

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Atripla 600 mg/200 mg/245 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 600 mg efawirenzu, 200 mg emtrycytabiny i 245 mg dizoproksylu tenofowiru (w postaci fumaranu dizoproksylu tenofowiru).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Różowa tabletka powlekana, w kształcie kapsułki, o wymiarach 20 mm × 10,4 mm z wytłoczeniem „123” na jednej stronie, gładka na drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Atripla jest produktem złożonym efawirenzu, emtrycytabiny i fumaranu dizoproksylu tenofowiru. Wskazany jest w leczeniu osób dorosłych, w wieku 18 lat i starszych, zakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności typu 1 (HIV-1), u których doszło do zmniejszenia wirerii do poziomu RNA HIV-1 < 50 kopii/ml po stosowaniu dotychczasowej skojarzonej terapii przeciwretrowirusowej przez ponad 3 miesiące. Przed rozpoczęciem pierwszego schematu terapii przeciwretrowirusowej produktem Atripla należy upewnić się, że u pacjenta nie było niepowodzenia wirusologicznego w odpowiedzi na jakiegokolwiek wcześniejsze leczenie przeciwretrowirusowe oraz nie stwierdzono zakażenia ukrytymi szczepami wirusa z mutacjami powodującymi znaczącą oporność na którykolwiek z trzech składników produktu Atripla (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Wykazanie korzyści z zastosowania produktu Atripla oparto głównie na wynikach badania klinicznego trwającego 48 tygodni, w którym pacjentom ze stabilnym zmniejszeniem wirerii, zamieniono skojarzoną terapię przeciwretrowirusową na produkt Atripla (patrz punkt 5.1). Obecnie brak danych z zastosowaniem produktu Atripla w badaniach klinicznych u pacjentów dotychczas nieleczonych lub leczonych wcześniej intensywnie.

Brak danych potwierdzających stosowanie produktu Atripla w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Terapia powinna być rozpoczęta przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu zakażenia HIV.

Dawkowanie

Dorośli

Zalecana dawka produktu Atripla to jedna tabletka zażywana doustnie, raz na dobę.

Jeśli pacjent pominął dawkę produktu Atripla i minęło mniej niż 12 godzin od zwykłej pory przyjmowania dawki, powinien jak najszybciej przyjąć produkt Atripla i powrócić do zwykłego schematu dawkowania. Jeśli pacjent pominął dawkę produktu Atripla i minęło więcej niż 12 godzin,

a zbliża się czas przyjęcia następnej dawki, nie powinien przyjmować pominiętej dawki i po prostu powrócić do zwykłego schematu dawkowania.

Jeśli w ciągu 1 godziny od przyjęcia produktu Atripla u pacjenta wystąpiły wymioty, powinien on przyjąć kolejną tabletkę. Jeśli wymioty wystąpią po upływie więcej niż 1 godziny od przyjęcia produktu Atripla, nie jest konieczne przyjmowanie drugiej dawki.

Zalecane jest, aby produkt Atripla przyjmować na czczo, ponieważ pokarm może powodować zwiększone narażenie na efawirenz, co może prowadzić do zwiększenia częstości występowania objawów niepożądanych (patrz punkty 4.4 i 4.8). W celu poprawy tolerancji efawirenzu, ze względu na działania niepożądane dotyczące układu nerwowego, zaleca się przyjmowanie dawki przed snem (patrz punkt 4.8).

Przewiduje się, że narażenie na tenofowir (AUC) będzie o około 30% mniejsze po podaniu produktu Atripla na czczo niż po podaniu podczas posiłku pojedynczego składnika - dizoproksylu tenofowiru (patrz punkt 5.2). Nie są dostępne dane dotyczące klinicznego znaczenia zmniejszonego narażenia farmakokinetycznego na lek. U pacjentów ze zmniejszeniem wiremii można się spodziewać, że znaczenie kliniczne tego zjawiska będzie ograniczone (patrz punkt 5.1).

Gdy wskazane jest przerwanie leczenia jednym ze składników produktu Atripla lub gdy konieczna jest modyfikacja dawki, dostępne są produkty zawierające oddzielnie efawirenz, emtrycyabinę i dizoproksyl tenofowiru. Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego każdego z nich.

Jeśli przerywa się leczenie produktem Atripla, należy uwzględnić długi okres półtrwania efawirenzu (patrz punkt 5.2) oraz długi wewnątrzkomórkowy okres półtrwania tenofowiru i emtrycyabinę. Ze względu na występujące wśród pacjentów zróżnicowanie tych parametrów oraz kwestie dotyczące rozwoju oporności, należy zapoznać się z wytycznymi leczenia HIV, również biorąc pod uwagę powód przerwania podawania.

Modyfikacja dawki leku: jeśli u pacjentów o masie ciała 50 kg lub większej jednocześnie stosuje się produkt Atripla i ryfampicynę, można rozważyć podawanie dodatkowej dawki efawirenzu, wynoszącej 200 mg na dobę (dawka całkowita 800 mg) (patrz punkt 4.5).

Szczególne populacje pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Należy zachować ostrożność, podając produkt Atripla osobom w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

Produkt Atripla nie jest zalecany dla pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny, CrCl < 50 ml/min). U pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek konieczna jest modyfikacja przerwy między podaniem dawki emtrycyabinę a podaniem dawki dizoproksylu tenofowiru, czego nie można osiągnąć stosując tabletkę złożoną (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie badano farmakokinetyki produktu Atripla u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Pacjentów z lekką chorobą wątroby (grupa A w skali Childa-Pugha-Turcotte'a, CPT) można leczyć zwykle zalecaną dawką produktu Atripla (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2). Pacjentów należy starannie obserwować ze względu na objawy niepożądane, szczególnie zależne od efawirenzu objawy dotyczące układu nerwowego (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Jeśli przerwie się podawanie produktu Atripla pacjentom zakażonym równocześnie HIV i HBV, należy ich ściśle kontrolować w celu wykrycia objawów zaostrzenia zapalenia wątroby (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Atripla u dzieci w wieku poniżej 18 lat (patrz punkt 5.2).

Sposób podawania

Tabletki produktu Atripla należy połykać w całości popijając wodą, raz na dobę.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (grupa C w skali CPT) (patrz punkt 5.2).

Równoczesne podawanie terfenadyny, astemizolu, cyzaprydu, midazolamu, triazolamu, imozolamu, beprydylu lub alkaloidów sporyszu (na przykład ergotaminy, dihydroergotaminy, ergotowiny i metyloergonowiny). Efavirenz konkuruje z nimi o cytochrom P450 (CYP) 3A4, co mogłoby powodować zahamowanie metabolizmu tych leków i stwarzać możliwość wystąpienia ciężkich i (lub) zagrażających życiu objawów niepożądanych (na przykład zaburzeń rytmu serca, przedłużającego się działania uspokajającego lub depresji oddechowej) (patrz punkt 4.5).

Równoczesne podawanie z elbaswirem/grazoprewirem ze względu na oczekiwane znaczne zmniejszenie stężenia elbaswiru i grazoprewiru w osoczu. Działanie to wynika z indukcji CYP3A4 lub P-gp przez efawirenz i może spowodować utratę działania leczniczego elbaswiru/grazoprewiru (patrz punkt 4.5).

Równoczesne podawanie worykonazolu. Efavirenz znacząco zmniejsza stężenie worykonazolu w osoczu, podczas gdy worykonazol również znacząco zwiększa stężenie efawirenzu w osoczu. Ponieważ Atripla jest skojarzeniem ustalonych dawek, dlatego nie jest możliwa modyfikacja dawki efawirenzu (patrz punkt 4.5).

Równoczesne podawanie preparatów ziołowych zawierających ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*) ze względu na ryzyko zmniejszenia się stężenia efawirenzu w osoczu i osłabienia jego działania leczniczego (patrz punkt 4.5).

Podawanie pacjentom z:

- stwierdzonym w wywiadzie rodzinnym nagłym zgonem lub wrodzonym wydłużeniem odstępu QTc w elektrokardiogramach lub z jakimkolwiek innym stanem klinicznym, który wydłuża odstępek QTc,
- stwierdzoną w wywiadzie objawową arytmia lub klinicznie istotną bradykardią, lub zastoinową niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory,
- ciężkimi zaburzeniami równowagi elektrolitowej, np. hipokaliemia lub hipomagnezemia.

Jednoczesne podawanie z lekami o znanym działaniu wydłużającym odstępek QTc (działanie proarytmiczne).

Do takich leków należą:

- leki przeciwaritmiczne klasy IA i III,
- leki neuroleptyczne, leki przeciwdepresyjne,
- niektóre antybiotyki, w tym należące do następujących grup: antybiotyki makrolidowe, fluorochinolony, imidazolowe i triazolowe leki przeciwgrzybicze,
- niektóre leki przeciwhistaminowe niewywierające działania uspokajającego (terfenadyna, astemizol),
- cyzapryd,
- flekainid,
- niektóre leki przeciwmalaryczne,

- metadon (patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Równoczesne podawanie innych produktów leczniczych

Produktu złożonego Atripla nie należy podawać równocześnie z innymi produktami leczniczymi zawierającymi te same substancje czynne: emtrycyabinę lub dizoproksyl tenofowiru. Produktu Atripla nie należy podawać równocześnie z produktami leczniczymi zawierającymi efawirenz, o ile nie jest to niezbędne w celu modyfikacji dawki leku, np. z ryfampicyną (patrz punkt 4.2). Ze względu na podobieństwa z emtrycyabiną, produktu Atripla nie należy podawać jednocześnie z innymi analogami cytydyny, takimi jak lamiwudyna (patrz punkt 4.5). Produktu Atripla nie należy stosować jednocześnie z dipiwoksylem adefowiru ani z produktami leczniczymi zawierającymi alafenamid tenofowiru.

Równoczesne podawanie produktu Atripla i dydanozyny nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

Równoczesne podawanie produktu Atripla i sofosbuwiru oraz welpataswiru lub sofosbuwiru/welpataswiru/woksylaprewiru nie jest zalecane, ponieważ po równoczesnym podawaniu z efawirenzem może nastąpić zmniejszenie stężenia welpataswiru i woksylaprewiru w osoczu, co prowadzi do ograniczenia działania leczniczego sofosbuwiru i welpataswiru lub sofosbuwiru/welpataswiru/woksylaprewiru (patrz punkt 4.5).

Nie są dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Atripla w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania wyciągów z miłozębu dwuklapowego (*Ginkgo biloba*) (patrz punkt 4.5).

Zmiana przeciwretrowirusowego inhibitora proteazy na produkt Atripla

Obecnie dostępne dane wskazują na następującą tendencję: u pacjentów poddawanych leczeniu przeciwretrowirusowemu inhibitorami proteazy zmiana na produkt Atripla może prowadzić do osłabienia reakcji na leczenie (patrz punkt 5.1). U pacjentów tych należy uważnie kontrolować, czy nie zwiększa się miano wirusa oraz obserwować ich pod względem objawów niepożądanych, ponieważ profil bezpieczeństwa efawirenz różni się od profilu inhibitorów proteazy.

Zakażenia oportunistyczne

U pacjentów przyjmujących produkt Atripla lub inne leki przeciwretrowirusowe nadal mogą występować zakażenia oportunistyczne i inne powikłania zakażenia HIV, dlatego powinni oni pozostawać pod ścisłą obserwacją kliniczną prowadzoną przez lekarzy mających doświadczenie w leczeniu pacjentów z chorobami związanymi z HIV.

Przenoszenie HIV

Choć wykazano, że skuteczna supresja wirusa za pomocą terapii przeciwretrowirusowej znacznie zmniejsza ryzyko przeniesienia zakażenia drogą płciową, nie można wykluczyć resztkowego ryzyka. Należy przestrzegać środków ostrożności w celu uniknięcia zakażenia, zgodnie z wytycznymi krajowymi.

Wpływ pokarmu

Podawanie produktu Atripla z pokarmem może zwiększać narażenie na efawirenz (patrz punkt 5.2) i może prowadzić do zwiększenia częstości występowania objawów niepożądanych (patrz punkt 4.8). Zalecane jest, aby produkt Atripla przyjmować na czczo, przed snem.

Choroby wątroby

Farmakokinetyka, bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Atripla u pacjentów ze znaczącymi zaburzeniami czynności wątroby nie zostały ustalone (patrz punkt 5.2). Produkt Atripla jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3) i nie jest zalecany do stosowania u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Ze względu na znaczny udział układu CYP w metabolizmie efawirenzu, należy zachować ostrożność podczas podawania produktu Atripla pacjentom z lekkimi zaburzeniami czynności wątroby. Pacjentów tych należy uważnie obserwować w celu wykrycia objawów niepożądanych efawirenzu, szczególnie ze strony układu nerwowego. Należy przeprowadzać okresowe badania laboratoryjne w celu określenia nasilenia choroby wątroby (patrz punkt 4.2).

U pacjentów z uprzednio istniejącymi zaburzeniami czynności wątroby, w tym z przewlekłym, czynnym zapaleniem wątroby, podczas skojarzonej terapii przeciwretrowirusowej (ang. combination antiretroviral therapy, CART) częściej występują nieprawidłowości czynności wątroby, dlatego też należy ich obserwować zgodnie ze standardowym postępowaniem. Jeżeli stwierdza się pogorszenie w przebiegu choroby wątroby lub długotrwałe zwiększenie aktywności aminotransferaz i bilirubiny do wartości przewyższających 5-krotnie górną granicę wartości prawidłowych, należy rozważyć stosunek korzyści z kontynuowania leczenia produktem Atripla do ryzyka znacznego działania toksycznego na wątrobę. U tych pacjentów należy rozważyć przerwanie lub odstawienie leku (patrz punkt 4.8).

U pacjentów leczonych innymi produktami leczniczymi, które mają działanie toksyczne na wątrobę, zaleca się również badania kontrolne enzymów wątrobowych.

Zdarzenia wątrobowe

Po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano kilka przypadków niewydolności wątroby, występującej u pacjentów, u których nie notowano uprzednio ani zaburzeń czynności wątroby, ani możliwych do stwierdzenia czynników ryzyka (patrz punkt 4.8). U każdego pacjenta należy uwzględnić kontrolowanie enzymów wątrobowych niezależnie od odnotowanych wcześniej zaburzeń czynności wątroby ani innych czynników ryzyka.

Pacjenci równocześnie zakażeni HIV i wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) lub C (HCV)

Pacjenci z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C, poddawani CART, są narażeni na zwiększone ryzyko ciężkich i mogących prowadzić do zgonu objawów niepożądanych ze strony wątroby.

W celu zapewnienia optymalnego schematu leczenia zakażenia HIV u pacjentów równocześnie zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV), lekarze powinni uwzględnić aktualne wytyczne dotyczące terapii zakażenia HIV.

Jeśli równocześnie stosuje się leki przeciwwirusowe w terapii wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C, należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego każdego z nich.

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Atripla w leczeniu przewlekłego zakażenia HBV nie zostały ustalone. W badaniach farmakodynamicznych emtrycytabina i tenofowir, zarówno pojedynczo, jak i w skojarzeniu, wykazywały działanie przeciw HBV (patrz punkt 5.1).

Na ograniczonego doświadczenia klinicznego wynika, że emtrycytabina i dizoproksyl tenofowiru działają przeciwko HBV, kiedy stosowane są w celu opanowania zakażenia HIV w skojarzonej terapii przeciwretrowirusowej. Zaprzaśanie leczenia produktem Atripla u pacjentów zakażonych równocześnie HIV i HBV może wiązać się z ciężkim zaostrzeniem zapalenia wątroby. Jeśli pacjent zakażony równocześnie HIV i HBV zaprzestaje leczenia produktem Atripla, należy ściśle kontrolować zarówno jego stan kliniczny, jak i wyniki badań laboratoryjnych, przez co najmniej 4 miesiące po odstawieniu produktu Atripla. W razie konieczności należy ponownie zastosować leczenie przeciw HBV. U pacjentów z zaawansowaną chorobą wątroby lub marskością wątroby nie zaleca się przerywania leczenia, ponieważ zaostrzenie zapalenia wątroby występujące po zakończeniu leczenia może prowadzić do dekompensacji czynności wątroby.

Wydłużenie QTc

Obserwowano wydłużenie odstępu QTc podczas stosowania efawirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1). U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia arytmii typu torsade de pointes lub otrzymujących leki o znanym potencjale wywoływania torsade de pointes należy rozważyć zastosowanie produktów alternatywnych do produktu Atripla.

Objawy psychiczne

U pacjentów przyjmujących efawirenz zanotowano objawy niepożądane w postaci zaburzeń psychicznych. Wydaje się, że pacjenci, u których w wywiadzie występowały choroby psychiczne, są bardziej narażeni na ciężkie działania niepożądane w postaci zaburzeń psychicznych. Złuszczając ciężka depresja występowała dużo częściej u pacjentów, którzy w przeszłości przebyli depresję. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano ciężką depresję, zgony w wyniku samobójstwa, omamy, zachowania przypominające psychozy oraz katatonie. Należy poinformować pacjentów, że w razie wystąpienia takich objawów, jak: ciężka depresja, psychoza lub myśli samobójcze, należy natychmiast zgłosić się do lekarza, który oceni, czy takie objawy mogą mieć związek z przyjmowaniem efawirenu. Jeśli tak, to należy określić, czy ryzyko dalszego stosowania leku przeważa nad korzyściami z leczenia (patrz punkt 4.8).

Objawy ze strony układu nerwowego

W badaniach klinicznych, u pacjentów przyjmujących efawirenz w dawce dobowej 600 mg opisywano często m.in. takie działania niepożądane, jak: zawroty głowy, bezsenność, senność, zaburzenia koncentracji i niezwykle sny. Zawroty głowy były opisywane również w badaniach klinicznych nad emtrycytabiną i dizoproksylem tenofowiru. Ból głowy odnotowano w badaniach klinicznych nad emtrycytabiną (patrz punkt 4.8). Objawy ze strony układu nerwowego, związane z efawirenzem, zwykle rozpoczynały się w ciągu pierwszego lub drugiego dnia leczenia i na ogół ustępowały po pierwszych 2-4 tygodniach. Należy poinformować pacjenta, że gdyby takie działania niepożądane wystąpiły, jest prawdopodobne, że nastąpią w trakcie dalszego stosowania leku oraz że takie objawy nie zwiastują rozwoju rzadziej występujących objawów psychicznych.

Drgawki

U pacjentów przyjmujących efawirenz rzadko obserwowano drgawki; zazwyczaj byli to pacjenci, u których już wcześniej występowały napady drgawek. U pacjentów przyjmujących jednocześnie przeciwdrgawkowe produkty lecznicze, metabolizowane głównie w wątrobie, takie jak fenytoina, karbamazepina i fenobarbital, może być konieczne okresowe kontrolowanie stężenia tych substancji w osoczu. W badaniu dotyczącym interakcji między lekami, podczas jednoczesnego stosowania karbamazepiny i efawirenu zmniejszało się stężenie karbamazepiny w osoczu (patrz punkt 4.5). Należy zachować ostrożność, jeżeli u pacjenta występowały wcześniej drgawki.

Zaburzenia czynności nerek

Nie zaleca się podawania produktu Atripla pacjentom z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 50 ml/min). U pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek konieczna jest modyfikacja dawki emtrycytabiny i dizoproksylu tenofowiru, czego nie można osiągnąć stosując tabletki złożone (patrz punkty 4.2 i 5.2). Należy unikać podawania produktu Atripla jednocześnie z produktami leczniczymi o działaniu nefrotoksycznym lub w krótkim czasie po ich odstawieniu. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania produktu Atripla i leków o działaniu nefrotoksycznym (np. aminoglikozydów, amfoterycyny B, foskarnetu, gancyklowiru, pentamidyny, wankomycyny, cydofowiru, interleukiny-2), należy co tydzień kontrolować czynność nerek (patrz punkt 4.5).

Po rozpoczęciu stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) w dużych dawkach lub wielokrotnego ich stosowania zgłaszano przypadki ostrej niewydolności nerek u pacjentów leczonych

dizoproksylem tenofowiru i z czynnikami ryzyka zaburzeń czynności nerek. Jeśli produkt Atripla podaje się równocześnie z NLPZ, należy odpowiednio kontrolować czynność nerek.

Podczas stosowania dizoproksylu tenofowiru w praktyce klinicznej obserwowano niewydolność nerek, zaburzenia czynności nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny, hipofosfatemię i zaburzenia czynności kanalikula bliższego nerki (w tym zespół Fanconiego) (patrz punkt 4.8).

U każdego pacjenta przed rozpoczęciem leczenia produktem Atripla zaleca się obliczenie klirensu kreatyniny, jak również kontrolowanie czynności nerek (klirens kreatyniny i stężenie fosforanów w surowicy) po dwóch do czterech tygodni leczenia, po trzech miesiącach leczenia, a następnie co trzy do sześciu miesięcy u pacjentów bez czynników ryzyka zaburzeń czynności nerek. U pacjentów z ryzykiem niewydolności nerek, stwierdzonym aktualnie lub w przeszłości, konieczne jest częstsze kontrolowanie czynności nerek.

Jeżeli u któregoś pacjenta otrzymującego produkt Atripla stężenie fosforanów w surowicy wynosi $<1,5$ mg/dl ($0,48$ mmol/l) lub jeśli klirens kreatyniny zmniejszył się do <50 ml/min, należy w ciągu jednego tygodnia powtórnie ocenić czynność nerek, w tym oznaczyć stężenie glukozy i potasu we krwi oraz stężenie glukozy w moczu (patrz punkt 4.8 Zaburzenia czynności kanalikula bliższego nerki). Ponieważ Atripla jest produktem złożonym i przerwy pomiędzy kolejnymi dawkami poszczególnych składników nie mogą być zmienione, leczenie produktem Atripla należy przerwać, jeśli u pacjenta potwierdzono, że klirens kreatyniny < 50 ml/min lub stężenie fosforanów w surowicy zmniejszyło się do $< 1,0$ mg/dl ($0,32$ mmol/l). Przerwanie leczenia produktem Atripla należy również rozważyć w przypadku postępującego pogarszania się czynności nerek, jeśli nie zidentyfikowano żadnej innej przyczyny. Jeżeli wskazane jest przerwanie leczenia jednym ze składników produktu lub gdy konieczna jest modyfikacja dawkowania, dostępne są produkty zawierające oddzielnie efawirenz, emtrycyabinę i dizoproksyl tenofowiru.

Wpływ na kości

Zmiany w obrębie kości, takie jak osteomalacja, które mogą objawiać się jako utrzymujący się lub pogarszający się ból kości oraz które niekiedy mogą przyczyniać się do złamań, mogą być związane z zaburzeniami czynności kanalikula bliższego nerki wywołanymi przez dizoproksyl tenofowiru (patrz punkt 4.8).

