

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Atripla 600 mg/200 mg/245 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje efavirenzum 600 mg, emtricitabinum 200 mg a tenofovirum disoproxilum 245 mg (ve formě tenofoviri disoproxili fumaras).

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 1 mmol (23,6 mg) sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Růžová potahovaná tableta ve tvaru tobolky o rozměrech 20 mm x 10,4 mm, na jedné straně je vytlačeno "123", na druhé straně je bez potisku.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Atripla je kombinací pevně stanovených dávek efavirenzu, emtricitabinu a tenofovir-disoproxil-fumarátu. Je indikován k léčbě infekce virem lidské imunodeficiency 1 (HIV-1) u dospělých ve věku od 18 let s virovou supresí do stupně RNA HIV-1 < 50 kopií/ml trvající při současné kombinované antiretrovirové terapii více než tři měsíce. Pacienti nesmí mít v anamnéze virologické selhání předchozí antiretrovirové terapie a musí být o nich známo, že se u nich nevyskytly kmeny viru s mutací prokazující významnou rezistenci na kteroukoli ze tří složek obsažených v přípravku Atripla před zahájením jejich prvního antiretrovirového režimu léčby (viz body 4.4 a 5.1).

Důkaz přínosu přípravku Atripla je založen zejména na údajích z 48týdenní klinické studie, ve které pacienti se stabilizovanou virovou supresí přešli z kombinované antiretrovirové terapie na přípravek Atripla (viz bod 5.1). V současnosti nejsou k dispozici údaje z klinických studií s přípravkem Atripla u dosud neléčených pacientů, ani u pacientů intenzivně předléčených.

Nejsou k dispozici žádné údaje podporující kombinaci přípravku Atripla a jiných antiretrovirových látek.

4.2 Dávkování a způsob podání

Terapii má zahájit lékař, který má zkušenosti s léčbou HIV infekce.

Dávkování

Dospělí

Doporučená dávka přípravku Atripla je jedna tableta užívaná perorálně jednou denně.

Pokud pacient zmešká dávku přípravku Atripla do 12 hodin od doby, kdy je obvykle užita, měl by užít přípravek Atripla co nejdříve a pokračovat v normálním dávkovacím schématu. Pokud pacient zmešká dávku přípravku Atripla o více než 12 hodin a je téměř čas na další dávku, neměl by užít zmeškanou dávku a měl by pokračovat v obvyklém plánu dávek.

Pokud pacient zvrací během jedné hodiny po užití přípravku Atripla, měla by být užita další tableta. Pokud pacient zvrací více než jednu hodinu po užití přípravku Atripla, nemusí užívat další dávku.

Doporučuje se, aby se přípravek Atripla užíval nalačno, protože jídlo může zvýšit expozici efavirenzu a může vést ke zvýšení výskytu nežádoucích účinků (viz body 4.4 a 4.8). Ke zlepšení snášenlivosti efavirenzu s ohledem na nežádoucí účinky na nervový systém se doporučuje podávání před spaním (viz bod 4.8).

Předpokládá se, že expozice tenofoviru (AUC) bude přibližně o 30 % nižší po podání přípravku Atripla nalačno ve srovnání s užitím jednotlivé složky tenofovir-disoproxil-fumarátu s jídlem (viz bod 5.2). Údaje o klinickém významu snížení farmakokinetické expozice nejsou dostupné. U virologicky suprimovaných pacientů se předpokládá omezený klinický význam tohoto snížení (viz bod 5.1).

Tam, kde je indikováno přerušení léčby jednou složkou přípravku Atripla nebo kde je nezbytná úprava dávkování, jsou k dispozici samostatné přípravky s efavirenzem, emtricitabinem a tenofovir-disoproxil-fumarátem. Prosím podívejte se do Souhrnu údajů o přípravku těchto léčivých přípravků.

Jestliže se léčba přípravkem Atripla vysadí, musí se vzít v úvahu dlouhý poločas efavirenzu (viz bod 5.2) a dlouhé intracelulární poločasy tenofoviru a emtricitabinu. Kvůli variabilitě těchto parametrů mezi pacienty a obavám z rozvoje rezistence se má postupovat podle pravidel léčby HIV a je třeba také vzít v úvahu důvod přerušení léčby.

Úprava dávky: Jestliže je pacientům vážícím 50 kg nebo více podávána Atripla současně s rifampicinem, je možné zvážit přidání 200 mg/den (800 mg celkem) efavirenzu (viz bod 4.5).

Speciální populace

Starší pacienti

Při podávání přípravku Atripla starším pacientům je zapotřebí opatrnosti (viz bod 4.4).

Porucha funkce ledvin

Atripla se nedoporučuje podávat pacientům se středně závažnou až závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu (CrCl) < 50 ml/min). Pacienti se středně závažnou až závažnou poruchou funkce ledvin vyžadují úpravu intervalu dávkování emtricitabinu a tenofovir-disoproxil-fumarátu, kterého nelze dosáhnout kombinovanou tabletou (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

Farmakokinetika přípravku Atripla nebyla studována u pacientů s poruchou funkce jater. Pacienti s mírným onemocněním jater (Child-Pugh-Turcotte (CPT), třída A) mohou být léčeni běžně doporučenou dávkou přípravku Atripla (viz body 4.3, 4.4 a 5.2). U pacientů by se měly pozorně sledovat nežádoucí účinky, zejména neurologické symptomy související s efavirenzem (viz body 4.3 a 4.4).

Jestliže se přeruší léčba přípravkem Atripla u pacientů infikovaných současně HIV a HBV, mají se u těchto pacientů pozorně sledovat příznaky exacerbace hepatitidy (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Atripla u dětí do 18 let věku nebyla ještě stanovena (viz bod 5.2).

