabib tiegħek jista' jirrakkomanda li tkompli t-trattament tal-epatite B. Jista' jkollok b'żonn testijiet tad-demm biex jiġi ċekkjat kif qed jaħdem il-fwied tiegħek għal 4 xhur wara t-twaqqif tat-trattament. F'xi pazjenti b'mard avanzat tal-fwied jew ċirrozi, it-twaqqif tat-trattament mhuwiex rakkomandat għal dan jista' jwassal li l-epatite tiegħek tmur għall-aġġar, li jista' jkun ta' theddid għall-ħajja.

→ Qnid lit-tabib tiegħek minnufih dwar sintomi godda jew mhux tas-soltu wara li twaqqaf it-trattament, partikolarment sintomi li tassoċja ma' infezzjoni tal-epatite B.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Matul it-terapija kontra l-HIV jista' jkun hemm żieda fil-piż u fil-livelli ta' lipidi u glukozju fid-demm. Dan huwa parzjalment marbut mas-saħħa u l-istil ta' ħajja mregġa' lura, u fil-każ ta' lipidi fid-demm xi kultant minnha l-mediċini kontra l-HIV infushom. It-tabib tiegħek ser jittestja għal dawn il-bidliet.

Bhal kull medicina ohra, din il-medicina tista' tikkawza effetti sekondarji, ghalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Effetti sekondarji serji possibbli: ghid lit-tabib tieghek minnufih

- **Acidozi lattika** (acidu lattiku eccessiv fid-demmm) hi effett sekondarju **rari** (jista' jaffettwa sa 1 minn kull 1,000 pazjent) izda serju li jista' jkun fatali. Dawn l-effetti sekondarji jistghu jkun sinjali ta' acidozi lattika:
 - nifs qawwi mghaggel
 - theddil
 - thossok imdardar (tqalligh), tibda tirremetti (rimettar) u ugigh fl-istonku

→ Jekk tahseb li ghandek acidozi lattika, ikkuntattja lit-tabib tieghek minnufih.

Effetti sekondarji serji possibbli ohrajn

L-effetti sekondarji li ghejjin huma **mhux komuni** (dawn jistghu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 pazjent):

- reazzjoni allergika (sensittività eccessiva) li tista' tikkawza reazzjonijiet serji tal-gilda (sindromu ta' Stevens-Johnson, eritema multiformi, ara sezzjoni 2).
- nefha tal-wicç, xufftejn, ilsien jew gerzuma
- imgiba rrabjata, ideat suwicidali, hsibijiet strambi, paranoja, ma tistax tahseb sewwa, burdata li tkun affettwata, tara jew tisma' affarijiet li ma jkunux veri hemm (allucinazzjonijiet), attentati ta' suwicidju, tibdil fil-personalita' (psikozi), katatonja (kundizzjoni fejn il-pazjent ma jkunx jista' jiçcaqlaq jew jitkellem ghal perjodu ta' zmien).
- ugigh fl-addome (stonku), ikkaġunat minn infjammazzjoni tal-frixa
- tinsa, konfużjoni, aċċessjonijiet, diskors li ma jirrihemx, roghda (tertir)
- gilda jew għajnejn sofor, ħakk, jew ugigh fl-addome (stonku) ikkaġunat minn infjammazzjoni tal-fwied
- ħsara lit-tubuli tal-kliewi

Effetti sekondarji psikjatriċi flimkien ma' daww elenkati hawn fuq jinkludu delużjonijiet (twemmin falz), newrozi. Xi pazjenti kkonfermaw suwicidju. Dawn il-problemi għandhom tendenza li jsehhw aktar spiss f'dawk li għandhom storja ta' mard mentali. Dejjem informa lit-tabib tieghek minnufih jekk ikollok dawn is-sintomi.

Effetti sekondarji tal-fwied: Jekk int ukoll infettat bil-virus tal-epatite B, tista' thoss li l-epatite tieghek tmur għall-agħar wara t-twaqqif tat-trattament (ara sezzjoni 3).

L-effetti sekondarji li ghejjin huma **rari** (dawn jistghu jaffettwaw sa 1 minn kull 1,000 pazjent):

- insufficjenza tal-fwied, li f'xi kazijiet twassal għal mewt jew għal trapjant tal-fwied. Il-biçça l-kbir tal-kazijiet sehhew f'pazjenti li digà kellhom mard tal-fwied, izda kien hemm xi ftit rapporti f'pazjenti li ma kellhom l-ebda mard eżistenti tal-fwied.
- infjammazzjoni tal-kilwa, tgħaddi ħafna awrina u thossok bil-ghatx
- ugigh fid-dahar ikkaġunat minn problemi tal-kliewi, inkluz insufficjenza tal-kliewi. It-tabib tieghek jista' jagħmel testijiet tad-demmm biex jara jekk il-kliewi tieghek humiex qed jahdmu sewwa.
- irtubija tal-ghadam (b'ugigh fl-ghadam u li xi kultant jirrizulta fi ksur) li tista' ssehh minħabba ħsara liç-çelluli tat-tubuli tal-kliewi
- fwied li jkun fih ix-xaħam

→ Jekk tahseb li ghandek kwalunkwe wiehed minn dawn l-effetti sekondarji serji, kellem lit-tabib tieghek.