Dizoproksyl tenofowiru może również powodować zmniejszenie gęstości mineralnej kości (BMD, ang. *bone mineral density*). Podczas kontrolowanego, trwającego 144 tygodnie badania klinicznego z udziałem pacjentów uprzednio nieleczonych przeciwretrowirusowo, porównywano dizoproksyl tenofowiru ze stawudyną stosowane w skojarzeniu z lamiwudyną i efawirenzem. W obu leczonych grupach zaobserwowano niewielkie zmniejszenie BMD biodra i kręgosłupa. W porównaniu do wartości początkowych, w 144. tygodniu leczenia zmniejszenie gęstości mineralnej kości kręgosłupa i zmiany w biomarkarach kości były znacząco większe w grupie przyjmującej dizoproksyl tenofowiru. W tej grupie pacjentów do 96. tygodnia leczenia zmniejszenie gęstości mineralnej kości biodra było znacząco większe. Jednakże w tym badaniu po 144 tygodniach nie wystąpiło zwiększone ryzyko złamań, jak też było dowodów wskazujących na znaczące pod względem klinicznym zmiany w obrębie kości.

W innych badaniach (prospektywnych i przekrojowych) największe zmniejszenia BMD obserwowano u pacjentów leczonych dizoproksylem tenofowiru stanowiącym element schematu zawierającego wzmocniony inhibitor proteazy. Ogólnie, w kontekście zmian w obrębie kości związanych ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru oraz ograniczonych danych długoterminowych dotyczących wpływu dizoproksylu tenofowiru na zdrowie kości oraz ryzyko wystąpienia złamania, alternatywne schematy leczenia należy rozważyć u pacjentów z osteoporozą, narażonych na wysokie ryzyko złamań.

W przypadku podejrzenia występowania lub stwierdzenia zmian w obrębie kości należy przeprowadzić odpowiednią konsultację.

Reakcje skórne

Podczas stosowania produktów zawierających poszczególne składniki produktu Atripla opisywano występowanie lekkiej lub średnio nasilonej wysypki. Wysypka związana z podawaniem efawirenu zwykle ustępowała podczas kontynuacji leczenia. Zastosowanie odpowiednich leków przeciwhistaminowych i (lub) kortykosteroidów może poprawić tolerancję produktu i przyspieszyć ustępowanie wysypki. U mniej niż 1% pacjentów leczonych efawirenzem opisano występowanie ciężkiej wysypki połączonej z tworzeniem się pęcherzy, wilgotnym złuszczeniem naskórka lub powstawaniem owrzodzeń (patrz punkt 4.8). Częstość występowania rumienia wielopostaciowego lub zespołu Stevensa-Johnsona wynosiła około 0,1%. Produkt Atripla należy odstawić, jeśli pojawi się u pacjenta ciężka wysypka połączona z tworzeniem się pęcherzyków, złuszczeniem naskórka, zajęciem błon śluzowych lub gorączką. Zgromadzone doświadczenia związane ze stosowaniem efawirenu u pacjentów, którzy zaprzestali leczenia innymi lekami przeciwretrowirusowymi, należącymi do grupy nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy, są ograniczone. Produkt Atripla nie jest zalecany do stosowania u pacjentów, u których wystąpiły zagrażające życiu odczyny skórne (np. zespół Stevensa-Johnsona) podczas leczenia nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy.

Masa ciała i parametry metaboliczne

Podczas leczenia przeciwretrowirusowego może wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Takie zmiany mogą być częściowo związane z opanowaniem choroby i stylem życia. W odniesieniu do lipidów, w niektórych przypadkach istnieją dowody, że zmiany te wynikają z leczenia, podczas gdy w odniesieniu do zwiększenia masy ciała nie ma przekonujących dowodów na powiązanie z konkretnym leczeniem. W monitorowaniu stężenia lipidów i glukozy we krwi należy kierować się ustalonymi wytycznymi dotyczącymi leczenia zakażenia HIV. Zaburzenia gospodarki tłuszczowej należy leczyć w klinicznie właściwy sposób.

Zaburzenia mitochondrialne po narażeniu w okresie życia płodowego

Analogi nukleozydów i nukleotydów mogą w różnym stopniu wpływać na czynność mitochondriów, co jest w największym stopniu widoczne w przypadku stawudyny, dydanozyny i zydowudyny. Zgłaszano występowanie zaburzeń czynności mitochondriów u niemowląt bez wykrywalnego HIV, narażonych w okresie życia płodowego i (lub) po urodzeniu na działanie analogów nukleozydów; dotyczyły one głównie schematów leczenia zawierających zydowudynę. Główne działania niepożądane, jakie zgłaszano, to zaburzenia czynności układu krwiotwórczego (niedokrwistość, neutropenia) i zaburzenia metabolizmu (nadmiar mleczanów, zwiększone stężenie lipazy). Zaburzenia te często były przemijające. Rzadko zgłaszano ujawniające się z opóźnieniem zaburzenia neurologiczne (zwiększenie napięcia mięśniowego, drgawki, zaburzenia zachowania). Obecnie nie wiadomo, czy tego typu zaburzenia neurologiczne są przemijające czy trwałe. Należy wziąć pod uwagę powyższe wyniki w przypadku każdego dziecka narażonego w okresie życia płodowego na działanie analogów nukleozydów i nukleotydów, u którego występują ciężkie objawy kliniczne, szczególnie neurologiczne, o nieznanej etiologii. Powyższe wyniki nie stanowią podstawy do odrzucenia obecnych zaleceń poszczególnych państw dotyczących stosowania u ciężarnych kobiet terapii przeciwretrowirusowej w celu zapobiegania wertykalnemu przeniesieniu HIV z matki na dziecko.

Zespół reaktywacji immunologicznej

U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem immunologicznym w czasie rozpoczynania CART wystąpić może reakcja zapalna na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne, powodująca wystąpienie ciężkich objawów klinicznych lub nasilenie objawów. Zwykle reakcje tego typu obserwowane są w ciągu kilku pierwszych tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia CART. Typowymi przykładami są: zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*. Wszystkie objawy stanu zapalnego są wskazaniem do przeprowadzenia badania i zastosowania w razie konieczności odpowiedniego leczenia.

Zaobserwowano także przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby) w przebiegu reaktywacji immunologicznej, jednak czas do ich wystąpienia jest zmienny i zdarzenia te mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

Martwica kości

Chociaż uważa się, że etiologia tego schorzenia jest wieloczynnikowa (związana ze stosowaniem kortykosteroidów, spożywaniem alkoholu, ciężką immunosupresją, podwyższonym wskaźnikiem masy ciała), odnotowano przypadki martwicy kości, zwłaszcza u pacjentów z zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV i (lub) poddanych długotrwałemu stosowaniu CART. Należy poradzić pacjentom, by zwrócili się do lekarza, jeśli odczuwają bóle w stawach, sztywność stawów lub trudności w poruszaniu się.

Pacjenci z ukrytymi mutacjami HIV-1

Należy unikać podawania produktu Atripla pacjentom zakażonym HIV-1 z ukrytą mutacją K65R, M184V/I lub K103N (patrz punkty 4.1 i 5.1).

Osoby w podeszłym wieku

Nie przeprowadzono badań nad produktem Atripla z udziałem pacjentów w wieku powyżej 65 lat. U pacjentów w podeszłym wieku istnieje większe prawdopodobieństwo osłabionej czynności wątroby lub nerek, dlatego też należy zachować ostrożność w czasie stosowania produktu Atripla u osób w podeszłym wieku (patrz punkt 4.2).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Atripla zawiera efawirenz, emtrycyabinę i dizomoksyl tenofowiru, więc każde interakcje zidentyfikowane dla tych substancji mogą dotyczyć produktu Atripla. Badania dotyczące interakcji z tymi substancjami przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Produktu złożonego Atripla nie należy podawać jednocześnie z innymi lekami zawierającymi składniki: emtrycyabinę lub dizomoksyl tenofowiru. Produktu Atripla nie należy podawać równocześnie z produktami leczniczymi zawierającymi efawirenz, o ile nie jest to niezbędne w celu modyfikacji dawki leku, np. z ryfampicyną (patrz punkt 4.2). Produktu Atripla nie należy podawać jednocześnie z innymi analogami cytydyny, takimi jak lamiwudyna, ze względu na podobieństwo z emtrycyabiną. Produktu Atripla nie należy podawać jednocześnie z dipiwoksylen adefowiru ani z produktami leczniczymi zawierającymi alafenamid tenofowiru.

W warunkach *in vivo* efawirenz jest induktorem enzymów CYP3A4, CYP2B6 i UGT1A1. Podczas jednoczesnego stosowania z efawirenzem związków będących substratami tych enzymów, ich stężenia w osoczu krwi mogą być zmniejszone. Efawirenz może być induktorem enzymów CYP2C19 i CYP2C9; jednak w warunkach *in vitro* obserwowano również hamowanie, a wynik netto jednoczesnego stosowania z substratami tych enzymów nie jest wyjaśniony (patrz punkt 5.2).

Jednoczesne podawanie efawirenu z metamisolem, który jest induktorem enzymów metabolizujących, w tym CYP2B6 i CYP3A4, może zmniejszyć stężenie efawirenu w osoczu i zmniejszyć skuteczność kliniczną. Dlatego też zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego podawania metamisolu i efawirenu; w stosownych przypadkach należy monitorować odpowiedź kliniczną i (lub) stężenie leku.

Narażenie na efawirenz może być zwiększone podczas jednoczesnego podawania z produktami leczniczymi (np. rytonawirem) lub pokarmami (np. sokiem grejpfrutowym), hamującymi aktywność CYP3A4 lub CYP2B6. Związki lub preparaty ziołowe (np. wyciągi z miłorzębu dwuklapowego (*Ginkgo biloba*) i ziele dziurawca), które indukują te enzymy, mogą prowadzić do zmniejszenia

stężenia efawirenu w osoczu. Jednoczesne stosowanie ziele dziurawca jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Nie zaleca się jednoczesnego stosowania wyciągów z miłorzębu dwuklapowego (*Ginkgo biloba*) (patrz punkt 4.4).

Badania *in vitro* oraz kliniczne badania farmakokinetycznych interakcji wskazują, że możliwość wystąpienia interakcji emtrycytabiny i dizoproksylu tenofowiru z innymi produktami leczniczymi, zachodzących za pośrednictwem CYP, jest mała.

Interakcja z testem kanabinolowym

Efawirenz nie wiąże się z receptorami kanabinolowymi. W związku z badaniami przesiewowymi u osób niezakażonych i pacjentów zakażonych HIV, przyjmujących efawirenz zgłaszano fałszywie dodatnie wyniki testu wykrywającego kanabinol w moczu. W takich przypadkach zaleca się przeprowadzenie potwierdzającego testu bardziej specyficzną metodą, taką jak chromatografia gazowa lub spektrometria masowa.

Przeciwwskazane równoczesne stosowanie

Produktu Atripla nie stosować jednocześnie z terfenadyną, astemizolem, cyzaprydem, midazolamem, triazolamem, pimozydem, beprydydem ani z alkaloidami sporyszu (na przykład ergotaminą, dihydroergotaminą, ergonowiną i metyloergonowiną), gdyż hamowanie ich metabolizmu może prowadzić do wystąpienia ciężkich zdarzeń zagrażających życiu (patrz punkt 4.3).

Elbaswir/grazoprewir: Przeciwwskazane jest równoczesne podawanie produktu Atripla z elbaswirem/grazoprewirem, ponieważ może to prowadzić do straty odpowiedzi wirusologicznej na elbaswir/grazoprewir (patrz punkt 4.3 i Tabela 1).

Worykonazol: jednoczesne stosowanie standardowych dawek efawirenu i worykonazolu jest przeciwwskazane. Ponieważ Atripla jest produktem złożonym, nie ma możliwości zmiany dawkowania samego efawirenu; dlatego worykonazolu i produktu Atripla nie należy stosować jednocześnie (patrz punkt 4.3 i tabela 1).

Ziele dziurawca (Hypericum perforatum): przeciwwskazane jest jednoczesne podawanie produktu Atripla oraz preparatów ziołowych zawierających ziele dziurawca. Stężenie efawirenu w osoczu może się zmniejszyć w wyniku jednoczesnego stosowania ziele dziurawca, z powodu indukcji przez ziele dziurawca enzymów metabolizujących lek i (lub) białek transportujących. Jeśli pacjent już przyjmuje ziele dziurawca, należy je odstawić, sprawdzić poziom wirerii i, jeśli to możliwe, stężenie efawirenu. Stężenie efawirenu może zwiększyć się po odstawieniu ziele dziurawca. Działanie indukujące ziele dziurawca może utrzymywać się przez przynajmniej 2 tygodnie po zakończeniu jego stosowania (patrz punkt 4.3).

Leki wydłużające odstęp QT: Przeciwwskazane jest stosowanie produktu Atripla jednocześnie z lekami, o których wiadomo, że powodują wydłużenie odstępu QTc lub mogą prowadzić do wystąpienia arytmii typu torsade de pointes, takimi jak: leki przeciwaritmiczne klasy IA i III, leki neuroleptyczne i przeciwdepresyjne, niektóre antybiotyki, w tym należące do następujących grup: antybiotyki makrolidowe, fluorochinolony, imidazolowe i triazolowe leki przeciwgrzybicze, niektóre leki przeciwhistaminowe niewywierające działania uspokajającego (terfenadyna, astemizol), cyzapryd, flekainid, niektóre leki przeciwmalaryczne i metadon (patrz punkt 4.3).

Niezalecane równoczesne stosowanie

Atazanawir i rytonawir: brak wystarczających danych w celu ustalenia zaleceń dotyczących dawkowania atazanawiru i rytonawiru w skojarzeniu z produktem Atripla. Z tego względu nie zaleca się jednoczesnego stosowania atazanawiru ani rytonawiru z produktem Atripla (patrz tabela 1).

Dydanozyna: nie jest zalecane jednoczesne podawanie dydanozyny z produktem Atripla (patrz tabela 1).

Sofosbuwir i welpataswir oraz sofosbuwir/welpataswir/woksylaprewir: nie jest zalecane jednoczesne podawanie sofosbuwiru i welpataswiru lub sofosbuwiru/welpataswiru/woksylaprewiru z produktem Atripla (patrz punkt 4.4 i tabela 1).

Produkty lecznicze eliminowane przez nerki: ponieważ eliminacja emtrycytabiny i tenofoowiru z organizmu zachodzi głównie przez nerki, jednoczesne stosowanie produktu Atripla z produktami leczniczymi powodującymi ograniczenie czynności nerek lub konkurującymi z nimi w procesie aktywnego wydzielania w kanalikach nerkowych (np. cydofowir) może spowodować podwyższenie w surowicy stężeń emtrycytabiny, tenofoowiru i (lub) jednocześnie stosowanych leków.

Należy unikać stosowania produktu Atripla jednocześnie z produktami leczniczymi o działaniu nefrotoksycznym lub w krótkim czasie po ich odstawieniu. Przykłady niektórych z nich, to między innymi: aminoglikozydy, amfoterycyna B, foskarnet, gancyklowir, pentamidyna, wankomycyna, cydofowir czy interleukina-2 (patrz punkt 4.4).

Inne interakcje

W tabelach poniżej wymieniono interakcje zachodzące między produktem Atripla albo jego składnikiem lub poszczególnymi składnikami a innymi produktami leczniczymi (zwiększenie stężenia oznaczono jako „↑”, zmniejszenie stężenia jako „↓”, brak zmiany stężenia jako „↔”, dawkowanie dwa razy na dobę jako „2 × d.”, raz na dobę jako „1 × d.”, a co 8 godzin jako „co 8 godz.”). Jeśli było to możliwe, w nawiasach podano 90% przedziały ufnosci.

Tabela 1: interakcje pomiędzy produktem Atripla albo jego składnikiem lub poszczególnymi składnikami i innymi produktami leczniczymi

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia leków Średnia procentowa zmiana AUC, C_{max} , C_{min} z 90% przedziałem ufności, jeśli dostępny (mechanizm)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z produktem Atripla (600 mg efawirenu, 200 mg emtrycytabiny, 245 mg dizoproksylu tenofowiru)
LEKI PRZECIWZAKAŹNE		
Leki przeciwwirusowe stosowane w leczeniu zakażeń HIV		
Inhibitory proteazy		
Atazanawir, rytonawir, dizoproksyl tenofowiru (300 mg 1 × d., 100 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)	Atazanawir: AUC: ↓ 25% (↓ 42 do ↓ 3) C_{max} : ↓ 28% (↓ 50 do ↑ 5) C_{min} : ↓ 26% (↓ 46 do ↑ 10) Jednoczesne podawanie atazanawiru i rytonawiru z tenofowirem powodowało zwiększenie narażenia na tenofowir. Większe stężenia tenofowiru mogą nasilać działania niepożądane związane z tenofowirem, w tym zaburzenia nerek.	Jednoczesne stosowanie atazanawiru i rytonawiru oraz produktu Atripla nie jest zalecane.
Atazanawir, rytonawir, efawirenz (400 mg 1 × d., 100 mg 1 × d., 600 mg 1 × d., przyjmowane podczas posiłku) Atazanawir, rytonawir, efawirenz (400 mg 1 × d./200 mg 1 × d./ 600 mg 1 × d., przyjmowane podczas posiłku)	Atazanawir (<i>pm – po południu</i>): AUC: ↔* (↓ 9% do ↑ 10%) C_{max} : ↑ 17%* (↑ 8 do ↑ 27) C_{min} : ↓ 42%* (↓ 31 do ↓ 51) Atazanawir (<i>pm</i>): AUC: ↔*/** (↓ 10% do ↑ 26%) C_{max} : ↔*/** (↓ 5% do ↑ 26%) C_{min} : ↑ 12%*/** (↑ 16 do ↑ 49) (indukcja CYP3A4). * W porównaniu z atazanawirem 300 mg podawanym z rytonawirem 100 mg 1 × d. wiedzącym bez efawirenu. Zmniejszenie wartości C_{min} atazanawiru może mieć niekorzystny wpływ na skuteczność atazanawiru. ** W oparciu o dotychczasowe dane porównawcze. Jednoczesne podawanie efawirenu z atazanawirem i rytonawirem nie jest zalecane.	
Atazanawir, rytonawir, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia leków Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min} z 90% przedziałem ufności, jeśli dostępny (mechanizm)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z produktem Atripla (600 mg efawirenu, 200 mg emtrycytabiny, 245 mg dizoproksylu tenofowiru)
Darunawir, rytonawir, efawirenz (300 mg 2 × d.*, 100 mg 2 × d., 600 mg 1 × d.) *dawki mniejsze niż zalecane; podobnych obserwacji oczekuje się po podaniu z zalecanymi dawkami.	Darunawir: AUC: ↓ 13% C _{min} : ↓ 31% C _{max} : ↓ 15% (indukcja CYP3A4) Efawirenz: AUC: ↑ 21% C _{min} : ↑ 17% C _{max} : ↑ 15% (hamowanie CYP3A4)	Stosowanie produktu Atripla w skojarzeniu z darunawirem i rytonawirem 800 mg i 100 mg raz na dobę może prowadzić do mniejszego niż optymalne C _{min} darunawiru. Jeśli stosuje się produkt Atripla w skojarzeniu z darunawirem i rytonawirem, należy stosować darunawir i rytonawir w schemacie leczenia 600 mg i 100 mg dwa razy na dobę. Należy zachować ostrożność podczas stosowania darunawiru i rytonawiru w skojarzeniu z produktem Atripla. Patrz poniżej – rytonawir. Zalecane jest kontrolowanie czynności nerek, szczególnie u pacjentów z chorobami ogólnoustrojowymi, chorobami nerek lub przyjmujących środki toksyczne dla nerek.
Darunawir, rytonawir, dizoproksyl tenofowiru (300 mg 2 × d.*, 100 mg 2 × d., 245 mg 1 × d.) *dawki mniejsze niż zalecane	Darunawir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ Tenofowir: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	
Darunawir, rytonawir, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Z powodu różnic w szlakach wydalania, interakcje nie są przewidywane.	
Fosamprenawir, rytonawir, efawirenz (700 mg 2 × d., 100 mg 2 × d., 600 mg 1 × d.)	Brak klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych.	Produkt Atripla i fosamprenawir z rytonawirem można stosować w skojarzeniu bez modyfikacji dawek. Patrz rytonawir poniżej.
Fosamprenawir, rytonawir, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Fosamprenawir, rytonawir, dizoproksyl tenofowiru	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia leków Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min} z 90% przedziałem ufności, jeśli dostępny (mechanizm)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z produktem Atripla (600 mg efawirenzu, 200 mg emtrycytabiny, 245 mg dizoproksylu tenofowiru)
Indynawir, efawirenz (800 mg co 8 godz., 200 mg 1 × d.)	Efawirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Indynawir: AUC: ↓ 31% (↓ 8 do ↓ 47) C_{min}: ↓ 40% Podobne zmniejszenie narażenia na indynawir obserwowano podczas podawania indynawiru 1 000 mg co 8 godz. skojarzonego z efawirenzem 600 mg 1 × d (indukcja CYP3A4) Jednoczesne stosowanie efawirenzu z małą dawką rytonawiru podawanego w skojarzeniu z inhibitorem proteazy, patrz punkt dotyczący rytonawiru, poniżej.	Brak wystarczających danych, aby ustalić zalecenia dotyczące dawkowania indynawiru podczas podawania z produktem Atripla. Chociaż nie ustalono dotychczas znaczenia klinicznego zmniejszonego stężenia indynawiru, to obserwowanie interakcję farmakokinetyczną należy brać pod uwagę podczas wyboru schematu leczenia zawierającego zarówno efawirenz, składnik produktu Atripla, jak i indynawir.
Indynawir, emtrycytabina (800 mg co 8 godz., 200 mg 1 × d.)	Indynawir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔	
Indynawir, dizoproksyl tenofowiru (800 mg co 8 godz., 245 mg 1 × d.)	Indynawir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Tenofowir: AUC: ↔ C_{max}: ↔	