Způsob podání

Doporučuje se spolknout celou tabletu Atripla a zapít ji vodou, jednou denně.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku uvedenou v bodě 6.1.

Pacienti se závažnou poruchou funkce jater (CPT, třída C) (viz bod 5.2).

Současné podávání s terfenadinem, astemizolem, cisapridem, midazolamem, triazolamem, pimozidem, bepridilem nebo námelovými alkaloidy (například ergotaminem, dihydroergotaminem, ergonovinem a methylergonovinem). Kompetice o cytochrom P450 (CYP) 3A4 s efavirenzem by mohla vést k inhibici metabolismu a případným závažným a/nebo život ohrožujícím nežádoucím účinkům (například srdeční arytmie, prodloužená sedace nebo respirační deprese) (viz bod 4.5).

Současné podávání s vorikonazolem. Efavirenz významně snižuje plazmatickou koncentraci vorikonazolu, zatímco vorikonazol významně zvyšuje plazmatickou koncentraci efavirenzu. Protože Atripla je přípravek s fixní kombinací dávek, dávka efavirenzu nemůže být změněna (viz bod 4.5).

Současné podávání s rostlinnými přípravky obsahujícími třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) kvůli riziku snížených plazmatických koncentrací a snížení klinických účinků efavirenzu (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Současné podání s jinými léčivými přípravky

Jako fixní kombinace se Atripla nemá podávat současně s jinými léčivými přípravky obsahujícími stejné účinné složky, emtricitabin nebo tenofovir-disoproxil-fumarát. Atripla se nemá podávat současně s přípravky obsahujícími efavirenz, pokud to není zapotřebí pro úpravu nastavení dávky, např. s rifampicinem (viz bod 4.2). Vzhledem k podobnosti s emtricitabinem se Atripla nemá podávat současně s jinými cytidinovými analogy, jako je lamivudin (viz bod 4.5). Atripla se nemá podávat současně s adefovir dipivoxilem nebo s léčivými přípravky obsahujícími tenofovir alafenamid.

Současné podávání přípravku Atripla a didanosinu se nedoporučuje, protože expozice didanosinu se po současném podávání s tenofovir-disoproxil-fumarátem významně zvýšila, což může zvýšit riziko nežádoucích reakcí spojených s didanosinem (viz bod 4.5). Vzácně byla hlášena pankreatitida a laktátová acidóza, někdy fatální.

Současné podávání přípravku Atripla a sofosbuviru/velpatasviru se nedoporučuje, protože se očekává, že plazmatická koncentrace velpatasviru po současném podávání s efanvirenzem klesne, což povede ke snížení terapeutického účinku sofosbuviru/velpatasviru (viz bod 4.5).

Nejsou k dispozici žádné údaje o bezpečnosti a účinnosti přípravku Atripla v kombinaci s jinými antiretrovirovými léky.

Současné užívání výtažků z *Ginkgo biloba* se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Převedení z léčby inhibitory proteáz

Nyní dostupné údaje naznačují trend, že u pacientů léčených inhibitory proteáz může vést převedení na přípravek Atripla ke snížení odpovědi na léčbu (viz bod 5.1). Tito pacienti by měli být pečlivě sledováni kvůli vzestupu virové zátěže, a také kvůli nežádoucím účinkům, jelikož bezpečnostní profil efavirenzu se liší od bezpečnostního profilu inhibitorů proteáz.

Oportunní infekce

U pacientů užívajících přípravek Atripla nebo kteroukoli jinou antiretrovirovou léčbu se mohou dále rozvíjet oportunní infekce a jiné komplikace infekce HIV, a proto musí zůstat pod pečlivým klinickým dozorem lékařů, kteří mají zkušenosti s léčbou pacientů s onemocněními spojenými s HIV.

Přenos HIV

Přestože se prokázalo, že efektivní virová suprese antiretrovirovou léčbou významně snižuje riziko sexuálního přenosu, nelze vyloučit reziduální riziko. Je nutno dodržet opatření k zabránění přenosu v souladu s národními doporučeními.

Vliv jídla

Podávání přípravku Atripla spolu s jídlem může zvyšovat expozici efavirenzu (viz bod 5.2) a může vést ke zvýšení výskytu nežádoucích účinků (viz bod 4.8). Doporučuje se užívat přípravek Atripla nalačno, nejlépe před spaním.

Onemocnění jater

Farmakokinetika, bezpečnost a účinnost přípravku Atripla nebyly stanoveny u pacientů s významnými doprovodnými poruchami jater (viz bod 5.2). Atripla je kontraindikována u pacientů se závažnou poruchou funkce jater (viz bod 4.3) a nedoporučuje se u pacientů se středně závažnou poruchou jater. Protože efavirenz je metabolizován hlavně systémem CYP, je třeba dbát opatrnosti při podávání přípravku Atripla pacientům s mírnou poruchou jater. U těchto pacientů musí být pozorně sledován výskyt nežádoucích účinků efavirenzu, zejména neurologických příznaků. Pravidelně se mají provádět laboratorní testy k vyhodnocení onemocnění jater (viz bod 4.2).

U pacientů s předchozí dysfunkcí jater včetně chronické aktivní hepatitidy se objevuje během kombinované antiretrovirové léčby (CART) zvýšená frekvence abnormalit jaterních funkcí a měli by být monitorováni podle standardní praxe. Jestliže se objeví zhoršení jaterního onemocnění nebo trvalé zvýšení sérových transamináz na více než pětinašobek horní hranice normálního rozsahu, je třeba zvážit přínos pokračující léčby přípravkem Atripla proti možným rizikům významné jaterní toxicity. U takových pacientů se musí zvážit přerušeni nebo vysazení léčby (viz bod 4.8).