L-iktar effetti sekondarji frekwenti

L-effetti sekondarji li ġejjin huma **komuni hafna** (dawn jistgħu jaffettwaw iktar minn 1 minn kull 10 pazjenti):

- sturdament, uġiġħ ta' ras, dijarea, dardir (nawsja), rimettar
- raxxijiet (inklużi tikek ħomor jew dbabar xi kultant bi nfafet u nefha tal-ġilda), li jistgħu jkunu reazzjonijiet allergiċi
- thossok dgħajjef

It-testijiet jistgħu juru wkoll:

- tnaqqis fil-livelli tal-fosfat fid-demmm
- livelli miżjuda ta' creatine kinase fid-demmm li jistgħu jirriżultaw f'ugħiġ u dgħjufija fil-muskoli

Effetti sekondarji ohrajn possibbli

L-effetti sekondarji li ġejjin huma **komuni** (dawn jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 pazjenti):

- reazzjonijiet allergiċi
- disturbi tal-koordinazzjoni u tal-bilanċ
- thossok ansjuż jew depress
- diffikultà fl-irqad, ħolm anormali, diffikultà fil-konċentrazzjoni, heċna
- uġiġħ, uġiġħ fl-istonku
- problemi bid-digestjoni li jirriżultaw fi dwejjaq wara l-ikel, thossok minfuħ, gass (flatulenza)
- telf ta' aptit
- għeja
- ħakk
- tibdil fil-kulur tal-ġilda inkluż swidja tal-ġilda f'irqajja' ta' spiss jibdeu fuq l-idejn u l-qigħan tas-saqajn

It-testijiet jistgħu juru wkoll:

- għadd baxx ta' ċelloli bojod tad-demmm (għadd imnaqqas ta' ċelloli bojod tad-demmm jista' jagħmlek suxxettibbli għall-infezzjoni)
- problemi bil-fwied u l-frixx
- aċidi grassi (trigliceridi) b'firubina jew livelli ta' zokkor fid-demmm miżjuda

L-effetti sekondarji li ġejjin huma **mhux komuni** (dawn jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 pazjent):

- kollass tal-muskoli, uġiġħ jew dgħjufija fil-muskoli
- anemija (għadd taċ-ċelloli ħomor tad-demmm baxx)
- sensazzjoni ta' tidwir jew tmejjil (vertiġni), tisfir, żanżin jew hooss persistenti iehor fil-widnejn
- vista mċajpra
- telf ta' bard
- tkabbir tas-sider fl-irġiel
- tnaqqis fl-aptit sesswali
- fwawar
- ħalq xott
- zieda fl-aptit

It-testijiet jistgħu juru wkoll:

- tnaqqis fil-potassju fid-demmm
- zidiet fil-kreatinina fid-demmm
- proteini fl-awrina
- zieda fil-kolesterol fid-demmm

Il-kollass tal-muskoli, l-irtubija tal-ghadam (b'ugħigh fl-ghadam u li xi kultant jirriżulta fi ksur), uġigh fil-muskoli, dgħufija fil-muskoli u tnaqqis fil-potassju jew fosfat fid-demm jistgħu jseħhu minhabba ħsara liċ-ċelluli tubuli tal-kliwi.

L-effetti sekondarji li ġejjin huma **rari** (dawn jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 1,000 pazjenti):

- raxx u ħakk fil-ġilda kkaġunat minn reazzjoni għad-dawl tax-xemx

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżża f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Atripla

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-flixkun u l-kartuna wara {JIS}. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħzen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità. Żomni l-flixkun magħluq sewwa.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-mezzi jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Atripla

- Is-sustanzi attivi huma efavirenz, emtricitabine u tenofovir disoproxil. Kull pillola Atripla miksija b'rita fiha 600 mg ta' efavirenz, 200 mg ta' emtricitabine u 245 mg ta' tenofovir disoproxil (bħala fumarate).
- Is-sustanzi l-oħra fil-pillola huma croscarmellose sodium, hypolose, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, sodium laurilsulfate. Irreferi għal sezzjoni 2 "Atripla fih sodium".
- Is-sustanzi l-oħra fil-kisja-rita tal-pillola huma iron oxide black, iron oxide red, macrogol 3350, poly(vinyl alcohol), talc, titanium dioxide.

Kif jidher Atripla u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli Atripla miksijin b'rita huma pilloli roża, f'għamla ta' kapsula, migrufa fuq naħa waħda bin-numru "123" u sempliċi fuq in-naħa l-oħra. Atripla tiġi fi flieken ta' 30 pillola (b'qartas tas-silika ġel li għandu jithalla fil-flixkun biex jipproteġi aħjar il-pilloli tiegħek). Id-dessikant silika ġel jinstab b'qartas separat u m'għandux jinbela'.

Id-daqsijiet tal-pakketti li ġejjin huma disponibbli: kartun ta' barra li fihom 1 flixkun ta' 30 pillola miksija b'rita u kartun ta' barra li fihom 90 (3 flieken ta' 30) pillola miksija b'rita. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u l-Manifattur

Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-Suq:

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
L-Irlanda

Il-Manifattur:

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
L-Irlanda

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tal-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

Gilead Sciences Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0) 20 718 36 98

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

España

Gilead Sciences, S.L.
Tel: + 34 91 378 98 30

Polska

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

France

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

Gilead Sciences S.r.l.
Tel: + 39 02 439201

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

Latvija

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Gilead Sciences Sweden AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 44 (0) 8000 413 700

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' .

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.