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia leków Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min} z 90% przedziałem ufności, jeśli dostępny (mechanizm)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z produktem Atripla (600 mg efawirenu, 200 mg emtrycytabiny, 245 mg dizoproksylu tenofowiru)
Lopinawir, rytonawir, dizoproksyl tenofowiru (400 mg 2 × d., 100 mg 2 × d., 245 mg 1 × d.)	Lopinawir, rytonawir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofowir: AUC: ↑ 32% (↑ 25 do ↑ 38) C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51% (↑ 37 do ↑ 66) Większe stężenia tenofowiru mogą nasilać działania niepożądane związane z tenofowirem, w tym zaburzenia nerek.	Brak wystarczających danych, aby ustalić zalecenia dotyczące dawkowania lopinawiru i rytonawiru podczas podawania z produktem Atripla. Jednoczesne stosowanie lopinawiru i rytonawiru z produktem Atripla nie jest zalecane.
Lopinawir, rytonawir w miękkich kapsułkach lub roztworze do podawania doustnego, efawirenz	Znaczące zmniejszenie ekspozycji na lopinawir powodujące konieczność zmiany dawkowania lopinawiru i rytonawiru. Podczas jednoczesnego stosowania efawirenu z dwoma lekami z grupy NRTI: lopinawirem i rytonawirem (kapsułki miękkie) w dawkach 533 mg i 133 mg dwa razy na dobę, uzyskiwano podobne stężenie lopinawiru w osoczu jak po podaniu lopinawiru i rytonawiru (kapsułki miękkie) w dawkach 400 mg i 100 mg dwa razy na dobę bez efawirenu (dane archiwalne).	
Lopinawir, rytonawir w tabletkach, efawirenz (400 mg, 100 mg 2 × d., 600 mg 1 × d.)	Stężenie lopinawiru: ↓ 30-40%	
(500 mg, 125 mg 2 × d., 600 mg 1 × d.)	Stężenia lopinawiru: podobne jak podczas podawania lopinawiru z rytonawirem 400 mg i 100 mg dwa razy na dobę bez efawirenu. Konieczna jest modyfikacja dawki podczas podawania lopinawiru z rytonawirem i efawirenzem. Jednoczesne stosowanie efawirenu z małą dawką rytonawiru podawanego w skojarzeniu z inhibitorem proteazy, patrz poniżej punkt dotyczący rytonawiru.	
Lopinawir, rytonawir, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia leków Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min} z 90% przedziałem ufności, jeśli dostępny (mechanizm)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z produktem Atripla (600 mg efawirenzu, 200 mg emtrycytabiny, 245 mg dizoproksylu tenofowiru)
Rytonawir, efawirenz (500 mg 2 × d., 600 mg 1 × d.)	Rytonawir: Rano AUC: ↑ 18% (↑ 6 do ↑ 33) Wieczór AUC: ↔ Rano C_{max}: ↑ 24% (↑ 12 do ↑ 38) Wieczór C_{max}: ↔ Rano C_{min}: ↑ 42% (↑ 9 do ↑ 86) Wieczór C_{min}: ↑ 24% (↑ 3 do ↑ 50) Efawirenz: AUC: ↑ 21% (↑ 10 do ↑ 34) C_{max}: ↑ 14% (↑ 4 do ↑ 26) C_{min}: ↑ 25% (↑ 7 do ↑ 46) (hamowanie oksydacyjnych szlaków metabolicznych, w których pośredniczy CYP) Jeśli efawirenz był podawany jednocześnie z rytonawirem w dawce wynoszącej 500 mg lub 600 mg dwa razy na dobę, takie skojarzenie nie było dobrze tolerowane (występowały na przykład zawroty głowy, nudności, parestezje i podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych). Nie są dostępne wystarczające dane dotyczące tolerancji efawirenzu podawanego w skojarzeniu z rytonawirem w małej dawce (100 mg, raz lub dwa razy na dobę).	Jednoczesne stosowanie rytonawiru w dawce 600 mg i produktu Atripla nie jest zalecane. Podczas stosowania produktu Atripla z rytonawirem w małej dawce należy uwzględnić możliwość częstszego występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem efawirenzu z powodu możliwości wystąpienia interakcji farmakodynamicznych.
Rytonawir, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	Brak wystarczających danych, aby ustalić zalecenia dotyczące dawkowania sakwinawiru i rytonawiru podczas podawania z produktem Atripla. Jednoczesne stosowanie sakwinawiru i rytonawiru oraz produktu Atripla nie jest zalecane. Stosowanie produktu Atripla w skojarzeniu z sakwinawirem jako jedynym inhibitorem proteaz nie jest zalecane.
Rytonawir, dizoproksyl tenofowiru	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Sakwinawir, rytonawir, efawirenz	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Jednoczesne stosowanie efawirenzu z małą dawką rytonawiru podawanego w skojarzeniu z inhibitorem proteazy, patrz powyżej punkt dotyczący rytonawiru.	
Sakwinawir, rytonawir, dizoproksyl tenofowiru	Nie obserwowano klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych po podaniu dizoproksylu tenofowiru w skojarzeniu sakwinawirem wzmocnionym rytonawirem.	
Sakwinawir, rytonawir, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji	

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia leków Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min} z 90% przedziałem ufności, jeśli dostępny (mechanizm)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z produktem Atripla (600 mg efawirenzu, 200 mg emtrycytabiny, 245 mg dizoproksylu tenofowiru)
Antagoniści CCR5		
Marawirok, efawirenz (100 mg 2 × d., 600 mg 1 × d.)	Marawirok: AUC _{12h} : ↓ 45% (↓ 38 do ↓ 51) C _{max} : ↓ 51% (↓ 37 do ↓ 62) Nie mierzono stężeń efawirenzu, nie przewiduje się żadnego działania.	Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Lecznego marawiroku.
Marawirok, dizoproksyl tenofowiru (300 mg 2 × d./245 mg 1 × d.)	Marawirok: AUC _{12h} : ↔ C _{max} : ↔ Nie mierzono stężeń tenofowiru, nie przewiduje się żadnego działania.	
Marawirok, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Inhibitory transferu łańcuchów integraz		
Raltegrawir, efawirenz (400 mg jednorazowo, -)	Raltegrawir: AUC: ↓ 36% C _{12h} : ↓ 21% C _{max} : ↓ 36% (Indukcja UGT1A1)	Produkt Atripla i raltegrawir można stosować w skojarzeniu bez modyfikacji dawki.
Raltegrawir, dizoproksyl tenofowiru (400 mg 2× d., -)	Raltegrawir: AUC: ↑ 49% C _{12h} : ↑ 3% C _{max} : ↑ 64% (mechanizm interakcji nieznany) Tenofowir: AUC: ↓ 6% C _{12h} : ↓ 11% C _{max} : ↓ 23%	
Raltegrawir, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NRTI) i nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTI)		
NRTI, efawirenz	Nie przeprowadzono szczegółowych badań dotyczących interakcji z zastosowaniem efawirenzu i nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NRTI) innych niż lamiwudyna, zydowudyna i dizoproksyl tenofowiru. Nie wykryto i nie oczekuje się wystąpienia interakcji istotnych klinicznie, ponieważ szlaki metaboliczne nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy i efawirenzu są różne i jest mało prawdopodobne, aby związki te konkurowały o te same enzymy metaboliczne czy drogi eliminacji.	Z powodu podobieństw pomiędzy lamiwudyną i emtrycytabiną, składnikiem produktu Atripla, nie należy podawać produktu z lamiwudyną (patrz punkt 4.4).

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia leków Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min} z 90% przedziałem ufności, jeśli dostępny (mechanizm)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z produktem Atripla (600 mg efawirenzu, 200 mg emtrycytabiny, 245 mg dizoproksylu tenofowiru)
NNRTI, efawirenz	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	Stosowanie dwóch leków z grupy NNRTI nie wykazało korzystnego wpływu na skuteczność i bezpieczeństwo, jednoczesne stosowanie produktu Atripla i innego leku z grupy NNRTI nie jest zalecane.
Dydanozyna, dizoproksyl tenofowiru	Równoczesne podawanie dizoproksylu tenofowiru oraz dydanozyny powoduje zwiększenie ogólnoustrojowego narażenia na dydanozynę o 40-60%.	Jednoczesne stosowanie produktu Atripla z dydanozyną nie jest zalecane.
Dydanozyna, efawirenz	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	Zwiększenie ogólnoustrojowego narażenia na dydanozynę może powodować nasilenie działań niepożądanych związanych z dydanozyną. Rzadko zgłaszano przypadki zapalenia trzustki oraz kwasicy mleczanowej, niekiedy kończące się zgonem. Równoczesne podawanie dizoproksylu tenofowiru oraz dydanozyny w dawce 400 mg na dobę wiązało się z istotnym zmniejszeniem liczby komórek CD4, prawdopodobnie z powodu interakcji wewnątrzkomórkowej zwiększającej ilość fosforylowanej dydanozyny (tj. postaci aktywnej). Podawanie dydanozyny w zmniejszonej dawce (250 mg) jednocześnie z dizoproksylem tenofowiru wiązało się z dużym wskaźnikiem niepowodzenia terapii przeciwretrowirusowej podczas badań nad kilkoma skojarzeniami do leczenia zakażenia HIV-1.
Dydanozyna, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia leków Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min} z 90% przedziałem ufności, jeśli dostępny (mechanizm)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z produktem Atripla (600 mg efawirenzu, 200 mg emtrycytabiny, 245 mg dizoproksylu tenofowiru)
Leki przeciwwirusowe przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C		
Elbaswir/grazoprewir + efawirenz	Elbaswir: AUC: ↓ 54% C_{max}: ↓ 45% (Indukcja CYP3A4 lub P-gp - wpływ na elbaswir) Grazoprewir: AUC: ↓ 83% C_{max}: ↓ 87% (Indukcja CYP3A4 lub P-gp - wpływ na grazoprewir) Efawirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔	Przeciwwskazane jest równoczesne podawanie produktu Atripla z elbaswirem/grazoprewirem, ponieważ może to prowadzić do utraty odpowiedzi wirusologicznej na elbaswir/grazoprewir. Utrata taka wynika ze znacznego zmniejszenia stężenia elbaswiru/grazoprewiru w osoczu spowodowanego przez indukcję CYP3A4 lub P-gp. Dodatkowe informacje, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego elbaswiru/grazoprewiru.
Glekaprewir, pibrentaswir, efawirenz	Oczekiwane: Glekaprewir: ↓ Pibrentaswir: ↓	Jednoczesne stosowanie glekaprewiru/pibrentaswiru z efawirenzem, który jest składnikiem produktu Atripla, może znacznie zmniejszyć stężenia glekaprewiru i pibrentaswiru w osoczu, co prowadzi do zmniejszenia działania leczniczego. Jednoczesne stosowanie glekaprewiru/pibrentaswiru z produktem Atripla nie jest zalecane. Dodatkowe informacje, patrz druki informacyjne produktu leczniczego zawierającego glekaprewir/pibrentaswir.

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia leków Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min} z 90% przedziałem ufności, jeśli dostępny (mechanizm)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z produktem Atripla (600 mg efawirenz, 200 mg emtrycytabiny, 245 mg dizoproksylu tenofowiru)
Ledipaswir, sofosbuwir (90 mg 1 × d., 400 mg 1 × d.) + efawirenz, emtrycytabina, dizoproksyl tenofowiru (600 mg 1 × d., 200 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)	Ledipaswir: AUC: ↓ 34% (↓ 41 do ↓ 25) C_{max}: ↓ 34% (↓ 41 do ↑ 25) C_{min}: ↓ 34% (↓ 43 do ↑ 24) Sofosbuwir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS 331007¹: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Efawirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofowir: AUC: ↑ 98% (↑ 77 do ↑ 123) C_{max}: ↑ 79% (↑ 52 do ↑ 104) C_{min}: ↑ 163% (↑ 97 do ↑ 197)	Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia leków Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min} z 90% przedziałem ufności, jeśli dostępny (mechanizm)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z produktem Atripla (600 mg efawirenu, 200 mg emtrycytabiny, 245 mg dizoproksylu tenofowiru)
Sofosbuvir i welpatasvir (400 mg 1 × d., 100 mg 1 × d) + efawirenz, emtrycytabina, dizoproksyl tenofowiru (600 mg 1 × d., 200 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38% (↑ 14 do ↑ 67) GS-331007¹: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Welpatasvir: AUC: ↓ 53% (↓ 61 do ↓ 43) C_{max}: ↓ 47% (↓ 57 do ↓ 36) C_{min}: ↓ 57% (↓ 64 do ↓ 48) Efawirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofowir: AUC: ↑ 81% (↑ 61 do ↑ 94) C_{max}: ↑ 77% (↑ 63 do ↑ 104) C_{min}: ↑ 121% (↑ 100 do ↑ 143)	Jednoczesne stosowanie produktu Atripla i sofosbuviru oraz welpataswiru lub sofosbuviru/welpataswiru/ woksylaprewiru może powodować obniżenie stężenia welpataswira i woksylaprewiru w osoczu. Jednoczesne stosowanie produktu Atripla z sofosbuvirem i welpataswirem lub sofosbuvirem/welpataswirem/ woksylaprewirem nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).
Sofosbuvir/welpatasvir/woksylaprewir (400 mg/100 mg/100 mg 1 × d) oraz Efawirenz/emtrycytabina/dizoproksyl tenofowiru (600 mg/200 mg/245 mg 1 × d)	Zbadano tylko interakcję z sofosbuvirem/welpataswirem. Oczekiwane: Woksylaprewir: ↓	

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia leków Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min} z 90% przedziałem ufności, jeśli dostępny (mechanizm)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z produktem Atripla (600 mg efawirenzu, 200 mg emtrycytabiny, 245 mg dizoproksylu tenofowiru)
Sofosbuwir (400 mg 1 × d.) + efawirenz, emtrycytabina, dizoproksyl tenofowiru (600 mg 1 × d., 200 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)	Sofosbuwir: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 19% (↓ 40 do ↑ 10) GS 331007 ¹ : AUC: ↔ C _{max} : ↓ 23% (↓ 30 do ↑ 16) Efawirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtrycytabina: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofowir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25% (↑ 8 do ↑ 45) C _{min} : ↔	Produkt Atripla i sofosbuwir można stosować jednocześnie bez modyfikacji dawki.
Antybiotyki		
Klarytromycyna, efawirenz (500 mg 2 × d., 400 mg 1 × d.)	Klarytromycyna: AUC: ↓ 39% (↓ 3 do ↓ 46) C _{max} : ↓ 26% (↓ 5 do ↓ 35) 14-hydroksylowy metabolit klarytromycyny: AUC: ↑ 34% (↑ 18 do ↑ 53) C _{max} : ↑ 29% (↑ 32 do ↑ 69) Efawirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 3 do ↑ 19) (indukcja CYP3A4) U 46% niezakażonych ochotników przyjmujących efawirenz i klarytromycynę wystąpiła wysypka.	Nie jest znane znaczenie kliniczne zmian stężeń klarytromycyny w osoczu. Można rozważyć zastosowanie leków alternatywnych względem klarytromycyny (np. azytromycyny). Nie przeprowadzono badań dotyczących innych antybiotyków makrolidowych, takich jak erytromycyna, w skojarzeniu z produktem Atripla.
Klarytromycyna, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Klarytromycyna, dizoproksyl tenofowiru	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia leków Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min} z 90% przedziałem ufności, jeśli dostępny (mechanizm)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z produktem Atripla (600 mg efawirenu, 200 mg emtrycytabiny, 245 mg dizoproksylu tenofowiru)
Leki przeciwprątkowe		
Ryfabutyna, efawirenz (300 mg 1 × d., 600 mg 1 × d.)	Ryfabutyna: AUC: ↓ 38% (↓ 28 do ↓ 47) C _{max} : ↓ 32% (↓ 15 do ↓ 46) C _{min} : ↓ 45% (↓ 31 do ↓ 56) Efawirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 12% (↓ 24 do ↑ 1) (indukcja CYP3A4)	Jeśli jednocześnie stosuje się produkt Atripla, należy zwiększyć dobową dawkę ryfabutyny o 50%. Jeżeli ryfabutyna podawana jest 2 lub 3 razy w tygodniu jednocześnie z produktem Atripla, należy rozważyć podwojenie jej dawki. Działanie kliniczne tak zmodyfikowanej dawki nie zostało wnikliwie ocenione. Modyfikując dawki należy uwzględnić indywidualną tolerancję i odpowiedź wirusologiczną na lek (patrz punkt 5.2).
Ryfabutyna, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Ryfabutyna, dizoproksyl tenofowiru	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Ryfampicyna, efawirenz (600 mg 1 × d., 600 mg 1 × d.)	Efawirenz: AUC: ↓ 26% (↓ 15 do ↓ 36) C _{max} : ↓ 20% (↓ 11 do ↓ 28) C _{min} : ↓ 32% (↓ 15 do ↓ 46) (indukcja CYP3A4 i CYP2A6)	Podając pacjentom o masie ciała 50 kg lub większej produkt Atripla w skojarzeniu z ryfampicyną, dodatkowe 200 mg/dobę (łącznie 800 mg) efawirenu może spowodować podobne narażenie na lek, jak dobową dawkę 600 mg efawirenu, przyjmowaną bez ryfampicyny. Działanie kliniczne tak zmodyfikowanej dawki nie zostało wnikliwie ocenione. Modyfikując dawki należy uwzględnić indywidualną tolerancję i odpowiedź wirusologiczną na lek (patrz punkt 5.2). Nie zaleca się modyfikacji dawki ryfampicyny podczas jednoczesnego podawania z produktem Atripla.
Ryfampicyna, dizoproksyl tenofowiru (600 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)	Ryfampicyna: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofowir: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Ryfampicyna, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia leków Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min} z 90% przedziałem ufności, jeśli dostępny (mechanizm)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z produktem Atripla (600 mg efawirenu, 200 mg emtrycytabiny, 245 mg dizoproksylu tenofowiru)
Leki przeciwgrzybicze		
Itrakonazol, efawirenz (200 mg 2 × d., 600 mg 1 × d.)	Itrakonazol: AUC: ↓ 39% (↓ 21 do ↓ 53) C_{max}: ↓ 37% (↓ 20 do ↓ 51) C_{min}: ↓ 44% (↓ 27 do ↓ 58) (zmniejszenie stężenia itrakonazolu: indukcja CYP3A4) Hydroksyitrakonazol: AUC: ↓ 37% (↓ 14 do ↓ 55) C_{max}: ↓ 35% (↓ 12 do ↓ 52) C_{min}: ↓ 43% (↓ 18 do ↓ 60) Efawirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Ponieważ nie można zalecić ściśle określonej dawki, podczas stosowania produktu Atripla jednocześnie z itrakonazolem należy rozważyć zastosowanie alternatywnego leku przeciwgrzybiczego.
Itrakonazol, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Itrakonazol, dizoproksyl tenofowiru	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Pozakonazol, efawirenz (-/400 mg 1 × d.)	Pozakonazol: AUC: ↓ 50% C_{max}: ↓ 45% (Indukcja UDP-G)	Należy unikać podawania pozakonazolu w skojarzeniu z produktem Atripla, chyba, że korzyść dla pacjenta przeważa nad ryzykiem.
Pozakonazol, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Pozakonazol, dizoproksyl tenofowiru	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Worykonazol, efawirenz (200 mg 2 × d./, 400 mg 1 × d.)	Worykonazol: AUC: ↓ 77% C_{max}: ↓ 61% Efawirenz: AUC: ↑ 44% C_{max}: ↑ 38% (kompetycyjne hamowanie oksydacyjnych szlaków metabolicznych) Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie efawirenu i worykonazolu w standardowych dawkach (patrz punkt 4.3).	Atripla jest produktem złożonym zawierającym stałe dawki składników, z tego względu zmiana dawki efawirenu nie jest możliwa. Dlatego nie można jednocześnie stosować worykonazolu i produktu Atripla.
Worykonazol, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Worykonazol, dizoproksyl tenofowiru	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia leków Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min} z 90% przedziałem ufności, jeśli dostępny (mechanizm)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z produktem Atripla (600 mg efawirenu, 200 mg emtrycytabiny, 245 mg dizoproksylu tenofowiru)
Leki przeciwmalaryczne		
Artemeter, lumefantryna, efawirenz (tabletki 20/120 mg, 6 dawek po 4 tabletki każda, przez 3 doby; 600 mg 1 × d.)	Artemeter: AUC: ↓ 51% C _{max} : ↓ 21% Dihydroartemizynina (aktywny metabolit): AUC: ↓ 46% C _{max} : ↓ 38% Lumefantryna: AUC: ↓ 21% C _{max} : ↔ Efawirenz: AUC: ↓ 17% C _{max} : ↔ (indukcja CYP3A4)	Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania produktu Atripla i tabletek zawierających artemeter i lumefantrynę, ponieważ zmniejszone stężenie artemeteru, dihydroartemizyniny lub lumefantryny może powodować zmniejszoną skuteczność przeciwmalaryczną.
Artemeter, lumefantryna, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Artemeter, lumefantryna, dizoproksyl tenofowiru	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Atowakwon i chlorowodorek proguanilu, efawirenz (250 mg i 100 mg jednorazowo, 600 mg 1 × d.)	Atowakwon: AUC: ↓ 75% (↓ 62 do ↓ 88) C _{max} : ↓ 44% (↓ 20 do ↓ 61) Proguanil: AUC: ↓ 43% (↓ 17 do ↓ 65) C _{max} : ↔	Należy unikać podawania atowakwonu i proguanilu w skojarzeniu z produktem Atripla.
Atowakwon i chlorowodorek proguanilu, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Atowakwon i chlorowodorek proguanilu, dizoproksyl tenofowiru	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
LEKI PRZECIWDRGAWKOWE		
Karbamazepina, efawirenz (400 mg 1 × d., 600 mg 1 × d.)	Karbamazepina: AUC: ↓ 27% (↓ 20 do ↓ 33) C _{max} : ↓ 20% (↓ 15 do ↓ 24) C _{min} : ↓ 35% (↓ 24 do ↓ 44) Efawirenz: AUC: ↓ 36% (↓ 32 do ↓ 40) C _{max} : ↓ 21% (↓ 15 do ↓ 26) C _{min} : ↓ 47% (↓ 41 do ↓ 53) (zmniejszenie stężeń karbamazepiny: indukcja CYP3A4; obniżenie stężeń efawirenu: indukcja CYP3A4 i CYP2B6) Nie przeprowadzono badań dotyczących jednoczesnego stosowania większych dawek efawirenu lub karbamazepiny.	Podczas stosowania produktu Atripla jednocześnie z karbamazepiną nie można zalecić ściśle określonej dawki. Należy rozważyć zastosowanie alternatywnego leku przeciwdrgawkowego oraz okresowo kontrolować stężenie karbamazepiny w osoczu.
Karbamazepina, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Karbamazepina, dizoproksyl tenofowiru	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia leków Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min} z 90% przedziałem ufności, jeśli dostępny (mechanizm)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z produktem Atripla (600 mg efawirenu, 200 mg emtrycytabiny, 245 mg dizoproksylu tenofowiru)
Fenytoina, fenobarbital i inne leki przeciwdrgawkowe, będące substratami izoenzymów CYP	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z efawirem, emtrycytabiną lub dizoproksylem tenofowiru. Możliwe jest zmniejszenie lub zwiększenie w osoczu stężeń fenytoiny, fenobarbitalu i innych leków przeciwdrgawkowych, będących substratami izoenzymów CYP z efawirem.	Jeśli jednocześnie stosuje się produkt Atripla z lekami przeciwdrgawkowymi, będącymi substratami izoenzymów CYP, należy przeprowadzać okresową kontrolę stężeń leków przeciwdrgawkowych.
Kwas walproinowy, efawirenz (250 mg 2 × d., 600 mg 1 × d.)	Brak klinicznie istotnego działania na farmakokinetykę efawirenu. Ograniczone dane świadczą, że brak też znaczącego klinicznie działania na farmakokinetykę kwasu walproinowego.	Można podawać produkt Atripla w skojarzeniu z kwasem walproinowym bez modyfikacji dawek. Należy obserwować czy u pacjenta nie występują objawy drgawek.
Kwas walproinowy, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	Produkt Atripla i wigabatryna lub gabapentyna mogą być stosowane jednocześnie bez modyfikacji dawki.
Kwas walproinowy, dizoproksyl tenofowiru	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Wigabatryna, efawirenz Gabapentyna, efawirenz	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Nie oczekuje się wystąpienia interakcji istotnych klinicznie, ponieważ wigabatryna i gabapentyna wydłane są wyłącznie w postaci niezmiennej z moczem i jest mało prawdopodobne, aby konkurowały o te same enzymy metaboliczne i szlaki eliminacji co efawirenz.	
Wigabatryna, emtrycytabina Gabapentyna, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Wigabatryna, dizoproksyl tenofowiru Gabapentyna, dizoproksyl tenofowiru	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
LEKI PRZECIWZAKRZEPOWE		
Warfaryna, efawirenz Acenokumarol, efawirenz	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Efawirenz może zwiększać lub zmniejszać stężenie warfaryny lub acenokumarolu w osoczu oraz ich działanie.	Może być konieczna modyfikacja dawki warfaryny lub acenokumarolu w czasie jednoczesnego podawania z produktem Atripla.
LEKI PRZECIWDEPRESYJNE		
Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI)		
Sertralina, efawirenz (50 mg 1 × d., 600 mg 1 × d.)	Sertralina: AUC: ↓ 39% (↓ 27 do ↓ 50) C _{max} : ↓ 29% (↓ 15 do ↓ 40) C _{min} : ↓ 46% (↓ 31 do ↓ 58) Efawirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 6 do ↑ 16) C _{min} : ↔ (indukcja CYP3A4)	Podczas jednoczesnego stosowania z produktem Atripla, dawkę sertraliny należy zwiększać na podstawie odpowiedzi klinicznej.
Sertralina, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Sertralina, dizoproksyl tenofowiru	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia leków Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min} z 90% przedziałem ufności, jeśli dostępny (mechanizm)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z produktem Atripla (600 mg efawirenzu, 200 mg emtrycytabiny, 245 mg dizoproksylu tenofowiru)
Paroksetyna, efawirenz (20 mg 1 × d., 600 mg 1 × d.)	Paroksetyna: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Efawirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Produkt Atripla i paroksetyna można stosować jednocześnie bez modyfikacji dawki.
Paroksetyna, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Paroksetyna, dizoproksyl tenofowiru	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Fluoksetyna, efawirenz	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Ponieważ profil metaboliczny fluoksetyny jest zbliżony do profilu paroksetyny, tj. silnie hamuje CYP2D6, należy spodziewać się podobnego braku interakcji dla fluoksetyny.	Produkt Atripla i fluoksetyna mogą być stosowane jednocześnie bez modyfikacji dawki.
Fluoksetyna, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Fluoksetyna, dizoproksyl tenofowiru	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Inhibitor wychwyty zwrotnego noradrenaliny i dopaminy		
Bupropion, efawirenz [150 mg jednorazowo (o przedłużonym uwalnianiu), 600 mg 1 × d.]	Bupropion: AUC: ↓ 55% (↓ 48 do ↓ 62) C _{max} : ↓ 34% (↓ 21 do ↓ 47) Hydroksybupropion: AUC: ↑ 50% (↑ 20 do ↑ 80) C _{max} : ↑ 50% (↑ 20 do ↑ 80) (indukcja CYP2B6)	Dawkę bupropionu należy zwiększać na podstawie odpowiedzi klinicznej, lecz nie należy przekraczać maksymalnej zalecanej dawki bupropionu. Modyfikacja dawki efawirenzu nie jest konieczna.
Bupropion, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Bupropion, dizoproksyl tenofowiru	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia leków Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min} z 90% przedziałem ufności, jeśli dostępny (mechanizm)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z produktem Atripla (600 mg efawirenu, 200 mg emtrycytabiny, 245 mg dizoproksylu tenofowiru)
LEKI SERCOWO-NACZYNIOWE		
Antagoniści kanału wapniowego		
Diltiazem, efawirenz (240 mg 1 × d., 600 mg 1 × d.)	Diltiazem: AUC: ↓ 69% (↓ 55 do ↓ 79) C_{max}: ↓ 60% (↓ 50 do ↓ 68) C_{min}: ↓ 63% (↓ 44 do ↓ 75) Dezacetylodiltiazem: AUC: ↓ 75% (↓ 59 do ↓ 84) C_{max}: ↓ 64% (↓ 57 do ↓ 69) C_{min}: ↓ 62% (↓ 44 do ↓ 75) N-monodemetylodiltiazem AUC: ↓ 37% (↓ 17 do ↓ 52) C_{max}: ↓ 28% (↓ 7 do ↓ 44) C_{min}: ↓ 37% (↓ 17 do ↓ 52) Efawirenz: AUC: ↑ 11% (↑ 5 do ↑ 18) C_{max}: ↑ 16% (↑ 6 do ↑ 26) C_{min}: ↑ 13% (↑ 1 do ↑ 26) (indukcja CYP3A4) Podwyższenie parametrów farmakokinetycznych efawirenu nie zostało uznane za istotne klinicznie.	Dawkę diltiazemu podawanego jednocześnie z produktem Atripla należy dostosowywać na podstawie odpowiedzi klinicznej (należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego diltiazemu).
Diltiazem, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Diltiazem, dizoproksylu tenofowiru	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Werapamil Felodypina Nifedypina Nikardypina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z efawirenzem, emtrycytabiną lub dizoproksylem tenofowiru. Jeśli jednocześnie stosuje się efawirenz z antagonistą kanału wapniowego, będącego substratem enzymu CYP3A4, możliwe jest zmniejszenie w osoczu stężenia antagonisty kanału wapniowego.	Dawki antagonistów kanału wapniowego, stosowanych jednocześnie z produktem Atripla, należy dostosowywać na podstawie odpowiedzi klinicznej (należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego danego antagonisty kanału wapniowego).