U pacientů léčených jinými léčivými přípravky spojovanými s jaterní toxicitou se také doporučuje monitorování jaterních enzymů.

Hepatální příhody

Selhání funkce jater bylo po uvedení přípravku na trh hlášeno u pacientů bez předchozího jaterního onemocnění či jiných známých rizikových faktorů (viz bod 4.8). Monitorování jaterních enzymů nutno uvážit u všech pacientů, a to nezávisle na předchozí jaterní dysfunkci nebo jiných rizikových faktorech.

Pacienti se souběžnou infekcí HIV a hepatitidou B (HBV) nebo C (HCV)

Pacienti s chronickou hepatitidou B nebo C a léčení CART jsou vystaveni zvýšenému riziku závažných a potenciálně fatálních hepatických nežádoucích účinků.

Pro optimální léčbu infekce HIV u pacientů souběžně nakažených HBV by se měli lékaři řídit současnými pokyny pro léčbu HIV.

V případě souběžné antivirové terapie pro hepatitidu B nebo C věnujte, prosím, také pozornost příslušným Souhrnům údajů o přípravku pro tyto léčivé přípravky.

Bezpečnost a účinnost přípravku Atripla nebyla stanovena pro léčbu chronické infekce HBV. Emtricitabin a tenofovir samostatně i v kombinaci prokázaly ve farmakodynamických studiích účinnost proti HBV (viz bod 5.1). Omezené klinické zkušenosti naznačují, že emtricitabin a tenofovir-disoproxyl-fumarát působí proti HBV, když jsou používány v kombinované antiretrovirové léčbě infekce HIV. Po přerušeni léčby přípravkem Atripla může u pacientů infikovaných HIV a současně HBV dojít k závažné akutní exacerbaci hepatitidy. Pacienti s infekcí HIV a souběžně infikovaní HBV, kteří přestanou užívat přípravek Atripla, by měli být pečlivě sledováni klinickými i laboratorními kontrolami nejméně po dobu čtyř měsíců po přerušeni léčby přípravkem Atripla. Je-li to vhodné, může být indikováno obnovení terapie hepatitidy B. U pacientů se závažnějším onemocněním jater nebo cirhózou není přerušeni léčby doporučeno, protože by následná exacerbace hepatitidy mohla vést k jaterní dekompenzaci.

Psychiatrické symptomy

U pacientů léčených efavirenzem byly popsány nežádoucí psychiatrické účinky. Pacienti s psychiatrickými poruchami v předchozí anamnéze jsou zřejmě vystaveni většímu riziku závažných nežádoucích psychiatrických účinků. Zejména těžká deprese byla častější u pacientů s depresí v anamnéze. Po uvedeni přípravku na trh se objevila i hlášení závažné deprese, smrti sebevraždou, bludů a chování podobného psychóze. Pacienti mají být poučeni, aby v případě, že se u nich objeví

symptomy jako těžká deprese, psychóza nebo sebevražedné sklony, okamžitě vyhledali svého lékaře, který posoudí možnost, zda mohou tyto symptomy souviset s užíváním efavirenzu, a v kladném případě rozhodne, zda rizika pokračující terapie převáží nad přínosy (viz bod 4.8).

Neurologické symptomy

U pacientů v klinických studiích, užívajících efavirenz 600 mg denně, jsou často hlášenými nežádoucími účinky kromě jiných neurologické symptomy včetně závratí, insomnie, somnolence, poruch koncentrace a abnormálního snění. Závrať byla také pozorována v klinických studiích s emtricitabinem a tenofovir-disoproxil-fumarátem. V klinických studiích s emtricitabinem byla hlášena bolest hlavy (viz bod 4.8). Neurologické symptomy spojené s efavirenzem obvykle začínají během prvního nebo druhého dne léčby a obvykle ustupují po prvních dvou až čtyřech týdnech. Pacienty je nutno informovat o tom, že pokud se tyto časté symptomy vyskytnou, nejspíše se v dalším průběhu terapie zmírní, a neznamená to, že následně dojde k rozvoji některého z méně častých psychiatrických symptomů.

Záchvaty

U pacientů užívajících efavirenz byly pozorovány křeče, obvykle v případě známé anamnézy záchvatů. Pacienti, kteří užívají souběžně antikonvulzivní léčivé přípravky primárně metabolizované játry, jako je fenytoin, karbamazepin a fenobarbital, mohou vyžadovat periodické monitorování jejich plazmatické hladiny. Ve studii lékových interakcí se koncentrace karbamazepinu v plazmě snížily, když byl karbamazepin podáván společně s efavirenzem (viz bod 4.5). Opatrnosti je třeba u pacientů se záchvaty v anamnéze.

Poruchy funkce ledvin

Atripla se nedoporučuje pacientům se středně závažnou až závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 50 ml/min). Pacienti se středně závažnou až závažnou poruchou funkce ledvin vyžadují úpravu dávky emtricitabinu a tenofovir-disoproxil-fumarátu, které nelze dosáhnout kombinovanou tabletou (viz body 4.2 a 5.2). Přípravek Atripla by se neměl užívat současně nebo bezprostředně po užívání nefrotoxických léčivých přípravků. Pokud je současné užívání přípravku Atripla a nefrotoxických látek (např. aminoglykosidů, amfotericinu B, foskarnetu, gancikloviru, pentamidinu, vankomycinu, cidofoviru, interleukinu 2) nevyhnutelné, je nutné sledovat funkci ledvin každý týden (viz bod 4.5).