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia leków Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min} z 90% przedziałem ufności, jeśli dostępny (mechanizm)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z produktem Atripla (600 mg efawirenu, 200 mg emtrycytabiny, 245 mg dizoproksylu tenofowiru)
PRODUKTY LECZNICZE OBNIŻAJĄCE STĘŻENIE LIPIDÓW		
Inhibitory reduktazy HMG-CoA		
Atorwastatyna, efawirenz (10 mg 1 × d., 600 mg 1 × d.)	Atorwastatyna: AUC: ↓ 43% (↓ 34 do ↓ 50) C _{max} : ↓ 12% (↓ 1 do ↓ 26) 2-hydroksy atorwastatyna: AUC: ↓ 35% (↓ 13 do ↓ 40) C _{max} : ↓ 13% (↓ 0 do ↓ 23) 4-hydroksy atorwastatyna: AUC: ↓ 4% (↓ 0 do ↓ 31) C _{max} : ↓ 47% (↓ 9 do ↓ 51) Wszystkie aktywne inhibitory reduktazy HMG-CoA AUC: ↓ 34% (↓ 21 do ↓ 41) C _{max} : ↓ 20% (↓ 2 do ↓ 26)	Należy okresowo kontrolować stężenie cholesterolu. Może być konieczna modyfikacja dawki atorwastatyny podczas jednoczesnego stosowania produktu Atripla. (należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego atorwastatyny).
Atorwastatyna, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Atorwastatyna, dizoproksyl tenofowiru	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Prawastatyna, efawirenz (40 mg 1 × d./600 mg 1 × d.)	Prawastatyna: AUC: ↓ 40% (↓ 26 do ↓ 57) C _{max} : ↓ 18% (↓ 5 do ↓ 12)	Należy okresowo kontrolować stężenie cholesterolu. Może być konieczna modyfikacja dawki prawastatyny podczas jednoczesnego stosowania produktu Atripla (należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego prawastatyny).
Prawastatyna, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Prawastatyna, dizoproksyl tenofowiru	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Symwastatyna, efawirenz (40 mg 1 × d., 600 mg 1 × d.)	Symwastatyna: AUC: ↓ 69% (↓ 62 do ↓ 73) C _{max} : ↓ 76% (↓ 63 do ↓ 79) Symwastatyna w postaci kwasu: AUC: ↓ 58% (↓ 39 do ↓ 68) C _{max} : ↓ 51% (↓ 32 do ↓ 58) Wszystkie aktywne inhibitory reduktazy HMG-CoA: AUC: ↓ 60% (↓ 52 do ↓ 68) C _{max} : ↓ 62% (↓ 55 do ↓ 78) (indukcja CYP3A4) Jednoczesne stosowanie efawirenu z atorwastatyną, prawastatyną lub symwastatyną nie wpływa na wartości AUC lub C _{max} .	Należy okresowo kontrolować stężenie cholesterolu. Może być konieczna modyfikacja dawki symwastatyny podczas jednoczesnego stosowania produktu Atripla (należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego symwastatyny).
Symwastatyna, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Symwastatyna, dizoproksyl tenofowiru	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia leków Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min} z 90% przedziałem ufności, jeśli dostępny (mechanizm)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z produktem Atripla (600 mg efawirenu, 200 mg emtrycytabiny, 245 mg dizoproksylu tenofowiru)
Rosuwastatyna, efawirenz	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Rosuwastatyna jest w dużej mierze wydalana nieprzetworzona z kałem, nie oczekuje się więc interakcji z efawirem.	Można podawać produkt Atripla w skojarzeniu z rosuwastatyną bez modyfikacji dawek.
Rosuwastatyna, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Rosuwastatyna, dizoproksyl tenofowiru	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
HORMONALNE ŚRODKI ANTYKONCEPCYJNE		
Doustne: Etynyloestradiol + norgestymat, efawirenz (0,035 mg + 0,25 mg 1 × d., 600 mg 1 × d.)	Etynyloestradiol: AUC: C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 8% (↑ 14 do ↓ 25) Norelgestromina (aktywny metabolit): AUC: ↓ 64% (↓ 62 do ↓ 67) C _{max} : ↓ 46% (↓ 39 do ↓ 52) C _{min} : ↓ 82% (↓ 79 do ↓ 85) Lewonorgestrel (aktywny metabolit): AUC: ↓ 83% (↓ 79 do ↓ 87) C _{max} : ↓ 80% (↓ 77 do ↓ 83) C _{min} : ↓ 86% (↓ 80 do ↓ 94) (Indukacja metabolizmu) Efawirenz: brak klinicznie istotnych interakcji. Nie jest znane znaczenie kliniczne tych oddziaływań.	Oprócz hormonalnych środków antykoncepcyjnych należy stosować dodatkowo odpowiednią mechaniczną metodę zapobiegania ciąży (patrz punkt 4.6).
Etynyloestradiol, dizoproksyl tenofowiru (-, 245 mg 1 × d.)	Etynyloestradiol: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofowir: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Norgestymat, etynyloestradiol, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia leków Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min} z 90% przedziałem ufności, jeśli dostępny (mechanizm)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z produktem Atripla (600 mg efawirenu, 200 mg emtrycytabiny, 245 mg dizoproksylu tenofowiru)
Wstrzyknięcia: octan depomedroksyprogesteronu (DMPA), efawirenz (150 mg DMPA domięśniowo w dawce jednorazowej)	W trwającym 3 miesiące badaniu interakcji leków nie wykazano znaczących różnic parametrów farmakokinetycznych MPA pomiędzy osobami przyjmującymi leki przeciwretrowirusowe zawierające efawirenz i nieprzyjmującymi leków przeciwretrowirusowych. Podobne wyniki uzyskano w innych badaniach, mimo że stężenie MPA w osoczu wykazywało większą zmienność niż w poprzednim badaniu. W obu badaniach stężenie progesteronu w osoczu u osób przyjmujących leki przeciwretrowirusowe i DMPA pozostawało wystarczająco małe, by zapewnić zahamowanie owulacji.	Brak wystarczających informacji, należy więc stosować oprócz hormonalnych środków antykoncepcyjnych odpowiednią mechaniczną metodę zapobiegania ciąży (patrz punkt 4.6).
DMPA, dizoproksyl tenofowiru	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	Oprócz hormonalnych środków antykoncepcyjnych należy stosować dodatkowo odpowiednią mechaniczną metodę zapobiegania ciąży (patrz punkt 4.6).
DMPA, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Implant: etonogestrel, efawirenz	Można oczekiwać zmniejszonego metabolizmu na etonogestrel (indukcja CYP3A4). Istnieją doniesienia o braku skuteczności antykoncepcji u pacjentek stosujących etonogestrel w skojarzeniu z efawirenzem po wprowadzeniu produktu do obrotu.	
Etonogestrel, dizoproksyl tenofowiru	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Etonogestrel, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
LEKI IMMUNOSUPRESYJNE		
Leki immunosupresyjne metabolizowane przez CYP3A4 (np. cyklosporyna, takrolimus, sirolimus), efawirenz	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Można oczekiwać zmniejszenia stężenia leków immunosupresyjnych (indukcja CYP3A4). Nie przewiduje się, by leki immunosupresyjne miały wpływ na stężenie efawirenu.	Może być konieczna modyfikacja dawki leku immunosupresyjnego. Podczas rozpoczęcia lub przerwania leczenia produktem Atripla zaleca się ściśle kontrolowanie stężenia leków immunosupresyjnych przez przynajmniej dwa tygodnie (do osiągnięcia stabilnego stężenia).
Takrolimus, emtrycytabina, dizoproksyl tenofowiru (0,1 mg/kg 1 × d., 200 mg/245 mg 1 × d.)	Takrolimus: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C ₂₄ : ↔ Emtrycytabina: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C ₂₄ : ↔ Dizoproksyl tenofowiru: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C ₂₄ : ↔	

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia leków Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min} z 90% przedziałem ufności, jeśli dostępny (mechanizm)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z produktem Atripla (600 mg efawirenu, 200 mg emtrycytabiny, 245 mg dizoprosylu tenofowiru)
OPIOIDY		
Metadon, efawirenz (35-100 mg 1 × d., 600 mg 1 × d.)	Metadon: AUC: ↓ 52% (↓ 33 do ↓ 66) C _{max} : ↓ 45% (↓ 25 do ↓ 59) (indukcja CYP3A4) W badaniu przeprowadzonym z udziałem osób zakażonych HIV oraz przyjmujących dożylnie narkotyki jednoczesne stosowanie efawirenu i metadonu wiązało się ze zmniejszeniem stężenia metadonu w osoczu i wystąpieniem objawów zespołu odstawienia opioidów. Aby złagodzić objawy zespołu odstawienia, dawkę metadonu zwiększono średnio o 22%.	Należy unikać jednoczesnego podawania z produktem Atripla ze względu na ryzyko wydłużenia odstępu QTc (patrz punkt 4.3).
Metadon, dizoprosyl tenofowiru (40-110 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)	Metadon: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofowir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	
Metadon, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	Pomimo zmniejszenia ekspozycji na buprenorfinę, u żadnego z pacjentów nie wystąpiły objawy odstawienia. Modyfikacja dawki może nie być konieczna podczas jednoczesnego podawania z produktem Atripla.
Buprenorfina, nalokson, efawirenz	Buprenorfina: AUC: ↓ 50% Nalokson: AUC: ↓ 71% Efawirenz: Brak istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych.	
Buprenorfina, nalokson, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji	
Buprenorfina, nalokson, dizoprosyl tenofowiru	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji	

1 Główny metabolit sofosbuwiru w krwiobiegu.

Badania z innymi produktami leczniczymi

Nie obserwowano istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych dotyczących jednoczesnego stosowania efawirenu z azytromycyną, cetyryzyną, fosamprenawirem z rytonawirem, lorazepamem, zydowudyną, lekami zobojętniającymi zawierającymi wodorotlenek glinu lub magnezu, famotydyną czy flukonazolem. Nie przeprowadzono badań dotyczących możliwych interakcji efawirenu z innymi azolowymi lekami przeciwgrzybiczymi, takimi jak ketokonazol.

Nie stwierdzono istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych jeśli stosuje się emtrycytabinę jednocześnie ze stawudyną, zydowudyną czy famcyklowirem. Nie obserwowano istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych dotyczących stosowania dizoprosylu tenofowiru jednocześnie z emtrycytabiną czy rybawiryną.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym (patrz poniżej i punkt 5.3)

Kobiety przyjmujące produkt Atripla powinny unikać zajścia w ciążę. Kobiety w wieku rozrodczym przed rozpoczęciem stosowania produktu Atripla powinny wykonać test wykrywający ciążę.

Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Podczas leczenia produktem Atripla należy zawsze stosować mechaniczne środki antykoncepcyjne w połączeniu z innymi metodami zapobiegania ciąży (na przykład doustnymi lub innymi hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi, patrz punkt 4.5). Z powodu długiego okresu półtrwania efawirenz, zaleca się stosowanie odpowiedniej antykoncepcji przez około 12 tygodni po przerwaniu stosowania produktu Atripla.

Ciąża

Efawirenz: W sumie odnotowano siedem retrospektywnych zgłoszeń zmian odpowiadających wadom cewy nerwowej, w tym przepuklinę rdzeniowo- oponową – wszystkie dotyczyły dzieci matek stosujących schematy leczenia zawierające efawirenz (wyłączając jakiegokolwiek tabletki złożone o ustalonej dawce zawierające efawirenz) w pierwszym trymestrze ciąży. Dwa dodatkowe przypadki (1 prospektywny i 1 retrospektywny), w tym zdarzenia odpowiadające wadom cewy nerwowej, odnotowano dla tabletek złożonych o ustalonej dawce zawierających efawirenz, emtrycyabinę i dizoproksyl tenofowiru. Nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego między tymi zdarzeniami, a przyjmowaniem efawirenz i nieznana jest liczebność populacji, której te zgłoszenia dotyczą. Ponieważ wady cewy nerwowej rozwijają się w okresie pierwszych 4 tygodni rozwoju płodowego (w tym czasie dochodzi do zamknięcia cewy nerwowej), ryzyko może dotyczyć kobiet przyjmujących efawirenz w pierwszym trymestrze ciąży.

Do lipca 2013 roku w rejestrze przypadków ciąży u kobiet przyjmujących leki przeciwretrowirusowe (*Antiretroviral Pregnancy Registry, APR*) zgłoszono prospektywnie 904 przypadki ciąży, w których w pierwszym trymestrze kobiety stosowały efawirenz, z rezultatem ciąży w postaci 766 żywych urodzeń. U jednego dziecka stwierdzono wadę cewy nerwowej, a częstość i rodzaj innych wad wrodzonych była zbliżona do obserwowanej u dzieci narażonych na schematy leczenia niezawierające efawirenz (matek leczonych przeciwretrowirusowo), a także u dzieci matek z grupy kontrolnej, które to matki nie były zakażone HIV. Częstość występowania wad cewy nerwowej w populacji ogólnej waha się w zakresie od 0,5 do 1 przypadku na 1 000 żywych urodzeń.

Wady rozwojowe stwierdzono u płodów małą, którym podawano efawirenz (patrz punkt 5.3).

Emtrycytabina i dizoproksyl tenofowiru: dane otrzymane z dużej liczby (ponad 1 000 kobiet w ciąży) zastosowań produktu w okresie ciąży nie wskazują, że emtrycytabina i dizoproksyl tenofowiru wywołują wady rozwojowe lub działają szkodliwie na płód lub noworodka. Badania nad emtrycytabiną i dizoproksylem tenofowiru na zwierzętach nie wykazują szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Produktu Atripla nie stosować w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga podawania efawirenz, emtrycytabiny i dizoproksylu tenofowiru.

Karmienie piersią

Efawirenz, emtrycytabina i tenofowir przenikają do mleka ludzkiego. Brak wystarczających informacji dotyczących wpływu efawirenz, emtrycytabiny i tenofowiru na organizm noworodków lub dzieci. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dzieci. Dlatego produkt Atripla nie powinien być stosowany podczas karmienia piersią.

Ogólnie zaleca się, aby matki zarażone HIV nie karmiły piersią ze względu na możliwość przeniesienia HIV na niemowlęta.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu produktu Atripla na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu efawirenzu, emtrycytabiny ani dizoproksylu tenofowiru na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże podczas leczenia efawirenzem, emtrycytabiną oraz dizoproksylem tenofowiru zgłaszano przypadki zawrotów głowy. Efawirenz może także powodować zaburzenia koncentracji i (lub) senność. Należy ostrzec pacjentów, że w razie wystąpienia takich objawów nie powinni wykonywać czynności mogących wiązać się z ryzykiem, takich jak prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie urządzeń maszynowych.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Skojarzenie efawirenzu, emtrycytabiny i dizoproksylu tenofowiru badano u 460 pacjentów podczas badań klinicznych produktu złożonego Atripla w postaci tabletek (badanie AI266073) lub podczas badań pojedynczych składników (badanie GS-01-934). Obserwowane działania niepożądane były zgodne ze stwierdzonymi podczas wcześniejszych badań pojedynczych składników. Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych u pacjentów leczonych przez okres do 48 tygodni w badaniu AI266073, uznanych za przypuszczalnie lub prawdopodobnie związane z produktem Atripla, zaliczono zaburzenia psychiczne (16%), zaburzenia układu nerwowego (13%), oraz zaburzenia żołądka i jelit (7%).

Zgłaszano przypadki wystąpienia poniższych działań niepożądanych: ciężkie reakcje skórne, takie jak zespół Stevensa-Johnsona oraz rumień wielopostaciowy; działania niepożądane neurologiczne i psychiczne (w tym ciężka depresja, zespół na skutek samobójstwa, zachowania psychotyczne, napady drgawek); ciężkie zaburzenia czynności wątroby, zapalenie trzustki oraz kwasicę mleczanową (niekiedy doprowadzającą do zgonu).