U pacientů s rizikovým faktorem pro renální dysfunkci užívajících tenofovir-disoproxil-fumarát byly po zahájení léčby vysokými dávkami nesteroidních protizánětlivých léčiv (NSAID) nebo kombinací více NSAID pozorovány případy akutního renálního selhání. Pokud je přípravek Atripla podáván současně s NSAID, je nutné odpovídajícím způsobem sledovat funkci ledvin.

V klinické praxi bylo při užívání tenofovir-disoproxil-fumarátu hlášeno renální selhání, renální nedostatečnost, zvýšený kreatinin, hypofosfatémie a proximální tubulopatie (včetně Fanconiho syndromu) (viz bod 4.8).

Před začátkem léčby přípravkem Atripla se doporučuje provést výpočet clearance kreatininu u všech pacientů a rovněž sledovat funkci ledvin (clearance kreatininu a sérových fosfátů) po dvou až čtyřech týdnech léčby, po třech měsících léčby a každé tři až šest měsíců poté u pacientů bez renálních rizikových faktorů. U pacientů s renální dysfunkcí v anamnéze nebo u pacientů s rizikem renální dysfunkce je nutné častější sledování funkce ledvin.

Jsou-li u pacientů užívajících přípravek Atripla sérové fosfáty < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) nebo je-li clearance kreatininu snížena na < 50 ml/min, měla by se do jednoho týdne znovu vyhodnotit funkce ledvin, včetně stanovení koncentrace glukózy a draslíku v krvi a koncentrace glukózy v moči (viz bod 4.8, proximální tubulopatie). Protože Atripla je kombinovaný přípravek a interval dávkování jednotlivých složek nelze změnit, léčba přípravkem Atripla se musí přerušit u pacientů s potvrzenou clearance kreatininu < 50 ml/min nebo snížením sérového fosfátu na < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). Přerušování léčby přípravkem Atripla by se má také zvážit v případě progresivního poklesu funkce ledvin, když nebyla identifikována žádná jiná příčina. Tam, kde je indikováno přerušování léčby jednou

ze složek přípravku Atripla nebo kde je nezbytná úprava dávky, jsou k dispozici samostatné přípravky efavirenz, emtricitabin a tenofovir-disoproxil-fumarát.

Působení na kosti

Ve 144týdenní kontrolované klinické studii, která srovnávala tenofovir-disoproxil-fumarát se stavudinem v kombinaci s lamivudinem a efavirenzem u pacientů bez zkušenosti s antiretrovirovou léčbou, bylo pozorováno malé snížení kostní denzity kyčle a páteře v obou léčebných skupinách. Snížení kostní denzity páteře a změny kostních biomarkerů oproti výchozí hodnotě byly po 144 týdnech významně větší v léčebné skupině s tenofovir-disoproxil-fumarátem. Snížení kostní denzity kyčle bylo v této skupině významně vyšší do 96. týdne. Avšak po celých 144 týdnů se nezvýšilo riziko fraktur ani se neobjevily známky klinicky relevantních abnormalit kostí.

V jiných studiích (prospektivní a průřezové) bylo nejvýraznější snížení BMD pozorováno u pacientů léčených tenofovir-disoproxil-fumarátem v rámci léčebného režimu obsahujícího posílený inhibitor proteázy. U pacientů s osteoporózou, kteří mají vyšší riziko zlomenin, mají být zváženy alternativní dávkovací režimy.

Abnormality kostí (nepříliš často přispívající k frakturám) mohou být spojovány s proximální renální tubulopatií (viz bod 4.8). Pokud je podezření na abnormality kostí, měla by být provedena příslušná konzultace.

Kožní reakce

U jednotlivých složek přípravku Atripla byly hlášeny mírné až středně těžké vyrážky. Vyrážka spojená se složkou efavirenz obvykle ustoupí s pokračující léčbou. Snášenlivost mohou zlepšit a zhojení vyrážky urychlit vhodná antihistaminika a/nebo kortikosteroidy. Závažná vyrážka s tvorbou puchýřů, s vlhkou deskvamací nebo ulcerací byla hlášena u méně než 1 % pacientů léčených efavirenzem. Incidence erythema multiforme nebo Stevens-Johnsonova syndromu byla přibližně 0,1 %. Léčba přípravkem Atripla musí být přerušena u pacientů s rozvojem závažné vyrážky spojené s tvorbou puchýřů, deskvamací, postižením sliznice nebo horečkou. Zkušenosti s efavirenzem u pacientů, kteří přerušili léčbu jinými antiretrovirovými přípravky skupiny NNRTI, jsou omezené. Atripla se nedoporučuje u pacientů, kteří měli během léčby NNRTI život ohrožující kožní reakci (např. Stevens-Johnsonův syndrom).

Tělesná hmotnost a metabolické parametry

V průběhu antiretrovirové léčby se může vyskytnout zvýšení tělesné hmotnosti a hladin lipidů a glukózy v krvi. Tyto změny mohou být částečně spojeny s kontrolou onemocnění a životním stylem. U lipidů existuje v některých případech důkaz účinku léčby, zatímco u přírůstku tělesné hmotnosti není významný průkaz spojení s touto léčbou. Při monitorování lipidů a glukózy v krvi je třeba sledovat zavedené pokyny pro léčbu HIV. Poruchy lipidů je třeba léčit podle klinické potřeby.