Zanotowano również rzadko zaburzenia czynności nerek, niewydolność nerek oraz niezbyt częste przypadki zaburzenia czynności kanalikula bliższego nerki (w tym zespół Fanconiego), niekiedy prowadzące do zaburzeń kości (co niekiedy przyczynia się do złamań kości). U pacjentów przyjmujących produkt Atripla zaleca się kontrolowanie czynności nerek (patrz punkt 4.4).

Przerwanie stosowania produktu Atripla u pacjentów z jednoczesnym zakażeniem HIV oraz HBV może być związane z ciężkim zaostrzeniem zapalenia wątroby (patrz punkt 4.4).

Podawanie produktu Atripla razem z jedzeniem może zwiększać narażenie na efawirenz i przyczyniać się do zwiększenia częstości występowania działań niepożądanych (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane, zgłaszane podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu, związane z zastosowaniem produktu Atripla oraz jego poszczególnych składników w skojarzonej terapii przeciwretrowirusowej, zostały wymienione poniżej w tabeli 2 zgodnie z częstością występowania, klasyfikacją układów i narządów oraz z uwzględnieniem składnika, któremu przypisuje się dane działanie niepożądane. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane zostały przedstawione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstość definiowana jest następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) lub rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$).

Działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu Atripla: związane z leczeniem objawy niepożądane, uznawane za przypuszczalnie lub prawdopodobnie wynikające ze stosowania produktu Atripla, odnotowane w badaniu klinicznym AI266073 (trwającym do 48 tygodni; n=203), a niezwiązane z działaniem jednego ze składników produktu Atripla, obejmują:

- Często: - jadłowstręt
- Niezbyt często: - suchość w jamie ustnej
- nieskładna mowa
- zwiększone łaknienie
- osłabienie popędu płciowego
- ból mięśni

Tabela 2: działania niepożądane związane z produktem Atripla, przedstawione w powiązaniu ze składnikiem, któremu przypisuje się wywoływanie danego działania niepożądanego

	Atripla		
	Efawirenz	Emtrycytabina	Dizoproksyl tenofowiru
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>			
Często		neutropenia	
Niezbyt często		niedokrwistość ¹	
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>			
Często		reakcja uczuleniowa	
Niezbyt często	nadwrażliwość		
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>			
Bardzo często			hipofosfatemia ²
Często	hipertrójglicerydemia ³	hiperglikemia, hipertrójglicerydemia	
Niezbyt często	hipercholesterolemia ³		hipokalemia ²
Rzadko			kwasica mleczanowa
<i>Zaburzenia psychiczne</i>			
Często	depresja (ciężka u 10% przypadków) ³ , stany lękowe ³ , niezwykłe sny ³ , bezsenność ³	niezwykłe sny, bezsenność	
Niezbyt często	próba samobójcza ³ , myśli samobójcze ³ , psychoza ³ , mania ³ , uporczywe zaburzenia urojeniowe ³ , omamy ³ , stany euforii ³ , chwiejność emocjonalna ³ , splątanie ³ , agresja ³ , katatonía ³		
Rzadko	dokonane samobójstwo ^{3,4} , urojenia ^{3,4} , nerwica ^{3,4}		

	Atripla		
	Efawirenz	Emtrycytabina	Dizoproksyl tenofowiru
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>			
Bardzo często		ból głowy	zawroty głowy
Często	zaburzenia koordynacji mózdkowej i równowagi ³ , senność (2,0%) ³ , ból głowy (5,7%) ³ , zaburzenia uwagi (3,6%) ³ , zawroty głowy (8,5%) ³	zawroty głowy	ból głowy
Niezbyt często	drgawki ³ , niepamięć ³ , zaburzenia myślenia ³ , ataksja ³ , zaburzenia koordynacji ruchów ³ , pobudzenie ³ , drżenie		
<i>Zaburzenia oka</i>			
Niezbyt często	niewyraźne widzenie		
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>			
Niezbyt często	szumy uszne, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego		
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>			
Niezbyt często	uderzenia gorąca		
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>			
Bardzo często		biegunka, nudności	biegunka, wymioty, nudności
Często	biegunka, wymioty, ból brzucha, nudności	zwiększona aktywność amylazy, w tym amylazy trzustkowej, zwiększona aktywność lipazy w surowicy, wymioty, ból brzucha, dyspepsja	ból brzucha, wzdęcia, gazy
Niezbyt często	zapalenie trzustki		zapalenie trzustki
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>			
Często	podwyższona aktywność aminotransferazy asparagaminowej (AspAT), aminotransferazy alaninowej (AlAT), gamma-glutamylotransferazy (GGT)	podwyższona aktywność AspAT i (lub) AlAT w surowicy, hiperbilirubinemia	podwyższona aktywność aminotransferaz
Niezbyt często	ostre zapalenie wątroby		
Rzadko	niewydolność wątroby ^{3,4}		stłuszczenie wątroby, zapalenie wątroby
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>			
Bardzo często	wysypka (umiarkowana lub ciężka 11,6%; wszystkie stopnie, 18%) ³		wysypka
Często	świąd	wysypka pęcherzykowo-pęcherzowa, wysypka krostkowa, wysypka plamkowo-grudkowa, wysypka, świąd, pokrzywka, przebarwienie skóry (zwiększona pigmentacja) ²	

	Atripla		
	Efawirenz	Emtrycytabina	Dizoproksyl tenofowiru
Niezbyt często	zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy ³ , ciężka wysypka (< 1%)	obrzęk naczynioruchowy ⁴	
Rzadko	fotoalergiczne zapalenie skóry		obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
Bardzo często		zwiększona aktywność kinazy kreatynowej	
Niezbyt często			rabdomioliza ² , osłabienie mięśni
Rzadko			rozmiękanie kości (odczuwane jako bóle kostne i niekiedy przyczynające się do złamań kości) ^{2,4} , miopatia ²
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			
Niezbyt często			zwiększenie stężenia kreatyniny, białkomocz, zaburzenia czynności <u>kanalika bliższego nerki</u> , w tym zespół Fanconiego
Rzadko			niewydolność nerek (ostra i przewlekła), ostra martwica cewek nerkowych, zapalenie nerek (w tym ostre śródmiąższowe zapalenie nerek) ⁴ , moczówka prosta pochodzenia nerkowego
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			
Niezbyt często	ginekomastia		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Bardzo często			astenia
Często	uczucie zmęczenia	ból, astenia	

- 1 Gdy emtrycytabinę podawano dzieciom i młodzieży, często występowała u nich niedokrwistość, a bardzo często przebarwienie skóry (zwiększona pigmentacja).
- 2 To działanie niepożądane może wystąpić jako następstwo zaburzeń czynności kanalikula bliższego nerki. Jeśli takie zaburzenia nie występują, uznaje się, że to działanie niepożądane nie jest związane przyczynowo z dizoproksylem tenofowiru.
- 3 W celu uzyskania bardziej szczegółowych danych patrz punkt 4.8 Opis wybranych działań niepożądanych.
- 4 To działanie niepożądane zostało odnotowane po wprowadzeniu do obrotu, zarówno dla efawirenzu, emtrycytabiny, jak i dizoproksylu tenofowiru. Kategorię częstości występowania oszacowano za pomocą obliczeń statystycznych opartych na całkowitej liczbie pacjentów poddanych leczeniu efawirenzem w badaniach klinicznych (n=3 969) lub poddanych leczeniu emtrycytabiną w randomizowanych kontrolowanych badaniach klinicznych (n=1 563) lub poddanych leczeniu dizoproksylem tenofowiru w randomizowanych kontrolowanych badaniach klinicznych oraz programie poszerzonego dostępu (n=7 319).

Opis wybranych działań niepożądanych

Wysypka: w badaniach klinicznych nad efawirenzem obserwowano zazwyczaj wysypkę w postaci plamkowo-grudkowych wykwitów skórnych o nasileniu lekkim lub umiarkowanym, pojawiających się w ciągu pierwszych dwóch tygodni leczenia efawirenzem. U większości pacjentów wysypka ustąpiła w ciągu miesiąca, podczas dalszego leczenia efawirenzem. Produkt Atripla można ponownie zastosować u pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu wystąpienia wysypki. Jeśli wznowi się stosowanie produktu Atripla, zaleca się podawanie odpowiednich leków przeciwhistaminowych i (lub) kortykosteroidów.

Objawy psychiczne: wydaje się, że u pacjentów z zaburzeniami psychicznymi w wywiadzie istnieje zwiększone ryzyko działań niepożądanych – ciężkich zaburzeń psychicznych wymienionych w tabeli 2, w kolumnie dotyczącej efawirentu.

Objawy ze strony układu nerwowego: są często związane z efawirentem – jednym ze składników produktu Atripla. W badaniach klinicznych nad efawirentem, prowadzonych z grupą kontrolną, ciężkie lub umiarkowanie ciężkie objawy ze strony układu nerwowego występowały u 19% pacjentów (ciężkie u 2%), a 2% pacjentów przerwało leczenie na skutek wystąpienia powyższych objawów. Zazwyczaj pojawiały się one w ciągu pierwszego lub drugiego dnia leczenia efawirentem i na ogół ustępowały po upływie pierwszych dwóch do czterech tygodni. Objawy ze strony układu nerwowego mogą występować częściej, gdy produkt Atripla jest przyjmowany podczas posiłków i jest to przypuszczalnie związane ze zwiększeniem stężenia efawirentu w osoczu (patrz punkt 5.2). Wydaje się, że przyjmowanie przed snem zwiększa tolerancję tych objawów (patrz punkt 4.2).

Niewydolność wątroby a stosowanie efawirentu: w doniesieniach zebranych po dopuszczeniu produktu do obrotu notowano niewydolność wątroby, w tym przypadki niewydolności wątroby u pacjentów, u których nie stwierdzono wcześniej występowania schorzeń wątroby ani możliwych do stwierdzenia czynników ryzyka, z czego kilka przypadków niewydolności wątroby miało gwałtowny przebieg, prowadzący niekiedy do konieczności przeszczepienia wątroby lub do zgonu.

Niewydolność nerek: zważywszy na to, że produkt Atripla może uszkadzać nerki, zaleca się kontrolowanie czynności nerek (patrz punkty 4.4 oraz 4.8 Podsumowanie profilu bezpieczeństwa). Po przerwaniu stosowania dizoprosylu tenofowiru zwykle obserwowano ustąpienie lub zmniejszenie zaburzeń czynności kanalikla bliższego nerki. Jednak u niektórych pacjentów wartość klirensu kreatyniny pozostała zmniejszona mimo przerwania stosowania dizoprosylu tenofowiru. Pacjenci z ryzykiem niewydolności nerek (w tym pacjenci, u których od początku istniały czynniki ryzyka zaburzeń czynności nerek, pacjenci z zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV oraz pacjenci równocześnie otrzymujący produkty lecznicze o działaniu nefrotoksycznym) są narażeni na zwiększone ryzyko niepełnego przywrócenia czynności nerek mimo przerwania stosowania dizoprosylu tenofowiru (patrz punkt 4.4).

Kwasica mleczanowa: zgłaszano przypadki kwasicy mleczanowej występującej podczas stosowania dizoprosylu tenofowiru w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi. Pacjenci z czynnikami predysponującymi, takimi jak ciężkie zaburzenia czynności wątroby (grupa C w skali CPT) (patrz punkt 4.3), lub pacjenci przyjmujący jednocześnie leki o znanym działaniu wywołującym kwasicę mleczanową, są narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkiej kwasicy mleczanowej podczas leczenia dizoprosylem tenofowiru, w tym zgon.

Parametry metaboliczne: Podczas leczenia przeciwretrowirusowego może zwiększyć się masa ciała oraz stężenie lipidów i glukozy we krwi (patrz punkt 4.4).

Zespół reaktywacji immunologicznej: u pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem odporności w momencie rozpoczęcia stosowania CART może dojść do reakcji zapalnej na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne. Zaobserwowano także przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby), jednak czas do ich wystąpienia jest zmienny i zdarzenia te mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.4).

Martwica kości: odnotowano przypadki martwicy kości, zwłaszcza u pacjentów, u których stwierdzono ogólnie znane czynniki ryzyka, w zaawansowanym stadium zakażenia HIV lub długotrwałego stosujących CART. Częstość występowania martwicy kości nie jest znana (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie zgromadzono wystarczającej ilości danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Nie zaleca się stosowania produktu Atripla w tej populacji pacjentów (patrz punkt 4.2).

Inne szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku: nie badano działania produktu Atripla u osób w wieku powyżej 65 lat. U osób w podeszłym wieku częściej występuje osłabienie czynności wątroby lub nerek, zatem należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Atripla u osób w podeszłym wieku (patrz punkt 4.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek: ze względu na to, że dizoproksyl tenofowiru może działać toksycznie na nerki, zaleca się dokładne kontrolowanie czynności nerek u każdego leczącego produktem Atripla pacjenta, u którego stwierdzono lekkie zaburzenia czynności nerek (patrz punkty 4.2, 4.4 oraz 5.2).

Pacjenci z jednoczesnym zakażeniem HIV i HBV lub HCV: w badaniu GS-01-924 tylko ograniczona liczba pacjentów zakażona była jednocześnie HBV (n=13) lub HCV (n=26). Profil objawów niepożądanych efawirenzu, emtrycytabiny i dizoproksylu tenofowiru u pacjentów zakażonych jednocześnie HIV i HBV lub HIV i HCV, był zbliżony do profilu obserwowanego u pacjentów zakażonych tylko HIV. Jednak zgodnie z tym, czego można się spodziewać w tej populacji pacjentów, podwyższenie aktywności AspAT i AlAT występowało częściej, niż w ogólnej populacji zakażonych HIV.

Zaostrzenie zapalenia wątroby po przerwaniu leczenia: u pacjentów zakażonych jednocześnie HIV i HBV po przerwaniu leczenia mogą wystąpić kliniczne i laboratoryjne objawy zapalenia wątroby (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

U niektórych pacjentów, którzy pomyłkowo przyjęli dwa razy w ciągu doby 600 mg efawirenzu, występowało zwiększone nasilenie objawów ze strony układu nerwowego. U jednego pacjenta wystąpiły niekontrolne skurcze mięśni.

Po przedawkowaniu należy obserwować pacjenta w celu wykrycia objawów zatrucia (patrz punkt 4.8), a w razie konieczności zastosować standardowe postępowanie podtrzymujące czynności życiowe.

Można podać węgiel aktywowany w celu usunięcia niewchłoniętego efawirenzu. Nie ma swoistego antidotum w przypadku przedawkowania efawirenzu. Ze względu na to, że efawirenz silnie wiąże się z białkami, jest mało prawdopodobne, aby dializa umożliwiała usunięcie jego znaczących ilości z krwi.

Do 30% dawki emtrycytabiny i około 10% dawki tenofowiru można usunąć za pomocą hemodializy. Nie wiadomo, czy emtrycytabina lub tenofowir mogą zostać usunięte za pomocą dializy otrzewnowej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego; leki przeciwwirusowe stosowane w leczeniu zakażenia HIV, produkty złożone, kod ATC: J05AR06.

Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Efawirenz jest nienukleozydowym inhibitorem odwrotnej transkryptazy (NNRTI) HIV-1. Efawirenz w sposób niekompetycyjny hamuje aktywność odwrotnej transkryptazy (RT) HIV-1 i nie hamuje w sposób znaczący aktywności odwrotnej transkryptazy ludzkiego wirusa niedoboru odporności typu 2 (HIV-2) RT ani komórkowych polimeraz (α , β , γ , i δ) kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA). Emtrycytabina jest nukleozydem będącym analogiem cytydyny. Dizoprosyl tenofowiru jest *in vivo* przekształcany w tenofowir – monofosforan nukleozydu (nukleotyd), będący analogiem monofosforanu adenozyyny.

Emtrycytabina i tenofowir są fosforylowane przez enzymy komórkowe i przekształcane w ten sposób odpowiednio w trifosforan emtrycytabiny i difosforan tenofowiru. W badaniach *in vitro* stwierdzono, że zarówno emtrycytabina, jak i tenofowir mogą być całkowicie fosforylowane, jeśli znajdują się razem w komórkach. Trifosforan emtrycytabiny i difosforan tenofowiru kompetytywnie hamują odwrotną transkryptazę HIV-1, co prowadzi do zakończenia transkrypcji łańcucha DNA.

Zarówno trifosforan emtrycytabiny, jak i difosforan tenofowiru są słabymi inhibitorami polimeraz DNA ssaków; nie było również dowodów toksycznego działania na mitochondria *in vitro* oraz *in vivo*.

Elektrofizjologia serca

Wpływ stosowania efawirenzu na odstęp QTc oceniano w badaniu klinicznym nad odstępem QT prowadzonym metodą otwartej próby z grupą kontrolną otrzymującą lek referencyjny i placebo, o ustalonej pojedynczej, trójkresowej sekwencji leczenia, z podaniem trzykrotnym w układzie naprzemiennym u 58 zdrowych uczestników z obecnością polimorfizmu CYP2B6. Średnie stężenie maksymalne (C_{max}) efawirenzu u uczestników z genotypem CYP2B6 *6/*6 po podaniu dawki dobowej wynoszącej 600 mg przez 14 dni było 2,25-krotnie większe od średniego C_{max} obserwowanego u uczestników z genotypem CYP2B6 *1/*1. Obserwowano dodatnią zależność pomiędzy stężeniem efawirenzu a wydłużeniem odstępu QTc. Na podstawie zależności pomiędzy stężeniem a wydłużeniem odstępu QTc, średnie wydłużenie odstępu QTc w górnej granicy 90% przedziału ufności wynosiło 87 ms i 11,3 ms u uczestników z genotypem CYP2B6 *6/*6 po podaniu dawki dobowej wynoszącej 600 mg przez 14 dni (patrz punkt 4.5).

Działanie przeciwwirusowe *in vitro*

Efawirenz wykazywał działanie przeciwwirusowe na większość wyizolowanych szczepów wirusa podtypów innych niż podtyp B (podtypy A, AE, AG, C, D, F, G, J i N), ale miał osłabione działanie przeciwwirusowe na wirusy z grupy O. Emtrycytabina wykazywała działanie przeciwwirusowe na szczepy HIV-1 z podtypów A, B, C, D, E, F i G. Tenofowir wykazywał działanie przeciwwirusowe przeciw szczepom HIV-1 A, B, C, D, E, F, G i O. Zarówno emtrycytabina, jak i tenofowir wykazywały swoiste dla poszczególnych szczepów działanie na HIV-2 oraz działanie przeciwwirusowe na HBV.

W badaniach *in vitro* oceniających działanie przeciwwirusowe leków podawanych w skojarzeniu, podczas jednoczesnego stosowania efawirenzu i emtrycytabiny, efawirenzu i tenofowiru oraz emtrycytabiny i tenofowiru obserwowano addycyjne lub synergiczne działanie przeciwwirusowe.

Oporność

Oporność na efawirenz może być wyselekcjonowana *in vitro* i wiązać się z podstawieniem pojedynczych lub wielu aminokwasów w łańcuchu odwrotnej transkryptazy HIV-1 RT, w tym L100I, V108I, V179D i Y181C. Podstawienie K103N było najczęściej obserwowane w szczepach wirusa wyizolowanych od uczestniczących w klinicznych badaniach nad efawirenzem pacjentów, u których doszło do ponownego zwiększenia miana wirusa. Obserwowano również, choć rzadziej i często tylko razem z podstawieniem K103N, podstawienia w pozycjach 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 lub 225 łańcucha odwrotnej transkryptazy. Badania profili oporności krzyżowej dla efawirenzu, newirapiny i delawirdyny *in vitro* wykazały, że podstawienie K103N niesie ze sobą utratę podatności na wszystkie trzy leki z grupy NNRTI.

Możliwość występowania oporności krzyżowej pomiędzy efawirenzem a nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy jest mała, z uwagi na różnice w miejscach wiązania cząsteczki docelowej oraz w mechanizmie działania. Możliwość występowania oporności krzyżowej pomiędzy efawirenzem a inhibitorami polimerazy jest mała, z uwagi na różnice w docelowych enzymach.

W badaniach *in vitro* oraz u niektórych pacjentów zakażonych HIV-1 obserwowano wystąpienie oporności na emtrycyabinę lub tenofowir, spowodowane podstawieniem M184V lub M184I w łańcuchu odwrotnej transkryptazy w przypadku emtrycytabiny oraz podstawieniem K65R w łańcuchu odwrotnej transkryptazy w przypadku tenofowiru. Oporne na emtrycyabinę wirusy z mutacją M184V/I charakteryzowały się opornością krzyżową na lamiwudynę, natomiast zachowywały wrażliwość na dydanozynę, stawudynę, tenofowir i zydowudynę. Selekcja mutacji K65R może również zajść w przypadku abakawiru lub dydanozyny i prowadzić do zmniejszenia wrażliwości na działanie tych leków, jak również na działanie lamiwudyny, emtrycytabiny i tenofowiru. Należy unikać stosowania dizoproksylu tenofowiru u pacjentów z HIV-1 zawierającym mutację K65R. Zarówno mutacje K65R, jak i M184V/I zachowują w pełni wrażliwość na efawirenz. Ponadto, wyselekcjonowane przez tenofowir podstawienie K70E w odwrotnej transkryptazie HIV-1 w niewielkim stopniu powoduje zmniejszoną wrażliwość na abakawir, emtrycyabinę, lamiwudynę i tenofowir.

U pacjentów z HIV-1 charakteryzującym się ekspresją trzech lub większej liczby mutacji analogów tymidyny (TAM), w tym mutacji M41L i L210W w łańcuchu odwrotnej transkryptazy, występowała zmniejszona wrażliwość na dizoproksyl tenofowiru.

Oporność in vivo (pacjenci nieprzyjmujący wcześniej leków przeciwretrowirusowych): w trwającym 144 tygodnie otwartym, randomizowanym badaniu klinicznym (GS-01-934) u pacjentów nieprzyjmujących wcześniej leków przeciwretrowirusowych, w którym efawirenz, emtrycyabinę i dizoproksyl tenofowiru stosowano jako produkty jednoskładnikowe [lub jako efawirenz i produkt złożony emtrycytabiny i dizoproksylu tenofowiru (produkt Truveda) od 96. do 144. tygodnia], przeprowadzono genotypowanie szczepów HIV-1 wyizolowanych z osocza pobranego od wszystkich pacjentów z potwierdzonym mianem RNA HIV > 400 kopii/ml w 144. tygodniu lub jeśli lek był wcześniej podstawiony (patrz punkt *Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania*). W tygodniu 144.:

Mutację M184V/I stwierdzono w 2 z 19 (10,5%) badanych izolatów od pacjentów w grupie przyjmującej efawirenz, emtrycyabinę i dizoproksyl tenofowiru oraz w 10 z 29 (34,5%) badanych izolatów w grupie otrzymującej efawirenz i lamiwudynę z zydowudyną (wartość $p < 0,05$, porównanie wszystkich pacjentów z grupy leczonej emtrycytabiną + dizoproksylem tenofowiru z grupą leczoną zydowudyną z lamiwudyną pośród wszystkich pacjentów za pomocą testu dokładnego Fishera).