Mitochondriální dysfunkce po expozici *in utero*

Nukleosidová a nukleotidová analoga mohou různým způsobem ovlivnit mitochondriální funkci, což je nejvýraznější u stavudinu, didanosinu a zidovudinu. Existují zprávy o mitochondriální dysfunkci u HIV negativních dětí, které byly vystaveny *in utero* a/nebo postnatálně působení analog nukleosidů; ty se hlavně týkaly léčby s režimy zahrnujícími zidovudin. Nejdůležitějšími hlášenými nežádoucími účinky jsou hematologické poruchy (anemie, neutropenie) a metabolické poruchy (hyperlaktátemie, hyperlipázemie). Tyto účinky byly často přechodné. Vzácně byly hlášeny i neurologické poruchy s pozdním nástupem (hypertonie, křeče, neobvyklé chování). V současné době není známo, zda jsou takové neurologické poruchy přechodné nebo stálé. Tato zjištění mají být zvážena u každého dítěte, které bylo *in utero* vystaveno působení analog nukleosidů nebo nukleotidů a které má závažné klinické nálezy neznámé etiologie, zvláště neurologické. Tyto nálezy nemají vliv na současná národní doporučení užívat antiretrovirovou léčbu u těhotných žen, aby se zamezilo vertikálnímu přenosu HIV.

Syndrom imunitní reaktivace

Při zahájení CART se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní patogeny, která může způsobit klinicky závažné stavy nebo zhoršení příznaků onemocnění. Takové reakce byly nejčastěji pozorovány během

několika prvních týdnů či měsíců po zahájení CART. Jedná se například o cytomegalovirovou retinitidu, generalizované a/nebo fokální mykobakteriální infekce a pneumonii *Pneumocystis jirovecii*. Jakékoli příznaky zánětu by měly být vyhodnoceny a v případě potřeby by měla být zahájena příslušná léčba.

Při imunitní reaktivaci byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako je Gravesova choroba), avšak hlášená doba do jejich nástupu byla velmi různá. Tyto stavy se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby.

Osteonekróza

Ačkoli je etiologie považována za multifaktoriální (zahrnující používání kortikosteroidů, konzumaci alkoholu, těžkou imunosupresi a vyšší index tělesné hmotnosti), byly případy osteonekrózy hlášeny především u pacientů s pokročilým onemocněním HIV a/nebo při dlouhodobé expozici CART. Pacienti mají být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud zaznamenají bolesti kloubů, ztuhlost kloubů nebo pokud mají pohybové potíže.

Pacienti s mutacemi HIV-1

Podávání přípravku Atripla je třeba se vyhnout u pacientů s HIV-1 mutacemi K65R, M184V/I nebo K103N (viz body 4.1 a 5.1).

Starší pacienti

Přípravek Atripla nebyl hodnocen u lidí starších 65 let. U starších pacientů je větší pravděpodobnost, že u nich dojde ke snížení funkce jater nebo ledvin, proto je třeba dbát opatrnosti při léčbě starších pacientů přípravkem Atripla (viz bod 4.2).

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje 1 mmol (23,6 mg) sodíku v jedné dávce, se kterým se by se mělo počítat u pacientů na řízené sodíkové dietě.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Protože přípravek Atripla obsahuje efavirenz, emtricitabin a tenofovir-disoproxil-fumarát, mohou se u přípravku Atripla objevit jakékoli interakce, které byly zjištěny u jednotlivých látek jednotlivě. Studie interakcí s těmito látkami byly provedeny pouze u dospělých.

Jako fixní kombinace se přípravek Atripla nemá podávat současně s jinými léčivými přípravky obsahujícími složky – emtricitabin nebo tenofovir-disoproxil ve formě fumarátu. Atripla se nemá podávat současně s přípravky obsahujícími efavirenz, pokud to není zapotřebí pro úpravu nastavení dávky, např. s rifampicinem (viz bod 4.2). Kvůli podobnosti s emtricitabinem se přípravek Atripla nemá podávat současně s jinými analogy cytidinu, jako je lamivudin. Atripla se nemá podávat současně s adefovir dipivoxilem nebo s léčivými přípravky obsahujícími tenofovir alafenamid.

Efavirenz je *in vivo* induktorem CYP3A4, CYP2B6 a UGT1A1. Sloučeniny, jež jsou substráty těchto enzymů, mohou mít snížené plazmatické koncentrace při podání spolu s efavirenzem. Efavirenz může být induktorem CYP2C19 a CYP2C9, přesto lze inhibici také sledovat *in vitro* a výsledný účinek společného podávání se substráty těchto enzymů není jasný (viz bod 5.2).

Expozici efavirenu lze zvýšit, pokud se podá spolu s léčivými přípravky (např. ritonavir) nebo potravinami (například grapefruitový džus), které inhibují aktivitu CYP3A4 nebo CYP2B6. Sloučeniny nebo rostlinné přípravky (například výtažky z *Ginkgo biloba* a třezalky tečkované), které indukují tyto enzymy, mohou vést ke snížení plazmatické koncentrace efavirenu. Současné užívání třezalky tečkované je kontraindikováno (viz bod 4.3). Současné užívání výtažků z *Ginkgo biloba* se nedoporučuje (viz bod 4.4).

Studie *in vitro* a klinické farmakokinetické studie ukázaly, že interakce emtricitabinu a tenofovir-disoproxil-fumarátu s jinými léčivými přípravky zprostředkované CYP jsou málo pravděpodobné.

Interakce s testem na kanabinoidy

Efavirenz se neváže na receptory pro kanabinoidy. U subjektů neinfikovaných i infikovaných HIV, kteří dostali efavirenz, byly u některých testů hlášeny falešně pozitivní výsledky testů na kanabinoidní látky v moči. V takových případech se doporučuje provést potvrzující vyšetření pomocí přesnější metody, jako je např. chromatografie / hmotnostní spektrometrie.