- Żaden badany wirus nie zawierał mutacji K65R lub K70E.
- Oporność genotypowa na efawirenz, przede wszystkim mutacja K103N, rozwinęła się w wirusach od 13/19 (68%) pacjentów w grupie leczonej efawirenzem, emtrycytabiną i dizoproksylem tenofowiru oraz w wirusach od 21/29 (72%) pacjentów z grupy leczonej efawirenzem i lamiwudyną z zydowudyną. Podsumowanie rozwoju oporności zamieszczono w tabeli 3.

Tabela 3: rozwój oporności do 144. tygodnia w badaniu GS-01-934

	Efawirenz + emtrycytabina + dizoproksyl tenofowiru (N=244)		Efawirenz + lamiwudyna z zydowudyną (N=243)	
Analiza oporności do 144. tygodnia	19		31	
Genotypy u leczonych pacjentów	19	(100%)	29	(100%)
Oporność na efawirenz 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			(7%)

* wartość $p < 0,05$, porównanie wszystkich pacjentów z grupy leczonej efawirenzem, emtrycytabiną i dizoproksylem tenofowiru z grupą leczoną efawirenzem i lamiwudyną z zydowudyną za pomocą testu dokładnego Fishera

1 Inne mutacje wywołujące oporność na efawirenz, w tym A98G (n=1), K103E (n=1), Y188D (n=1) i M230L (n=1)

2 Mutacje związane z analogami tymidyny, w tym D67N (n=1) i K70R (n=1)

W przedłużonej fazie badania GS-01-934, prowadzonej metodą otwartej próby, podczas której pacjenci otrzymywali produkt Atripla na czczo, odnotowano 3 przypadki oporności. Wszyscy 3 pacjenci otrzymywali przez 144 tygodnie produkt złożony o ustalonym składzie zawierający lamiwudynę i zydowudynę (Combivir) oraz efawirenz, a następnie zmieniono leczenie na produkt Atripla. W 240. tygodniu (96 tygodni stosowania produktu Atripla) i w 204. tygodniu (60 tygodni stosowania produktu Atripla) u dwóch pacjentów z potwierdzonym ponownym zwiększeniem miana wirusa wystąpiły podstawienia związane z opornością na efawirenz (NNRTI), w tym podstawienia w odwrotnej transkryptazie K103N, V106V/I/M i Y188Y/C. U trzeciego pacjenta w chwili wkroczenia do przedłużonej fazy badania z zastosowaniem produktu Atripla występowały uprzednio podstawienia związane z opornością na efawirenz (NNRTI) oraz podstawienie w odwrotnej transkryptazie M184V związane z opornością na emtrycytabinę. W 180. tygodniu (36 tygodni stosowania produktu Atripla) nie stwierdzono u niego optymalnej odpowiedzi wirusologicznej i wystąpiły u niego podstawienia K65K/R, S68N i K70K/E związane z opornością na NRTI.

Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego poszczególnych składników w celu uzyskania dodatkowych informacji, biorąc pod uwagę oporność *in vivo* tych produktów leczniczych.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W trwającym 144 tygodnie, prowadzonym metodą otwartej próby, badaniu klinicznym z randomizacją (GS-01-934), w którym pacjenci zakażeni HIV-1, wcześniej nieleczeni przeciwretrowirusowo, przyjmowali albo efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir w schemacie dawkowania raz na dobę, albo produkt złożony zawierający lamiwudynę i zydowudynę (Combivir), podawany dwa razy na dobę, i efawirenz podawany raz na dobę (należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego Truvada). Pacjentom, którzy ukończyli 144 tygodnie leczenia w którejkolwiek z grup uczestniczących w badaniu GS-01-934, zaoferowano możliwość kontynuowania leczenia, w przedłużonej fazie badania, prowadzonej metodą otwartej próby, z zastosowaniem produktu Atripla przyjmowanego na czczo. Dostępne są dane zebrane u 286 pacjentów, u których zmieniono leczenie na produkt Atripla: 160 pacjentów przyjmowało uprzednio skojarzenie efawirenu, emtrycytabiny i dizoproksylu tenofowiru, zaś 126 przyjmowało Combivir i efawirenz. U pacjentów z obu początkowych grup leczenia, którzy następnie otrzymywali produkt Atripla w przedłużonej fazie badania, prowadzonej metodą otwartej próby, utrzymano wysoki wskaźnik zmniejszenia miana wirusa. Po 96 tygodniach leczenia produktem Atripla u 82% pacjentów miano RNA HIV-1 w osoczu pozostawało

< 50 kopii/ml, a u 85% pacjentów < 400 kopii/ml (analiza w populacji zgodna z zaplanowanym leczeniem - ITT, brak danych = wynik negatywny).

Badanie AI266073 było trwającym 48 tygodni, otwartym badaniem klinicznym z randomizacją u pacjentów zakażonych HIV, porównującym skuteczność działania produktu Atripla z leczeniem przeciwretrowirusowym, z zastosowaniem co najmniej dwóch nukleozydowych lub nukleotydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NRTI) z inhibitorem proteazy lub nienukleozydowym inhibitorem odwrotnej transkryptazy (NNRTI), jednakże nie w połączeniu zawierającym wszystkie składniki produktu Atripla (efawirenz, emtrycytabina i dizoproksyl tenofowiru). Produkt Atripla był podawany na czczo (patrz punkt 4.2). U pacjentów nigdy nie stwierdzono niepowodzenia wirusologicznego w odpowiedzi na wcześniejsze leczenie przeciwretrowirusowe ani mutacji HIV-1 wywołujących oporność na którykolwiek z trzech składników produktu Atripla, stwierdzono natomiast w punkcie wyjścia zmniejszenie wirerii, utrzymujące się od co najmniej 3 miesięcy. Dokonano zmiany leczenia na produkt Atripla (N = 203) lub kontynuowano pierwotny schemat leczenia przeciwretrowirusowego (N = 97). Dane z okresu 48 tygodni wykazały, że u pacjentów losowo przyporzędowanych do zmiany leczenia na produkt Atripla, zmniejszenie wirerii utrzymało się na wysokim poziomie, porównywalnym jak w pierwotnym schemacie leczenia (patrz tabela 4).

Tabela 4: dane, dotyczące skuteczności leczenia, z okresu 48 tygodni badania AI266073, w którym produkt Atripla podawano pacjentom ze stwierdzonym zmniejszeniem wirerii, w ramach skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego

	Grupa leczenia		
Punkt końcowy	Atripla (N = 203) n/N (%)	Kontynuacja pierwotnego schemata leczenia (N = 97) n/N (%)	Różnice między leczeniem produktem Atripla a pierwotnym schematem leczenia (95% CI)
	Pacjenci z RNA HIV-1 < 50 kopii/ml		
COW (KM)	94,5%	85,6%	8,9% (-7,7% do 25,6%)
M = Wykluczony	179/181 (98,9%)	85/87 (97,7%)	1,2% (-2,3% do 6,7%)
M = Wynik negatywny	179/203 (88,2%)	83/97 (87,6%)	0,5% (-7,0% do 9,3%)
Zmodyfikowana metoda LOCF	190/203 (93,6%)	94/97 (96,9%)	-3,3% (-8,3% do 2,7%)
	Pacjenci z RNA HIV-1 < 200 kopii/ml		
COW (KM)	98,4%	98,9%	-0,5% (-3,2% do 2,2%)
M = Wykluczony	181/181 (100%)	87/87 (100%)	0% (-2,4% do 4,2%)
M = Wynik negatywny	181/203 (89,2%)	87/97 (89,7%)	-0,5% (-7,6% do 7,9%)

COW (KM): czysta odpowiedź wirusologiczna oceniana metodą Kaplana-Meiera

M: brak danych

Zmodyfikowana metoda LOCF (ang. last observation carried forward, wyniki z ostatniej przeprowadzonej obserwacji): analiza post hoc zgodna z którą pacjentów, u których stwierdzono niepowodzenie wirusologiczne lub którzy przerwali leczenie z powodu działań niepożądanych zaliczano do niepowodzenia terapeutycznego; inne przyczyny wykluczenia z terapii były analizowane za pomocą LOCF.

Kiedy oddzielnie analizowano dwie grupy, wskaźnik odpowiedzi w grupie uprzednio leczonej IP (inhibitorami proteazy) był liczbowo mniejszy u pacjentów, którym zmieniono leczenie na produkt Atripla [(92,4% vs 94,0% dla COW (analiza wrażliwości) odpowiednio dla pacjentów leczonych produktem Atripla oraz SBR; różnica (95%CI) wyniosła -1,6% (-10,0%, 6,7%)]. W grupie uprzednio leczonej NNRTI wskaźnik odpowiedzi wynosił 98,9% vs 97,4% odpowiednio dla pacjentów leczonych produktem Atripla oraz SBR: różnica (95% CI) wyniosła 1,4% (-4,0%, 6,9%).

Podobną tendencję zaobserwowano analizując podgrupę wcześniej leczonych pacjentów, z HIV-1 RNA < 75 kopii/ml przed rozpoczęciem leczenia, w retrospektywnym badaniu kohortowym (dane zebrane w okresie 20 miesięcy, patrz Tabela 5).

Tabela 5: utrzymywanie odpowiedzi wirusologicznej [Kapłana-Meiera % (błąd standardowy) [95%CI]] w 48. tygodniu u wcześniej leczonych pacjentów z HIV 1 RNA < 75 kopii/ml przed rozpoczęciem leczenia, w którym zmieniono lek na produkt Atripla zgodnie z wcześniejszym przeciwwirusowym schematem dawkowania (baza danych pacjentów Kaiser Permanente)

Wcześniejsze leczenie składnikami produktu Atripla (N=299)	Wcześniejsze leczenie NNRTI (N=104)	Wcześniejsze leczenie PI (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%]

Obecnie brak danych pochodzących z badań klinicznych z zastosowaniem produktu Atripla u pacjentów dotychczas nieleczonych lub leczonych intensywnie. Brak doświadczeń klinicznych z zastosowaniem produktu Atripla u pacjentów, u których nastąpiło niepowodzenie leczenia przeciwwirusowego schematem pierwszego rzutu lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwwirusowymi.

Pacjenci zakażeni jednocześnie HIV i HBV

Z ograniczonego doświadczenia klinicznego z udziałem pacjentów zakażonych jednocześnie HIV i HBV wynika, że leczenie emtrycytabiną lub dizoproksylem tenofowiru w skojarzonej terapii przeciwwirusowej, w celu opanowania zakażenia HIV, prowadzi również do zmniejszenia DNA HBV (zmniejszenie odpowiednio o 3 log₁₀ i 4 do 5 log₁₀) (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Atripla u dzieci w wieku poniżej 18 lat.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W badaniach farmakokinetyki efawirenzu, emtrycytabiny i dizoproksylu tenofowiru stosowano odrębne postaci farmaceutyczne efawirenzu, emtrycytabiny i dizoproksylu tenofowiru, podawane oddzielnie pacjentom zakażonym HIV. Biorównoważność jednej tabletki powlekanej produktem Atripla z jedną tabletką powlekaną efawirenzu 600 mg plus jedną kapsułką twardą emtrycytabiny 200 mg i jedną tabletką powlekaną dizoproksylem tenofowiru 245 mg (równoważna z 300 mg fumaranu dizoproksylu tenofowiru), podawanymi razem, ustalano w badaniu GS-US-177-0105 (patrz tabela 6) po podaniu pojedynczej dawki leku na czczo zdrowym ochotnikom.

Tabela 6: podsumowanie danych farmakokinetycznych w badaniu GS-US-177-0105

Parametry	Efawirenz (n=45)			Emtrycytabina (n=45)			Dizoproksyl tenofowiru (n=45)		
	Test	Wartość referencyjna	GMR (%) (90%CI)	Test	Wartość referencyjna	GMR (%) (90%CI)	Test	Wartość referencyjna	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-last} (ng·h/ml)	125 623,6 (25,7)	132 795,7 (27,0)	95,84 (90,73; 101,23)	10 682,6 (18,1)	10 874,4 (14,9)	97,98 (94,90; 101,16)	1 948,8 (32,9)	1 969,0 (32,8)	99,29 (91,02; 108,32)
AUC _{inf} (ng·h/ml)	146 074,9 (33,1)	155 518,6 (34,6)	95,87 (89,63; 102,55)	10 854,9 (17,9)	11 054,3 (14,9)	97,96 (94,86; 101,16)	2 314,0 (29,2)	2 319,4 (30,3)	100,45 (93,22; 108,23)
T _{1/2} (h)	180,6 (45,3)	182,5 (38,3)		14,5 (53,8)	14,6 (47,8)		18,9 (20,8)	17,8 (22,6)	

Test: pojedyncza dawka tabletki o ustalonym składzie podawana na czczo.

Wartość referencyjna: pojedyncza dawka - tabletka efawirenu 600 mg, kapsułka emtrycytabiny 200 mg i tabletka dizoprosylu tenofowiru 300 mg, przyjmowane na czczo.

Wartości testu i referencyjne są wartościami średnimi (% współczynnik wariancji).

GMR = średnia geometryczna stosunku najmniejszych kwadratów, CI = przedział ufności

Wchłanianie

U pacjentów zakażonych HIV efawirenz osiąga maksymalne stężenie w osoczu w ciągu 5 godzin, a stężenie stacjonarne w ciągu 6 do 7 dni. U 35 pacjentów, u których stosowano efawirenz w pojedynczej dawce dobowej 600 mg, maksymalne stężenie w stanie stacjonarnym (C_{max}) wynosiło $12,9 \pm 3,7 \mu M$ (29%) {średnia $\pm$ odchylenie standardowe (SD)[współczynnik wariancji (%CV)]}, C_{min} w stanie stacjonarnym wynosiło $5,6 \pm 3,2 \mu M$ (57%), a AUC wynosiło $184 \pm 73 \mu M \times h$ (40%).

Emtrycytabina wchłania się szybko i osiąga maksymalne stężenie w osoczu w ciągu 1 do 2 godzin po podaniu. Po wielokrotnym podaniu doustnym emtrycytabiny 20 pacjentom zakażonym HIV, w stanie równowagi C_{max} wynosiło $1,8 \pm 0,7 \mu g/ml$ (średnia $\pm$ SD) (39% CV), C_{min} wynosiło $0,09 \pm 0,07 \mu g/ml$ (80%), a AUC wynosiło $10,0 \pm 3,1 \mu g \times h/ml$ (31%) w ciągu 24 godzinnego przedziału dawkowania.

Po podaniu pojedynczej dawki 300 mg dizoprosylu tenofowiru na czczo pacjentom zakażonym HIV-1, maksymalne stężenia tenofowiru wystąpiły w ciągu jednej godziny, a wartości C_{max} i AUC (średnia $\pm$ SD) (%CV) wynosiły odpowiednio $296 \pm 90 ng/ml$ (30%) i $2 287 \pm 585 ng \times h/ml$ (30%). Biodostępność tenofowiru po doustnym podaniu dizoprosylu tenofowiru pacjentom na czczo wynosiła w przybliżeniu 25%.

Wpływ pokarmu

Nie oceniano farmakokinetyki produktu Atripla w obecności pokarmu.

Podawanie kapsułki efawirenu z posiłkiem bogatym tłuszczowym zwiększało średnią wartość AUC i C_{max} efawirenu odpowiednio o 28% i 79% w porównaniu z wartościami po podaniu na czczo. W porównaniu ze stosowaniem na czczo, podawanie dizoprosylu tenofowiru i emtrycytabiny podczas bogatotłuszczowego lub lekkiego posiłku zwiększało średnią wartość AUC tenofowiru odpowiednio o 43,6% i 40,5%, a C_{max} o 16% i 13,5% bez wpływu na te parametry emtrycytabiny.

Zaleca się stosowanie produktu Atripla na czczo, gdyż pokarm może zwiększyć narażenie na efawirenz i może prowadzić do zwiększenia częstości objawów niepożądanych (patrz punkty 4.4 i 4.8). Przewiduje się, że narażenie na tenofowir (AUC) po podaniu produktu Atripla na czczo będzie o 30% mniejsze w porównaniu z podaniem samego dizoprosylu tenofowiru podczas posiłku (patrz punkt 5.1).

Dystrybucja

Efawirenz silnie wiąże się z białkami osocza krwi ludzkiej (> 99%), przede wszystkim z albuminą.

Wiązanie się emtrycytabiny z białkami osocza krwi ludzkiej *in vitro* wynosi < 4% i nie zależy od stężenia w zakresie 0,02 do 200 $\mu g/ml$. Po podaniu dożylnym objętość dystrybucji emtrycytabiny wynosiła około 1,4 l/kg. Po podaniu doustnym emtrycytabina rozkłada się w całym organizmie. Stosunek średniego stężenia w osoczu do stężenia we krwi wynosił w przybliżeniu 1,0, a średniego stężenia w nasieniu do stężenia w osoczu wynosił około 4,0.

Wiązanie się tenofowiru z białkami osocza krwi ludzkiej lub białkami surowicy *in vitro* wynosi odpowiednio <0,7% i 7,2% w zakresie stężeń 0,01 do 25 $\mu g/ml$. Po podaniu dożylnym objętość dystrybucji tenofowiru wynosiła w przybliżeniu 800 ml/kg. Po podaniu doustnym tenofowir rozkłada się po całym organizmie.

Metabolizm

Badania u ludzi oraz *in vitro* z użyciem mikrosomów wątroby człowieka wykazały, że efawirenz metabolizowany jest przede wszystkim przez układ CYP do metabolitów hydroksylowanych, które ulegają następnie glukuronizacji. Metabolity te są w zasadzie nieczynne w stosunku do HIV-1. Badania *in vitro* świadczą, że CYP3A4 oraz CYP2B6 są głównymi izoenzymami warunkującymi przemianę efawirenzu i że hamuje on izoenzymy CYP 2C9, 2C19 oraz 3A4. W badaniach *in vitro* efawirenz nie hamował CYP2E1, a izoenzymy CYP2D6 i CYP1A2 hamował tylko w stężeniach znacznie większych od uzyskiwanych klinicznie.

Zawartość efawirenzu w osoczu krwi może być zwiększona u pacjentów z homozygotycznym genetycznym wariantem G516T izoenzymu CYP2B6. Kliniczne znaczenie tego zjawiska nie jest znane; jednakże, nie można wykluczyć możliwości zwiększenia częstości występowania i ciężkości działań niepożądanych związanych z efawirenzem.

Wykazano, że efawirenz indukuje CYP3A4 i CYP2B6, co zapoczątkowuje jego własny metabolizm, co z kolei może być klinicznie istotne u niektórych pacjentów. U niezakażonych ochotników wielokrotne podawanie dawek 200 do 400 mg na dobę przez 10 dni prowadziło do mniejszej od przewidywanej kumulacji leku (mniejszej o 22 do 42%) i krótszego końcowego okresu półtrwania, wynoszącego 40 do 55 godzin (okres półtrwania dawki pojedynczej wynosi 52 do 76 godzin). Wykazano także, że efawirenz indukuje UGT1A1. Narażenie na raltegravir (substrat UGT1A1) zmniejsza się w obecności efawirenzu (patrz punkt 4.5, tabela 1). Mimo to dane uzyskane w warunkach *in vitro* wskazują, że efawirenz hamuje CYP2C9 i CYP2C19, odnotowano sprzeczne doniesienia zarówno o zwiększeniu, jak również o zmniejszeniu narażenia na substraty tych enzymów w przypadku jednoczesnego stosowania z efawirenzem *in vivo*. Wynik netto jednoczesnego stosowania nie jest wyjaśniony.

Przemiana emtrycytabiny jest ograniczona. Metabolizm emtrycytabiny obejmuje oksydację części tiolowej cząsteczki z utworzeniem diastereoizomerów 3'-sulfolenu (około 9% podanej dawki) i sprzęganie z kwasem glukuronowym do 2'-O-glukuronidu (około 4% dawki). Badania *in vitro* wykazały, że ani dizoproksyl tenofowiru, ani sam tenofowir nie są substratami enzymów CYP. Ani emtrycytabina, ani tenofowir nie hamowały *in vitro* metabolizmu leku z udziałem głównych ludzkich izoenzymów CYP, uczestniczących w metabolizmie leku. Emtrycytabina nie hamowała także aktywności urydynotransferazy 5'-difosfoglukuronylowej, enzymu warunkującego glukuronizację.

Eliminacja

Efawirenz ma dość długi okres półtrwania, wynoszący co najmniej 52 godziny po podaniu pojedynczej dawki (patrz także dane z opisanego powyżej badania biorównoważności) i 40 do 55 godzin po wielokrotnym podawaniu. W moczu odzyskiwano w przybliżeniu 14 do 34% dawki efawirenzu znakowanej radioaktywnie, a mniej niż 1% dawki efawirenzu jest wydalone z moczem w postaci niezmiennionej.

Po podaniu doustnym okres półtrwania emtrycytabiny w fazie eliminacji wynosi w przybliżeniu 10 godzin. Emtrycytabina jest wydalana przede wszystkim przez nerki. Podana dawka jest całkowicie wydalana z moczem (około 86%) i kałem (około 14%). Trzydzieści procent podanej dawki emtrycytabiny jest wydalone z moczem w postaci trzech metabolitów. Całkowity klirens emtrycytabiny wynosi średnio 307 ml/min.

Po podaniu doustnym okres półtrwania w fazie eliminacji tenofowiru wynosi około 12 do 18 godzin. Tenofowir jest wydany przede wszystkim przez nerki, zarówno w wyniku przesączania kłębuszkowego, jak i czynnego transportu kanalikowego, po podaniu dożylnym około 70 do 80% dawki jest wydalone z moczem w postaci niezmiennionej. Średni pozorny klirens tenofowiru wynosi w przybliżeniu 307 ml/min. Klirens nerkowy ocenia się na około 210 ml/min, co przekracza szybkość przesączania kłębuszkowego. Oznacza to, że czynne wydzielanie kanalikowe stanowi istotną część wydalania tenofowiru.

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Wiek

Nie badano farmakokinetyki efawirenzu, emtrycytabiny ani tenofowiru u osób w podeszłym wieku (powyżej 65 lat).

Płeć

Farmakokinetyka emtrycytabiny i tenofowiru jest podobna u mężczyzn i kobiet. Ograniczone dane świadczą, że narażenie na efawirenz może być większe u kobiet, jednakże nie wydaje się, aby gorzej tolerowały one efawirenz.

Grupa etniczna

Ograniczone dane świadczą, że narażenie na efawirenz może być większe u pacjentów z Azji i wysp Pacyfiku, jednakże nie wydaje się, aby gorzej tolerowali oni efawirenz.

Dzieci i młodzież

Farmakokinetyka produktu Atripla nie była badana u niemowląt i dzieci w wieku poniżej 18 lat (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie badano farmakokinetyki efawirenzu, emtrycytabiny ani dizoproksylu tenofowiru po jednoczesnym podaniu oddzielnych postaci farmaceutycznych lub jako produkt Atripla u pacjentów zakażonych HIV, z zaburzeniami czynności nerek.

Parametry farmakokinetyczne określano po podaniu pojedynczej dawki emtrycytabiny 200 mg lub dizoproksylu tenofowiru 245 mg pacjentom niezakażonym, z zaburzeniami czynności nerek różnego stopnia. Stopień zaburzeń czynności nerek definiowano zgodnie z początkowym klirensiem kreatyniny (prawidłowa czynność nerek, gdy klirens kreatyniny > 80 ml/min; lekkie zaburzenia czynności, gdy klirens kreatyniny wynosi 50 do 79 ml/min; umiarkowane zaburzenia czynności, gdy klirens kreatyniny wynosi 30 do 49 ml/min; ciężkie zaburzenia czynności, gdy klirens kreatyniny wynosi 10 do 29 ml/min).

Średnie (%CV) narażenie na emtrycytabinę u pacjentów o prawidłowej czynności nerek zwiększało się z $12 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$ (25%) u osób o prawidłowej czynności nerek odpowiednio do $20 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$ (6%), $25 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$ (23%) oraz $34 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$ (6%) u pacjentów z lekkimi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Średnie (%CV) narażenie na tenofowir u pacjentów o prawidłowej czynności nerek zwiększało się z $2,185 \text{ ng} \times \text{h/ml}$ (12%) przy prawidłowej czynności nerek odpowiednio do $3,064 \text{ ng} \times \text{h/ml}$ (30%), $6,009 \text{ ng} \times \text{h/ml}$ (42%) oraz $15,985 \text{ ng} \times \text{h/ml}$ (45%) u pacjentów z lekkimi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

U pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD), wymagających hemodializ, narażenie na lek między dializami zwiększało się znacznie w ciągu 72 godzin do $53 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$ (19%) dla emtrycytabiny i w ciągu 48 godzin do $42,857 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$ (29%) dla tenofowiru.

Nie badano farmakokinetyki efawirenzu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Jednakże mniej niż 1% podanej dawki efawirenzu jest wydalone z moczem, a więc wpływ zaburzeń czynności nerek na kumulację leku jest prawdopodobnie minimalny.

Nie zaleca się stosowania produktu Atripla u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 50 ml/min). U pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek konieczne są zmiany przerw między dawkami emtrycytabiny i dizoproksylu tenofowiru, czego nie daje się osiągnąć podczas stosowania tabletek złożonych (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie badano farmakokinetyki produktu Atripla u pacjentów zakażonych HIV i mających zaburzenia czynności wątroby. Produkt Atripla należy stosować ostrożnie u pacjentów z lekkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Produktu Atripla nie należy stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3) oraz nie zaleca się stosowania produktu u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynnościami wątroby. W badaniu dotyczącym dawek jednorazowych efawirenezu u jednego pacjenta z poważnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha-Turcotte'a), zaobserwowano podwojenie okresu półtrwania produktu, co wskazuje, że stopień kumulacji może być znacznie większy. W badaniu dotyczącym dawek wielokrotnych efawirenezu u pacjentów z lekkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A w skali Childa-Pugha-Turcotte'a), nie wykazano znaczących zmian farmakokinetyki efawirenezu, w porównaniu do kontroli. Nie było wystarczających danych do ustalenia, czy występowanie umiarkowanych i ciężkich zaburzeń czynności wątroby (klasa B lub C w skali Childa-Pugha-Turcotte'a) wpływa na farmakokinetykę efawirenezu.

Nie badano farmakokinetyki emtrycytabiny u pacjentów niezakażonych HBV z niewydolnością wątroby różnego stopnia. Ogólnie, farmakokinetyka emtrycytabiny u pacjentów zakażonych HBV była podobna do obserwowanej u zakażonych HIV oraz zdrowych pacjentów.

Pojedynczą dawkę 245 mg dizoproksylu tenofowiru podawano pacjentom niezakażonym HIV z zaburzeniami czynności wątroby różnego stopnia, definiowanymi zgodnie z klasyfikacją CTP. Farmakokinetyka tenofowiru nie różniła się znacznie u osób z zaburzeniami czynności wątroby, co świadczy o tym, że u tych pacjentów nie jest konieczna modyfikacja dawkowania dizoproksylu tenofowiru.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Efawirenz: niekliniczne farmakologiczne badania bezpieczeństwa nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym zaobserwowano przerost dróg żółciowych u małych cynomolgus, którym przez ≥ 1 rok podawano efawirenz w dawce dającej około dwukrotnie większą średnią wartość AUC niż dawki zalecane u ludzi. Przerost dróg żółciowych cofał się po zaprzestaniu stosowania leku. U szczurów obserwowano zwłóknienie dróg żółciowych. Przemijające drgawki obserwowano u niektórych małych, które otrzymywały efawirenz przez ≥ 1 rok, w dawkach powodujących, że wartości AUC w osoczu były od 4- do 13-krotnie większe niż wartości AUC u ludzi otrzymujących lek w zalecanej dawce.

W konwencjonalnych badaniach genotoksyczności efawirenezu nie wykryto działania mutagennego ani klastogennego. Badania właściwości rakotwórczych efawirenezu wykazały zwiększoną częstość występowania nowotworów wątroby i nowotworów płuc u samic myszy, lecz nie u ich samców. Nie ma pewności co do mechanizmu powstawania guza oraz możliwości odniesienia tych wyników do ludzi. W badaniach określających rakotwórczość efawirenezu u samców myszy oraz u samców i samic szczurów uzyskano wyniki negatywne.

Efawirenz powodował resorpcję płodu u szczura. Nie zaobserwowano wad rozwojowych u płodów szczurów i królików leczonych efawirenzem. Jednak wady rozwojowe zaobserwowano u 3 spośród 10 płodów lub noworodków małych cynomolgus, którym podawano efawirenz w dawkach, po których stężenie osiągnięte w osoczu było podobne do obserwowanego u ludzi. Bezmózgowie i jednostronny wrodzony brak oka z wtórnym powiększeniem języka zaobserwowano u jednego płodu, mikroftalmię u drugiego, a rozszczep podniebienia u trzeciego płodu.

Emtrycytabina: dane niekliniczne dotyczące emtrycytabiny, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Dizoproksyl tenofowiru: niekliniczne farmakologiczne badania bezpieczeństwa nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Wyniki uzyskane w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym, przeprowadzonych na szczurach, psach i małpach, gdzie narażenie było większe lub równe narażeniu występującemu w warunkach klinicznych i mogące mieć znaczenie w praktyce klinicznej, obejmowały toksyczne oddziaływanie na nerki i kości oraz zmniejszenie stężenia fosforanów w surowicy. Toksyczne oddziaływanie na kości rozpoznano jako rozmiękanie kości (małpy) oraz zmniejszoną gęstość mineralną kości (BMD, ang. bone mineral density) (szczury i psy). Toksyczne oddziaływanie na kości u młodych dorosłych szczurów i psów występowało, jeśli narażenie było co najmniej 5-krotnie większe od narażenia u dzieci i młodzieży lub dorosłych pacjentów; toksyczne oddziaływanie na kości występowało u młodocianych zakażonych małp, u których narażenie było bardzo duże po podaniu podskórnym (co najmniej 40-krotnie większe od narażenia u pacjentów). Wyniki uzyskane w badaniach na szczurach i małpach wskazywały na mający związek z lekiem zmniejszenie wchłaniania fosforanów w jelicie cienkim i możliwość wtórnego zmniejszenia się BMD.

W badaniach genotoksyczności uzyskano dodatni wynik w teście *in vitro* na chłoniaku rym, niejednoznaczne wyniki w jednym ze szczepów zastosowanych, w teście Ames oraz dodatnie wyniki w teście spontanicznej syntezy DNA (UDS, ang. unscheduled DNA synthesis) w kulturach pierwotnych hepatocytów szczurzych. Natomiast w analizie *in vivo* mikrojąder w komórkach szpiku kostnego myszy wynik był ujemny.

Badania rakotwórczości po podaniu doustnym, przeprowadzone na szczurach i myszach wykazały jedynie nieliczne przypadki guzów dwunastnicy, po zastosowaniu skrajnie wysokiej dawki u myszy. Jest mało prawdopodobne, aby guzy te mogły mieć znaczenie u ludzi.

Badania toksycznego wpływu na rozrodczość przeprowadzone na szczurach i królikach, nie wykazały wpływu na przebieg kojarzenia zwierząt, płodność ani na parametry płodu. Jednak dizoproksyl tenofowiru zmniejszał wskaźnik żywotności i masę ciała młodych w badaniach toksyczności około- i poporodowej podczas stosowania w dawkach toksycznych dla matki.

Skojarzenie emtrycytabiny i dizoproksylu tenofowiru: badania dotyczące genotoksyczności i podania wielokrotnego, trwające miesiąc lub krócej, o zastosowaniu skojarzenia tych dwóch substancji czynnych, nie wykazały nasilania się działania toksycznego w porównaniu z badaniami poszczególnych substancji czynnych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Kroskarmelozan sodowy

Hydroksypropyloceluloza

Magnez stearynian (E572)

Celuloza mikrokryształiczna (E460)

Sól laurylosiarczan

Otoczka

Żelaza tlenek czarny

Żelaza tlenek czerwony

Makrogol 3350

Alkohol poliwinylowy

Talk

Tytanu dwutlenek (E171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelki wykonane z polietylenu wysokiej gęstości (HDPE), zaopatrzone w zamknięcie zabezpieczające przed dostępem dzieci, zawierające 30 tabletek powlekanych oraz żel żelazionkowy jako środek osuszający.

Dostępne są następujące wielkości opakowań: tekturowe pudełka zawierające 30 tabletek powlekanych w 1 butelce lub 90 tabletek powlekanych (3 butelki po 30 tabletek).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego i jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13 grudnia 2007

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17 września 2012

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmuje wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, w szczególności w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

OZNAKOWANIE BUTELKI I PUDEŁKA TEKTUROWEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Atripla 600 mg/200 mg/245 mg tabletki powlekane
efawirenz/emtrycytabina/dizoproksyl tenofowiru

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletka powlekana zawiera 600 mg efawirenu, 200 mg emtrycytabiny oraz 245 mg
dizoproksylu tenofowiru (w postaci fumaranu dizoproksylu tenofowiru).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek powlekanych
90 (3 butelki po 30) tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. Przechowywać butelkę
szczelnie zamkniętą.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlandia

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/430/001 30 tabletek powlekanych
EU/1/07/430/002 90 (3 butelki po 30) tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Atripla [tylko na opakowaniach zewnętrznych]

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora. [tylko opakowanie zewnętrzne]

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC {numer}
S {numer}
N {numer}

[tylko opakowanie zewnętrzne]

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Atripla 600 mg/200 mg/245 mg tabletki powlekane efawirenz/emtrycytabina/dizoproksyl tenofowiru

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Atripla i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Atripla
3. Jak przyjmować lek Atripla
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Atripla
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Atripla i w jakim celu się go stosuje

Atripla zawiera trzy substancje czynne, stosowane w leczeniu zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV):

- efawirenz jest nienukleozydowym inhibitorem odwrotnej transkryptazy (NNRTI)
- emtrycytabina jest nukleozydowym inhibitorem odwrotnej transkryptazy (NRTI)
- tenofowir jest nukleotydowym inhibitorem odwrotnej transkryptazy (NtRTI)

Każda z tych substancji czynnych, znanych także jako leki przeciwretrowirusowe, działa poprzez zakłócanie normalnego działania enzymu (odwrotnej transkryptazy), mającego kluczowe znaczenie w procesie namnażania wirusa.

Lek Atripla stosowany jest w leczeniu zakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) dorosłych pacjentów w wieku 18 lat i starszych, którzy wcześniej byli leczeni innymi lekami przeciwretrowirusowymi i ich zakażenie HIV-1 jest kontrolowane od co najmniej trzech miesięcy. Lek należy stosować u pacjentów, u których nie zawiodło wcześniejsze leczenie zakażenia HIV.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Atripla

Należy nie przyjmować leku Atripla

- **jeśli pacjent ma uczulenie** na efawirenz, emtrycytabinę, tenofowir, dizoproksyl tenofowiru lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- **jeśli u pacjenta występuje ciężka choroba wątroby;**
- **jeśli pacjent ma zaburzenia pracy serca, takie jak nieprawidłowe przekazywanie sygnałów elektrycznych, nazywane wydłużeniem odstępu QT, które wiąże się z dużym ryzykiem wystąpienia ciężkiego zaburzenia rytmu serca (torsade de pointes).**

- jeśli którykolwiek członek rodziny pacjenta (rodzice, dziadkowie, rodzeństwo) zmarł nagle w wyniku choroby serca lub urodził się z chorobą serca.
- jeśli lekarz stwierdził u pacjenta małe lub duże stężenie we krwi elektrolitów, takich jak potas czy magnez.
- **jeśli pacjent obecnie stosuje wymienione niżej leki (patrz także „Lek Atripla a inne leki”):**
 - **astemizol lub terfenadynę** (stosowane w leczeniu kataru siennego lub innych objawów alergii)
 - **beprydyl** (stosowany w leczeniu chorób serca)
 - **cyzapryd** (stosowany w leczeniu zgagi)
 - **elbaswir/grazoprewir** (stosowane w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C)
 - **alkaloidy sporyszu** (na przykład ergotamina, dihydroergotamina, ergonowina i metyloergonowina, stosowane w leczeniu migreny lub kłosterowych bólów głowy)
 - **midazolam lub triazolam** (stosowane w celu ułatwienia zasypiania)
 - **pimozyd, imipramina, amitryptylina lub klomipramina** (stosowane w leczeniu niektórych zaburzeń psychicznych)
 - **ziele dziurawca** (*Hypericum perforatum*, preparat ziołowy stosowany w depresji i lęku)
 - **worykonazol** (stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych)
 - **flekainid, metoprolol** (stosowane w leczeniu nieregularnego bicia serca)
 - **niektóre antybiotyki** (antybiotyki makrolidowe, fluorochinolony, imidazolowe leki przeciwgrzybicze)
 - **triazolowe leki przeciwgrzybicze**
 - **niektóre leki przeciwmalaryczne**
 - **metadon** (stosowany w leczeniu uzależnienia od opioidów)

→ **Pacjent, który przyjmuje którykolwiek z tych leków, powinien natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.** Stosowanie tych leków razem z lekiem Atripla może spowodować wystąpienie ciężkich, a nawet zagrażających życiu działań niepożądanych lub może spowodować utratę działania leczniczego stosowanych leków.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Atripla należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

- **Pacjent nadal może przenosić HIV** podczas stosowania tego leku, pomimo że skuteczna terapia przeciwretrowirusowa zmniejsza to ryzyko. Pacjent powinien omówić z lekarzem środki ostrożności konieczne w celu uniknięcia zakażenia innych osób. Lek ten nie leczy zakażenia HIV. Podczas stosowania leku Atripla mogą wystąpić zakażenia i inne choroby związane z zakażeniem HIV.
- Podczas stosowania leku Atripla należy pozostawać pod stałą opieką lekarską.
- **O czym należy powiedzieć lekarzowi**
 - **Jeśli pacjent przyjmuje inne leki** zawierające efawirenz, emtrycytabinę, dizoproksyl tenofowiru, alafenamid tenofowiru, lamiwudynę lub dipiwoksyl adefowiru. Leku Atripla nie należy stosować równocześnie z żadnym z tych leków.
 - **Jeśli pacjent ma lub przebył chorobę nerek** lub gdy badania świadczą o problemach z nerkami. Lek Atripla nie jest zalecany pacjentom z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek.

Atripla może szkodliwie wpływać na nerki. Przed rozpoczęciem leczenia lekarz może zlecić badania krwi, aby ocenić czynność nerek. Również w trakcie leczenia lekarz może zlecić badania krwi, aby kontrolować czynność nerek.

Leku Atripla na ogół nie stosuje się razem z innymi lekami, które mogą wpływać szkodliwie na nerki (patrz *Lek Atripla a inne leki*). Jeżeli nie można tego uniknąć, lekarz będzie co tydzień kontrolował czynność nerek.

- **jeśli u pacjenta występowały zaburzenia pracy serca, takie jak nieprawidłowe przekazywanie sygnałów elektrycznych, nazywane wydłużeniem odstępu QT.**
 - **Jeśli u pacjenta w przeszłości występowały choroby psychiczne**, w tym depresja lub uzależnienia albo od substancji, albo od alkoholu. Pacjent powinien natychmiast poinformować lekarza o depresji czy myślach samobójczych lub innych dziwnych myślach (patrz punkt 4 *Możliwe działania niepożądane*).
 - **Jeśli u pacjenta w przeszłości występowały drgawki (padaczka lub napady drgawek)** lub jeśli pacjent jest leczony lekami przeciwdrgawkowymi, takimi jak karbamazepina, fenobarbital i fenytoina. Jeżeli pacjent przyjmuje którykolwiek z tych leków, lekarz może zlecić sprawdzenie stężenia leku przeciwdrgawkowego we krwi, aby upewnić się, że nie zmieniło się ono podczas stosowania leku Atripla. Lekarz może przepisać inny lek przeciwdrgawkowy.
 - **Jeśli u pacjenta w przeszłości występowały choroby wątroby, w tym przewlekłe czynne zapalenie wątroby.** Pacjenci z chorobami wątroby, w tym z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C, przyjmując leki przeciwtretowirusowe, są narażeni na zwiększone ryzyko ciężkich i mogących zakończyć się śmiercią działań niepożądanych dotyczących wątroby. Lekarz może przeprowadzać badania krwi w celu kontrolowania czynności wątroby lub dokonać zmiany stosowanego leku na inny. **Pacjenci, u których stwierdzono ciężkie choroby wątroby, nie powinni stosować leku Atripla** (patrz punkt 2 *Kiedy nie przyjmować leku Atripla*).
- Jeśli pacjent ma zapalenie wątroby typu B, lekarz prowadzący dokładnie rozważy wybór najlepszej metody leczenia. Dizoproksyl tenofowiru oraz emtrycytabina, dwie z substancji czynnych wchodzących w skład leku Atripla, w pewnym stopniu działają przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu B, chociaż emtrycytabina nie została dopuszczona do leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu B. Objawy choroby mogą się nasilić po odstawieniu leku Atripla. Lekarz może regularnie przeprowadzać badania krwi, w celu kontrolowania czynności wątroby (patrz punkt 3 *Przerwanie przyjmowania leku Atripla*).
- Niezależnie od wcześniejszego przebiegu choroby wątroby, lekarz prowadzący rozważy regularne badania krwi, w celu kontrolowania czynności wątroby.
 - **Jeśli pacjent ma powyżej 65 lat.** Nie przeprowadzano badań leku Atripla u wystarczającej liczby pacjentów w wieku powyżej 65 lat. Lekarz będzie kontrolować szczególnie uważnie osoby w wieku powyżej 65 lat, którym przepisano lek Atripla.
 - Pacjenci, którzy rozpoczęli przyjmowanie leku Atripla, powinni zwracać uwagę na:
 - **Zawroty głowy, trudności z zasypianiem, senność, problemy z koncentracją lub niezwykle sny.** Te działania niepożądane mogą wystąpić w pierwszym lub w pierwszych dwóch dniach leczenia i zwykle ustępują po pierwszych 2-4 tygodniach.
 - **Jakiegolwiek oznaki wysypki skórnej.** Atripla może powodować wystąpienie wysypki. W razie zaobserwowania objawów silnej wysypki z pęcherzami i gorączką, należy przerwać stosowanie leku Atripla i powiedzieć o tym lekarzowi. Jeśli po zastosowaniu innego NNRTI występowała wysypka, istnieje duże prawdopodobieństwo wystąpienia wysypki w trakcie stosowania leku Atripla.

- **Jakiegokolwiek objawy stanu zapalnego lub zakażenia.** U pacjentów w zaawansowanym stadium zakażenia HIV (AIDS) i z oportunistycznymi zakażeniami występującymi w przeszłości, wkrótce po rozpoczęciu leczenia przeciw HIV mogą się pojawić objawy stanu zapalnego związanego z wcześniejszymi zakażeniami. Uważa się, że objawy te mogą świadczyć o wzmocnieniu się układu odpornościowego organizmu, który zaczął zwalczać zakażenie toczące się dotychczas bez widocznych objawów. W razie zauważenia jakichkolwiek objawów zakażenia, należy niezwłocznie powiadomić lekarza.

Oprócz zakażeń oportunistycznych, po rozpoczęciu przyjmowania leków w ramach leczenia zakażenia HIV mogą także wystąpić choroby autoimmunologiczne (choroby pojawiające się, kiedy układ immunologiczny atakuje zdrowe tkanki organizmu). Choroby autoimmunologiczne mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia. W przypadku zaobserwowania objawów zakażenia lub innych objawów, takich jak osłabienie mięśni, osłabienie rozpoczynające się od dłoni i stóp i postępujące w kierunku tułowia, kołatanie serca, drżenie lub nadpobudliwość, należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem, w celu rozpoczęcia koniecznego leczenia.

- **Choroby kości.** U niektórych pacjentów poddanych skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu może rozwinąć się choroba kości, zwana martwicą kości (śmierć tkanki kostnej spowodowana brakiem dopływu krwi do kości). Czas trwania skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego, stosowanie kortykosteroidów, spożywanie alkoholu, ciężkie zahamowanie czynności układu odpornościowego, podwyższony wskaźnik masy ciała mogą być niektórymi z wielu czynników ryzyka rozwoju choroby. Objawami martwicy kości są: sztywność stawów, ból (zwłaszcza w biodrze, kolanach i barkach) oraz trudności w poruszaniu się. Jeśli pacjent zauważy u siebie którykolwiek z tych objawów, powinien zwrócić się do lekarza prowadzącego.

Schorzenia kości (objawiające się jako utrzymujący się lub nasilający się ból kości oraz czasami prowadzące do złamań) mogą również wystąpić z powodu uszkodzenia komórek kanalików nerkowych (patrz punkt 4. *Możliwe działania niepożądane*). Jeśli u pacjenta wystąpi ból kości lub złamania, należy o tym poinformować lekarza.

Dizoproksyl tenofowiru (składnik leku Atripla) może również powodować utratę masy kostnej. Ogólnie, długoterminowy wpływ dizoproksylu tenofowiru na zdrowie kości oraz ryzyko wystąpienia złamania w przyszłości u pacjentów dorosłych jest niepewny. Jeśli pacjent choruje na osteoporozę, należy o tym poinformować lekarza. Pacjenci z osteoporozą są bardziej narażeni na złamania.

Dzieci i młodzież

- **Leku Atripla nie należy podawać dzieciom i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.** Stosowanie leku Atripla u dzieci i młodzieży nie zostało jeszcze przebadane.

Lek Atripla a inne leki

Leku Atripla nie należy przyjmować równocześnie z niektórymi lekami. Listę tych leków podano na początku punktu 2. *Kiedy nie przyjmować leku Atripla.* Zawiera ona kilka powszechnie stosowanych leków i kilka preparatów ziołowych (w tym ziele dziurawca), które mogą powodować poważne interakcje.

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Leku Atripla nie należy również przyjmować z innymi lekami zawierającymi efawirenz (chyba że zalecił to lekarz), emtrycytabinę, dizoproksyl tenofowiru, alafenamid tenofowiru, lamiwudynę lub dipiwoksyl adefowiru.

Należy powiedzieć lekarzowi o przyjmowaniu innych leków, które mogą powodować uszkodzenie nerek. Są to między innymi:

- aminoglikozydy, wankomycyna (leki stosowane w zakażeniach bakteryjnych)
- foskarnet, gancyklowir, cydofowir (leki stosowane w zakażeniach wirusowych)
- amfoterycyna B, pentamidyna (leki stosowane w zakażeniach grzybiczych)
- interleukina-2 (stosowana w leczeniu raka)
- niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ, do zmniejszenia bólu kości lub mięśni)

Atripla może oddziaływać z innymi lekami, w tym z preparatami ziołowymi, takimi jak wyciągi z miłorzębu dwuklapowego (*Ginkgo biloba*). W konsekwencji stężenie leku Atripla lub innych leków we krwi może zostać zmienione. Może to spowodować utratę działania leczniczego stosowanych leków lub może nasilać działania niepożądane. W niektórych przypadkach lekarz może dostosować dawkę lub zlecić badanie krwi. **Ważne jest, aby pacjent poinformował lekarza lub farmaceutę o stosowaniu któregośkolwiek z wymienionych niżej leków.**

- **Leki zawierające dydanozynę (przeciw zakażeniu HIV).** Równoczesne przyjmowanie leku Atripla i innych leków przeciwwirusowych, zawierających dydanozynę, może zwiększyć stężenie dydanozyny we krwi, może również zmniejszać liczbę komórek CD4. Podczas jednoczesnego stosowania leków zawierających dizoproksyl tenofowiru i dydanozynę rzadko obserwowano zapalenie trzustki i kwasicę mleczanową (nadmierna ilość kwasu mlekowego we krwi), czasami powodujące śmierć. Lekarz prowadzący rozważy, czy można zastosować u pacjenta tenofowir razem z dydanozyną.
- **Inne leki stosowane w zakażeniach HIV.** Następujące inhibitory proteazy: darunawir, indynawir, lopinawir z rytonawirem, rytonawir lub rytonawir wzmocniony atazanawirem lub sakwinawirem. Lekarz prowadzący rozważy, czy można zastosować alternatywny lek lub zmienić dawkowanie inhibitora proteazy. Należy również poinformować lekarza o przyjmowaniu marawiroku.
- **Leki stosowane w leczeniu zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C:** elbaswir/grazoprewir, glekaprewir/pibrentasvir, sofosbuvir i welpataswir, sofosbuvir/welpataswir/woksylaprewir.
- **Leki zmniejszające stężenie cholesterolu we krwi (zwane również statynami):** atorwastatyna, prawastatyna lub synwastatyna. Lek Atripla może powodować zmniejszenie stężenia statyn we krwi. Lekarz powinien na badanie stężenia cholesterolu i rozważyć zmianę dawki statyn, jeśli będzie to konieczne.
- **Leki stosowane w leczeniu drgawek (przeciwdrgawkowe):** karbamazepina, fenytoina, fenobarbital. Lek Atripla może powodować zmniejszenie stężenia leków przeciwdrgawkowych we krwi. Karbamazepina może powodować zmniejszenie we krwi stężenia efawirenu, jednego ze składników leku Atripla. Lekarz prowadzący może rozważyć zmianę leku przeciwdrgawkowego.
- **Leki stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych,** w tym w gruźlicy i związanym z AIDS zakażeniem kompleksem *Mycobacterium avium* (MAC): klarytromycyna, ryfabutyna, ryfamphenina. Lekarz prowadzący może rozważyć zmianę dawkowania lub zastosowanie alternatywnego antybiotyku. Ponadto lekarz może rozważyć podanie dodatkowej dawki efawirenu w leczeniu zakażenia HIV.
- **Leki stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych (leki przeciwgrzybicze):** itraconazol lub pozakonazol. Lek Atripla może zmniejszać stężenie itraconazolu lub pozakonazolu we krwi. Lekarz prowadzący może rozważyć zmianę leku przeciwgrzybiczego.
- **Leki stosowane w leczeniu malarii:** atowakwon z proguanilem lub artemeter z lumefantryną. Lek Atripla może zmniejszać stężenie atowakwonu i proguanilu lub artemeteru i lumefantryny we krwi.
- **Hormonalna antykoncepcja, jak „pigulki”, zastrzyki (np. Depo-Provera) lub implanty (np. Implanon).** Należy zawsze stosować skuteczne środki mechaniczne (patrz punkt *Ciąża i karmienie piersią*). Atripla może osłabić działanie hormonalnego środka antykoncepcyjnego. U kobiet przyjmujących efawirenz, składnik produktu Atripla, dochodziło do zajścia w ciążę podczas stosowania implantu antykoncepcyjnego, chociaż nie wykazano, że przyczyną nieskuteczności antykoncepcji było leczenie efawirenzem.
- **Sertralina,** lek stosowany w leczeniu depresji, lekarz może zmienić jej dawkę.

- **Bupropion**, lek stosowany w leczeniu depresji lub pomocniczo w zaprzestaniu palenia tytoniu, lekarz może zmienić jego dawkę.
- **Diltiazem lub podobne leki (nazywane antagonistami kanału wapniowego)**. Po rozpoczęciu stosowania leku Atripla lekarz może zmienić dawkę antagonisty kanału wapniowego.
- **Leki używane do zapobiegania odrzuceniu przeszczepionych narządów (nazywane także lekami immunosupresyjnymi)**, jak cyklosporyna, syrolimus lub takrolimus. Po rozpoczęciu lub przerwaniu przyjmowania leku Atripla lekarz będzie ściśle kontrolował stężenie leku immunosupresyjnego w osoczu i może być konieczna modyfikacja dawki.
- **Warfaryna lub acenokumarol** (leki przeciwzakrzepowe). Lekarz może podjąć decyzję o modyfikacji dawki warfaryny lub acenokumarolu.
- **Wyciągi z miorzębu dwuklapowego** (*Ginkgo biloba*, preparat ziołowy).
- **Metamizol**, lek stosowany w leczeniu bólu oraz gorączki.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Pacjentka nie powinna zachodzić w ciążę podczas stosowania leku Atripla i przez 12 tygodni po zaprzestaniu leczenia. Przed rozpoczęciem stosowania leku Atripla lekarz może zalecić wykonanie testu ciążowego w celu sprawdzenia, czy pacjentka nie jest w ciąży.

Jeśli pacjentka podczas stosowania leku Atripla mogłaby zajść w ciążę, należy stosować skuteczne mechaniczne środki antykoncepcyjne (np. prezerwatywy) wraz z innymi metodami antykoncepcyjnymi w tym antykoncepcją doustną (tabletki) lub inną antykoncepcją hormonalną (np. implanty, wstrzyknięcia). Efavirenz, jedna z substancji czynnych leku Atripla, może pozostawać we krwi przez pewien czas od zaprzestania stosowania leku. Dlatego należy stosować antykoncepcję jeszcze przez około 12 tygodni po zaprzestaniu stosowania leku Atripla.

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub zamierza zajść w ciążę, powinna natychmiast poinformować o tym lekarza. Kobieta będąca w ciąży może stosować lek Atripla tylko wtedy, kiedy lekarz uzna, że jest to niezbędnie konieczne.

Obserwowano poważne zaburzenia rozwojowe u płodów zwierząt i u noworodków kobiet, którym podawano efawirenz podczas ciąży.

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Jeśli pacjentka przyjmowała lek Atripla w czasie ciąży, lekarz może zlecić regularne badania krwi oraz inne badania diagnostyczne w celu obserwacji rozwoju dziecka. U dzieci, których matki przyjmowały w okresie ciąży NRTI, korzyść ze zmniejszenia możliwości zakażenia HIV przeważa ryzyko związane z wystąpieniem działań niepożądanych.

Podczas leczenia lekiem Atripla nie należy karmić piersią. Zarówno HIV, jak i składniki leku Atripla mogą przenikać do mleka matki i poważnie zaszkodzić dziecku.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Atripla może wywoływać zawroty głowy, zaburzenia koncentracji i senność. Jeśli u pacjenta wystąpią takie objawy, nie powinien prowadzić pojazdów, posługiwać się żadnymi narzędziami ani obsługiwać żadnych maszyn.

Lek Atripla zawiera sól

Lek ten zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek Atripla

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka to:

Jedna tabletkę zażywana każdego dnia, doustnie. Lek Atripla należy przyjmować na pusty żołądek (oznacza to zwykle 1 godzinę przed posiłkiem lub 2 godziny po posiłku), najlepiej przed snem. Ten sposób sprawia, że niektóre działania niepożądane (np. zawroty głowy, senność) są mniej kłopotliwe. Zalecane jest, aby połknąć tabletkę w całości, popijając wodą.

Lek Atripla należy przyjmować codziennie.

Jeżeli lekarz zdecyduje o odstawieniu jednego ze składników leku Atripla, to możliwe jest, że pacjent będzie przyjmował efawirenz, emtrycyabinę i (lub) dizoprosyl tenofowiru oddzielnie albo z innymi lekami stosowanymi w leczeniu zakażenia HIV.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Atripla

Po pomyłkowym zażyciu zbyt wielu tabletek leku Atripla u pacjenta może zwiększyć się ryzyko działań niepożądanych tego leku (patrz punkt 4, *Możliwe działania niepożądane*). Należy skontaktować się z lekarzem lub izbą przyjęć najbliższego szpitala, aby uzyskać poradę. Należy zabrać ze sobą butelkę z tabletkami, aby móc pokazać przyjęty lek.

Pominięcie przyjęcia leku Atripla

Ważne jest, aby nie pomijać żadnej dawki leku Atripla.

Jeżeli pominięto dawkę leku Atripla i minęło mniej niż 12 godzin od zwykłej pory przyjmowania dawki, należy przyjąć ją tak szybko, jak jest to możliwe, a następnie przyjąć następną dawkę o zwykłej porze.

Jeżeli zbliża się już czas przyjęcia następnej dawki (pozostało mniej niż 12 godzin), nie należy przyjmować dawki pominiętej. Należy odczekać i przyjąć następną dawkę o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej tabletki.

Jeżeli przed upływem 1 godziny od przyjęcia leku Atripla wystąpią wymioty, należy przyjąć kolejną tabletkę. Nie trzeba przyjmować kolejnej tabletki, jeśli wymioty nastąpiły później niż po upływie 1 godziny od przyjęcia leku.

Przerwanie przyjmowania leku Atripla

Nie należy przerywać stosowania leku Atripla bez porozumienia z lekarzem. Przerwanie stosowania leku Atripla może poważnie wpłynąć na reakcję organizmu na leczenie w przyszłości. Jeśli przestawano stosowanie leku Atripla, przed ponownym rozpoczęciem zażywania tabletek Atripla należy skontaktować się z lekarzem.

W razie wystąpienia problemów lub w razie konieczności modyfikacji dawki, lekarz może rozważyć przepisanie każdego ze składników leku Atripla oddzielnie.

Kiedy zapas leku Atripla kończy się, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty po nową porcję. Jest to niezwykle ważne, gdyż przerwanie leczenia, nawet na krótki czas, może spowodować nasilenie namnażania się wirusa. Wówczas wirus może stać się jeszcze trudniejszy do leczenia.

Jeśli pacjent jest zakażony HIV i równocześnie występuje u niego wirusowe zapalenie wątroby typu B, jest szczególnie ważne, aby nie przerywał przyjmowania leku Atripla bez uprzedniego skonsultowania się z lekarzem. U niektórych pacjentów po odstawieniu emtrycybiny lub

dizoproksylu tenofowiru (dwa z trzech składników leku Atripla) wyniki badań krwi lub objawy wskazywały na nasilenie się zapalenia wątroby. Jeśli przyjmowanie leku Atripla będzie przerwane, lekarz prowadzący może zalecić powrót do leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu B. Przez 4 miesiące po odstawieniu leku może być konieczne badanie krwi w celu kontrolowania czynności wątroby. U niektórych pacjentów z zaawansowaną chorobą wątroby lub marskością wątroby nie zaleca się przerywania leczenia, ponieważ może to prowadzić do zagrażającego życiu nasilenia zapalenia wątroby.

→ Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi o wszelkich nowych lub niezwykłych objawach zauważonych po przerwaniu leczenia, a zwłaszcza tych, które zazwyczaj łączą się z zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

W trakcie leczenia zakażenia HIV może wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Jest to częściowo związane z poprawą stanu zdrowia oraz stylem życia, a w przypadku stężenia lipidów we krwi, czasami z samym stosowaniem leków do leczenia zakażenia HIV. Lekarz zleci badanie tych zmian.

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Możliwe ciężkie działania niepożądane: natychmiast powiadomić lekarza

- **Kwasica mleczanowa** (nadmiar kwasu mlekowego we krwi) jest to **rzadkie** (może występować nie częściej niż u 1 na 1 000 pacjentów), ale **ciężkie** działanie niepożądane, które bywa śmiertelne. Następujące działania niepożądane mogą być objawami kwasicy mleczanowej:
 - pogłębiony, szybki oddech
 - senność
 - odczuwanie mdłości (nudności), wymioty i ból brzucha.

→ Jeśli pacjent sądzi, że może mieć kwasicę mleczanową, powinien natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Inne możliwe ciężkie działania niepożądane

Następujące działania niepożądane są **niezbyt częste** (mogą występować nie częściej niż u 1 na 100 pacjentów):

- reakcje alergiczne (nadwrażliwość), które mogą powodować ciężkie reakcje skórne (zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, patrz punkt 2)
- obrzęk twarzy, ust, języka lub gardła
- agresywne zachowanie, myśli samobójcze, dziwne myśli, paranoja, niezdolność do jasnego myślenia, zaburzenia nastroju, widzenie i słyszenie rzeczy, których nie ma (omamy), próby samobójcze, zmiany osobowości (psychozy), katatonia (stan, w którym pacjent pozostaje nieruchomy i oniemiały przez pewien czas)
- ból brzucha (żołądka) spowodowany zapaleniem trzustki
- zapomnianie, splątanie, napady padaczkowe (drgawki), nieskładna mowa, drżenie
- zażółcenie skóry lub oczu, świąd lub ból brzucha (żołądka) spowodowany zapaleniem wątroby
- uszkodzenie kanalików nerkowych

Psychiczne objawy niepożądane, oprócz wymienionych powyżej, obejmowały urojenia (fałszywe przekonania), nerwicę. Niektórzy pacjenci popełniali samobójstwa. Te objawy występują częściej

u pacjentów, u których wcześniej występowały choroby psychiczne. Jeśli u pacjenta wystąpią wyżej wymienione objawy, powinien on niezwłocznie powiadomić o tym lekarza.

Działania niepożądane dotyczące wątroby: jeśli pacjent jest równocześnie zakażony wirusem zapalenia wątroby typu B, zapalenie wątroby może się nasilić po zaprzestaniu leczenia (patrz punkt 3).

Następujące działania niepożądane są **rzadkie** (mogą występować nie częściej niż u 1 na 1 000 pacjentów):

- niewydolność wątroby, prowadząca czasami do przeszczepienia wątroby lub do zgonu; większość takich przypadków notowano u pacjentów z występującą wcześniej chorobą wątroby, jednak kilka zanotowano u pacjentów bez wcześniej występującej choroby wątroby
- stan zapalny nerek, wydalanie dużych ilości moczu oraz odczuwanie wzmożonego pragnienia
- bóle pleców, spowodowane przez problemy z nerkami, w tym niewydolność nerek; lekarz prowadzący może zalecić wykonanie badania krwi w celu skontrolowania czynności nerek
- rozmiękanie kości (z bólami kostnymi, a czasami ze złamaniami), które może wystąpić w wyniku uszkodzenia komórek kanalików nerkowych
- stłuszczenie wątroby

→ Jeśli pacjent sądzi, że występuje u niego którekolwiek z tych ciężkich działań niepożądanych, powinien zwrócić się do lekarza.

Najczęstsze działania niepożądane

Następujące działania niepożądane są **bardzo częste** (mogą występować częściej niż 1 na 10 pacjentów):

- zawroty głowy, ból głowy, biegunka, nudności (mdłości), wymioty
- wysypka (w tym czerwone kropki lub plamki, czasem z powstawaniem pęcherzyków i obrzękiem skóry), mogąca być reakcją alergiczną
- uczucie osłabienia

Badania mogą również wykazać:

- zmniejszenie stężenia fosforanów we krwi
- zwiększenie stężenia kinazy kreatynowej we krwi, co może objawiać się bólami mięśni i osłabieniem

Inne możliwe działania niepożądane

Następujące działania niepożądane są **częste** (mogą występować nie częściej niż u 1 na 10 pacjentów):

- reakcje alergiczne
- zaburzenia koordynacji ruchów i równowagi
- uczucie niepokoju lub depresja
- trudności z zasypianiem, niezwykle sny, trudności z koncentracją, senność
- ból, ból brzucha
- problemy z trawieniem, prowadzące do złego samopoczucia po posiłkach, uczucie pełności, oddawanie gazów (wzdęcia)
- utrata apetytu
- zmęczenie
- świąd
- zmiany w zabarwieniu skóry, w tym ciemne plamy na skórze, często pojawiające się najpierw na rękach i podeszwach stóp

Badania mogą również wykazać:

- zmniejszoną liczbę białych krwinek (zmniejszenie liczby białych krwinek może być przyczyną zwiększonej podatności na zakażenia)
- zaburzenia czynności wątroby i trzustki
- zwiększone stężenie trójglicerydów (kwasów tłuszczowych), bilirubiny lub cukru we krwi

Następujące działania niepożądane są **niezbyt częste** (mogą występować nie częściej niż u 1 na 100 pacjentów):

- rozpad mięśni, bóle lub osłabienie mięśni
- niedokrwistość (anemia, zmniejszona liczba czerwonych krwinek)
- uczucie wirowania lub przechylania się (zawroty głowy), świsty, dzwonienie lub inne uporczywe hałasy w uszach (szumy uszne)
- niewyraźne widzenie
- dreszcze
- powiększenie sutków u mężczyzn
- osłabienie popędu płciowego
- uderzenia gorąca
- suchość w jamie ustnej
- zwiększone łaknienie

Badania mogą również wykazać:

- zmniejszenie stężenia potasu we krwi
- zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi
- białko w moczu
- zwiększone stężenie cholesterolu we krwi

Rozpad mięśni, rozmiękanie kości (z bólami kostnymi, a czasami ze złamaniami), bóle mięśniowe, osłabienie mięśni i zmniejszenie stężenia potasu lub fosforanów we krwi mogą także wystąpić w wyniku uszkodzenia komórek kanalików nerkowych.

Następujące działania niepożądane są **rzadkie** (mogą występować nie częściej niż u 1 na 1 000 pacjentów):

- swędząca wysypka, spowodowana reakcją skóry na światło słoneczne

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5 Jak przechowywać lek Atripla

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na butelce oraz na pudełku po {Termin ważności}. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Atripla

- Substancjami czynnymi leku są efawirenz, emtrycytabina i dizoproksyl tenofowiru. Każda tabletki powlekana leku Atripla zawiera 600 mg efawirenu, 200 mg emtrycytabiny oraz 245 mg dizoproksylu tenofowiru (w postaci fumaranu).
- Pozostałe składniki tabletki to: kroskarmeloza sodowa, hydroksypropyloceluloza, magnez, stearynian, celuloza mikrokryształiczna, laurylosiarczan sodu. Patrz punkt 2 „Lek Atripla” zawiera sól”.
- Pozostałe składniki otoczki tabletki to: czarny tlenek żelaza, czerwony tlenek żelaza, makrogol 3350, alkohol poliwinylowy, talk, tytanu dwutlenek.

Jak wygląda lek Atripla i co zawiera opakowanie

Tabletki powlekane Atripla są różowe, w kształcie kapsułki, z wytłoczonym na jednej stronie oznakowaniem „123”, a gładkie na drugiej stronie. Lek Atripla jest dostępny w butelkach zawierających 30 tabletek (z saszetką zawierającą żel krzemionkowy, który należy przechowywać w butelce, w celu ochrony tabletek). Osuszający żel krzemionkowy znajduje się w osobnej saszetce i nie należy go połykać.

Dostępne są następujące wielkości opakowań: tekturowa pudełko zawierające 30 tabletek powlekanych w 1 butelce lub 90 tabletek powlekanych w 3 butelki po 30 tabletek). Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny:
Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlandia

Wytwórca:
Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Irlandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

Danmark

Gilead Sciences Sweden AB

Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Deutschland

Gilead Sciences GmbH

Tel: + 49 (0) 89 899890-0

Eesti

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0) 22 262 8702

Ελλάδα

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.

Τηλ: + 30 210 8930 100

España

Gilead Sciences, S.L.

Tel: + 34 91 378 98 30

France

Gilead Sciences

Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

Hrvatska

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ireland

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 214 825 999

Ísland

Gilead Sciences Sweden AB

Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

Italia

Gilead Sciences S.r.l.

Tel: + 39 (0) 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

Magyarország

Gilead Sciences Ireland UC

Tel.: + 353 (0) 1 686 1888

Malta

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Nederland

Gilead Sciences Netherlands B.V.

Tel: + 31 (0) 20 718 36 98

Norge

Gilead Sciences Sweden AB

Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Österreich

Gilead Sciences GesmbH

Tel: + 43 1 260 830

Polska

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.

Tel: + 48 22 262 8702

Portugal

Gilead Sciences, Lda.

Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences Ireland UC

Tel.: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenija

Gilead Sciences Ireland UC

Tel.: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenská republika

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.

Tel: + 421 (0) 232 121 210

Suomi/Finland

Gilead Sciences Sweden AB

Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB

Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

United Kingdom (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 44 (0) 8000 113 700

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.