Kontraindikace při souběžném užívání

Přípravek Atripla se nesmí podávat současně s terfenadinem, astemizolem, cisapridem, midazolamem, triazolamem, pimozidem, bepridilem nebo námelovými alkaloidy (např. ergotaminem, dihydroergotaminem, ergometrinem a methylergometrinem), protože inhibice jejich metabolismu může vést k závažným, život ohrožujícím příhodám (viz bod 4.3).

Vorikonazol: Současné podávání standardních dávek efavirenzu a vorikonazolu je kontraindikováno. Atripla je přípravek s fixní kombinací dávek, dávku efavirenzu nelze změnit; proto se vorikonazol a Atripla nesmí podávat současně (viz bod 4.3 a Tabulka 3).

Třezalka tečkovaná (Hypericum perforatum): Společné podávání přípravku Atripla a třezalky nebo rostlinných přípravků obsahujících třezalku je kontraindikováno. Plazmatické hladiny přípravku efavirenz mohou být sníženy při současném použití třezalky v důsledku indukce enzymů lékového metabolismu a/nebo transportních proteinů působením třezalky. Pokud již pacient užívá třezalku, ukončete toto podávání, zkontrolujte virové hladiny a pokud možno hladiny efavirenzu. Hladiny efavirenzu se mohou zvyšovat při zastavení podávání třezalky tečkované. Indukční vliv třezalky může přetrvávat minimálně 2 týdny po ukončení léčby (viz bod 4.3).

Nedoporučuje se souběžné užívání

Atazanavir/ritonavir: Nejsou k dispozici dostatečné údaje pro doporučení dávkování atazanaviru/ritonaviru v kombinaci s přípravkem Atripla. Proto se společné podávání atazanaviru/ritonaviru a přípravku Atripla nedoporučuje (viz Tabulka 1).

Didanosin: Společné podávání přípravku Atripla a didanosinu se nedoporučuje (viz bod 4.4 a Tabulka 1).

Sofosbuvir/velpatasvir: Současné podávání přípravku Atripla a sofosbuviru/velpatasviru se nedoporučuje (viz bod 4.4 a tabulka 1).

Léčivé přípravky vylučované ledvinami: Protože emtricitabin a tenofovir jsou primárně vylučovány ledvinami, společné podávání přípravku Atripla s léčivými přípravky, které snižují činnost ledvin nebo jsou kompetitory aktivní tubulární sekrece (např. cidofovir), může zvýšit sérové koncentrace emtricitabinu, tenofoviru a/nebo společně podávaných léčivých přípravků.

Je třeba se vyhnout užívání přípravku Atripla s užíváním nefrotoxického léčivého přípravku současně nebo v nedávné době. Mezi ně kromě jiných patří aminoglykosidy, amfotericin B, foskarnet, ganciklovir, pentamidin, vankomycin, cidofovir nebo interleukin 2 (viz bod 4.4).

Další interakce

Interakce mezi přípravkem Atripla nebo jeho jednotlivými složkami a jinými léčivými přípravky jsou uvedeny v Tabulce 1 níže (nárůst je označen “↑”, snížení “↓”, beze změny “↔”, dvakrát denně “b.i.d.”, jednou denně “q.d.” a jednou každých 8 hodin “q8h”). Jsou-li k dispozici, jsou v závorkách uvedeny 90 % intervaly spolehlivosti.

Tabulka 1: Interakce mezi přípravkem Atripla nebo jeho jednotlivými složkami a jinými léčivými přípravky

| Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti | Účinky na lékové hladiny Střední procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min} s 90 % intervalem spolehlivosti, jestliže je k dispozici (mechanismus) | Doporučení zahrnující současné podávání s přípravkem Atripla (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-disoproxil-fumarát 300 mg) |
|--|---|--|
| ANTIINFEKTIVA | | |
| HIV antivirotika | | |
| Inhibitory proteáz | | |
| Atazanavir/ritonavir/Tenofovir-disoproxil-fumarát (300 mg q.d./100 mg q.d./300 mg q.d.) | Atazanavir: AUC: ↓ 25 % (↓ 42 to ↓ 3) C _{max} : ↓ 28 % (↓ 50 to ↑ 5) C _{min} : ↓ 26 % (↓ 46 to ↑ 10) Společné podávání atazanaviru/ritonaviru s tenofovirem mělo za následek zvýšenou expozici tenofovirem. Vyšší koncentrace tenofovirem by mohly potencovat nežádoucí účinky spojené s tenofovirem, včetně poruch ledvin. | Společné podávání atazanaviru/ritonaviru a přípravku Atripla se nedoporučuje. |
| Atazanavir/ritonavir/Efavirenz (400 mg q.d./100 mg q.d./600 mg q.d., s jídlem) | Atazanavir (večer): AUC: ↔* (↓ 9 % až ↑ 10 %) C _{max} : ↑ 17 %* (↑ 8 až ↑ 27) C _{min} : ↓ 42 %* (↓ 31 až ↓ 51) | |
| Atazanavir/ritonavir/Efavirenz (400 mg q.d./200 mg q.d./600 mg q.d., s jídlem) | Atazanavir (večer): AUC: ↔*/** (↓ 10 % až ↑ 26 %) C _{max} : ↔*/** (↓ 5 % až ↑ 26 %) C _{min} : ↑ 12 %*/** (↓ 16 až ↑ 49) (indukce CYP3A4). * Při srovnání s atazanavirem 300 mg/ritonavirem 100 mg q.d. podaných večer bez efavirenu. Tento pokles v C _{min} atazanaviru by mohl negativně ovlivnit účinnost atazanaviru. ** založeno na historickém srovnání. Současné podávání efavirenu s atazanavirem/ritonavirem se nedoporučuje. | |
| Atazanavir/ritonavir/Emtricitabin | Interakce nebyly studovány. | |
| Darunavir/ritonavir/Efavirenz (300 mg b.i.d.*/100 mg b.i.d./600 mg q.d.) *nižší než doporučené dávky, s doporučenými dávkami se očekávají podobné nálezy | Darunavir: AUC: ↓ 13 % C _{min} : ↓ 31 % C _{max} : ↓ 15 % (indukce CYP3A4) Efavirenz: AUC: ↑ 21 % C _{min} : ↑ 17 % C _{max} : ↑ 15 % (indukce CYP3A4) | Atripla v kombinaci s darunavirem/ritonavirem v dávce 800/100 mg jednou denně může vést k suboptimální koncentraci darunaviru C _{min} . Pokud se Atripla používá v kombinaci s darunavirem/ritonavirem, musí se darunavir/ritonavir užívat v režimu 600/100 mg dvakrát denně. |
| Darunavir/ritonavir/Tenofovir disoproxil fumarát (300 mg b.i.d.*/100 mg b.i.d./300 mg q.d.) *nižší než doporučená dávka | Darunavir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 22 % C _{min} : ↑ 37 % | |

| Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti | Účinky na lékové hladiny Střední procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min} s 90 % intervalem spolehlivosti, jestliže je k dispozici (mechanismus) | Doporučení zahrnující současné podávání s přípravkem Atripla (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-disoproxil-fumarát 300 mg) |
|---|--|--|
| Darunavir/ritonavir/Emtricitabin | Interakce nebyly studovány. Na základě různých cest eliminace se neočekávají žádné interakce. | základním systémovým onemocněním nebo onemocněním ledvin nebo u pacientů, kteří užívají nefrotoxicke léky. |
| Fosamprenavir/ritonavir/ Efavirenz (700 mg b.i.d./100 mg b. i.d./600 mg q.d.) | Žádné klinicky významné farmakokinetické interakce. | Atripla a fosamprenavir/ritonavir mohou být podávány současně bez úpravy dávky. Viz řádek ritonavir níže. |
| Fosamprenavir/ritonavir/ Emtricitabin | Interakce nebyly studovány. | |
| Fosamprenavir/ritonavir/ Tenofovir disoproxil fumarát | Interakce nebyly studovány. | |
| Indinavir/Efavirenz (800 mg q8h/200 mg q.d.) | Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Indinavir: AUC: ↓ 31 % (↓ 8 až ↓ 47) C _{min} : ↓ 40 % Podobné snížení expozic indinaviru bylo pozorováno v případech, kdy byl indinavir 1000 mg q8h podáván spolu s efavirenzem 600 mg q.d. (indukce CYP3A4) Společné podávání efavirensu s nízkými dávkami ritonaviru v kombinaci s inhibitorem proteázy, viz bod o ritonaviru níže. | K dispozici nejsou dostatečné údaje pro určení doporučeného dávkování indinaviru, pokud se podává s přípravkem Atripla. I když klinická významnost snížených koncentrací indinaviru nebyla stanovena, je třeba vzít v úvahu velikost pozorované farmakokinetické interakce při volbě léčebného režimu obsahujícího jak efavirenz, tak indinavir. |
| Indinavir/Emtricitabin (800 mg q8h/200 mg q.d.) | Indinavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ | |
| Indinavir/Tenofovir-disoproxil-fumarát (800 mg q8h/300 mg q.d.) | Indinavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ | |
| Lopinavir/ritonavir/Tenofovir-disoproxil-fumarát (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./300 mg q.d.) | Lopinavir/Ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 32 % (↑ 25 to ↑ 38) C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51 % (↑ 37 to ↑ 66) Vyšší koncentrace tenofoviru by mohly potencovat nepříznivé účinky spojené s tenofovirem, včetně poruch ledvin. | K dispozici nejsou dostatečné údaje k určení doporučeného dávkování pro lopinavir/ritonavir podávaný s přípravkem Atripla. Současné podávání lopinaviru/ritonaviru a přípravku Atripla se nedoporučuje. |

| Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti | Účinky na lékové hladiny Střední procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min} s 90 % intervalem spolehlivosti, jestliže je k dispozici (mechanismus) | Doporučení zahrnující současné podávání s přípravkem Atripla (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-disoproxil-fumarát 300 mg) |
|--|---|---|
| <p>Lopinavir/ritonavir měkké kapsle nebo perorální roztok/Efavirenz</p> <p>Lopinavir/ritonavir tablety/Efavirenz (400/100 mg b.i.d./600 mg q.d.) (500/125 mg b.i.d./600 mg q.d.)</p> | <p>Podstatný pokles expozice lopinaviru, což si vynutilo úpravu dávkování lopinaviru/ritonaviru. Při použití v kombinaci s efavirenzem a dvěma NRTI, 533/133 mg lopinaviru/ritonaviru (měkké tobolky) dvakrát denně přineslo podobné plazmatické koncentrace lopinaviru ve srovnání s lopinavirem/ritonavirem (měkké kapsle) 400/100 mg dvakrát denně bez efavirenzu (historická data).</p> <p>Koncentrace lopinaviru: ↓ 30 - 40 %</p> <p>Koncentrace lopinaviru: podobné kombinaci lopinaviru/ritonaviru 400/100 mg dvakrát denně bez efavirenzu. Úprava dávky lopinaviru/ritonaviru je nezbytná při podávání s efavirenzem. Společné podávání efavirenzu s nízkou dávkou ritonaviru v kombinaci s inhibítorem proteázy, viz bod o ritonaviru níže.</p> | |
| Lopinavir/ritonavir/Emtricitabin | Interakce nebyly studovány. | |
| Ritonavir/Efavirenz (500 mg b.i.d./600 mg q.d.) | <p>Ritonavir: Ráno AUC: ↑ 18 % (↑ 6 to ↑ 33) Večer AUC: ↔ Ráno C_{max}: ↑ 24 % (↑ 12 to ↑ 38) Večer C_{max}: ↔ Ráno C_{min}: ↑ 42 % (↑ 9 to ↑ 86) Večer C_{min}: ↑ 24 % (↑ 3 to ↑ 50)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↑ 21 % (↑ 10 to ↑ 34) C_{max}: ↑ 14 % (↑ 4 to ↑ 26) C_{min}: ↑ 25 % (↑ 7 to ↑ 46) (inhibice oxidačního metabolismu zprostředkovaného CYP)</p> <p>Když byl efavirenz podáván s ritonavirem 500 mg nebo 600 mg dvakrát denně, nebyla tato kombinace dobře snášena (objevily se například závrať, nevolnost, parestézie a zvýšené jaterní enzymy). Nejsou k dispozici dostatečné údaje o snášenlivosti efavirenzu s nízkou dávkou ritonaviru (100 mg, jednou nebo dvakrát denně).</p> | Společné podávání ritonaviru v dávkách 600 mg a přípravku Atripla se nedoporučuje. Pokud je přípravek Atripla užíván s ritonavirem v nízkých dávkách, měla by se v důsledku farmakokinetických interakcí zvážit možnost zvýšení výskytu nežádoucích účinků souvisejících s efavirenzem. |
| Ritonavir/Emtricitabin | Interakce nebyly studovány. | |
| Ritonavir/Tenofovir-disoproxil-fumarát | Interakce nebyly studovány. | |
| Sachinavir/ritonavir/Efavirenz | Interakce nebyly studovány. Společné podávání efavirenzu s nízkou dávkou ritonaviru v kombinaci s inhibítorem proteázy viz bod o ritonaviru výše. | Nejsou k dispozici dostatečné údaje k doporučení dávkování sachinaviru/ritonaviru, pokud je podáván s přípravkem Atripla. Společné podávání sachinaviru/ritonaviru s přípravkem Atripla se nedoporučuje. Použití |
| Sachinavir/ritonavir/Tenofovir disoproxil fumarát | Nevyskytly se žádné klinicky významné farmakokinetické interakce, pokud byl tenofovir disoproxil fumarát podáván současně s sachinavirem podpořeným ritonavirem. | |

| Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti | Účinky na lékové hladiny Střední procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min} s 90 % intervalem spolehlivosti, jestliže je k dispozici (mechanismus) | Doporučení zahrnující současné podávání s přípravkem Atripla (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-disoproxil-fumarát 300 mg) |
|--|---|---|
| Sachinavir/ritonavir/Emt ricitabin | Interakce nebyly studovány. | přípravku Atripla v kombinaci se sachinavirem jako jediného proteázového inhibitoru se nedoporučuje. |
| CCR5 antagonist | | |
| Maravirok/Efavirenz (100 mg b.i.d./600 mg q. d.) | Maravirok: AUC _{12h} : ↓ 45 % (↓ 38 až ↓ 51) C _{max} : ↓ 51 % (↓ 37 až ↓ 62) Koncentrace efavirenu nebyly měřeny, neočekává se žádný účinek | Viz Souhrn údajů o přípravku týkající se léčivého přípravku obsahujícího maravirok. |
| Maravirok/Tenofovir disoproxil fumarát (300 mg b.i.d./300 mg q. d.) | Maravirok: AUC _{12h} : ↔ C _{max} : ↔ Koncentrace tenofoviru nebyly změřeny, neočekává se žádný účinek. | |
| Maravirok/Emtricitabin | Interakce nebyly studovány. | |
| Inhibitor přenosu řetězce integrázou | | |
| Raltegravir/Efavirenz (400 mg jedna dávka/-) | Raltegravir: AUC: ↓ 36 % C _{12h} : ↓ 21 % C _{max} : ↓ 36 % (indukce UGT1A1) | Atripla a raltegravir mohou být podávány současně bez úpravy dávky. |
| Raltegravir/Tenofovir disoproxil fumarát (400 mg b.i.d./-) | Raltegravir: AUC: ↑ 49 % C _{12h} : ↑ 3 % C _{max} : ↑ 64 % (mechanismus interakce není znám) Tenofovir: AUC: ↓ 10 % C _{12h} : ↓ 13 % C _{max} : ↓ 23 % | |
| Raltegravir/Emtricitabin | Interakce nebyly studovány. | |
| NRTI a NNRTI | | |
| NRTI/Efavirenz | Nebyly provedeny specifické studie interakce s efavirem a NRTI jinými než lamivudin, zidovudin a tenofovir-disoproxil-fumarát. Klinicky významné interakce nebyly nalezeny a neočekávají se, protože NRTI jsou metabolizovány jinou cestou než efavirenz a je nepravděpodobné, že by soupeřily o stejné metabolické enzymy a cesty eliminace. | Vzhledem k podobnosti mezi lamivudinem a emtricitabinem, složkou přípravku Atripla, by se přípravek Atripla neměl podávat současně s lamivudinem (viz bod 4.4). |
| NNRTI/Efavirenz | Interakce nebyly studovány. | Protože použití dvou NNRTI neprokázalo prospěch, pokud jde o účinnost a bezpečnost, současné podávání přípravku Atripla a jiných NNRTI se nedoporučuje. |

| Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti | Účinky na lékové hladiny Střední procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min} s 90 % intervalem spolehlivosti, jestliže je k dispozici (mechanismus) | Doporučení zahrnující současné podávání s přípravkem Atripla (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-disoproxil-fumarát 300 mg) |
|---|--|---|
| Didanosin/Tenofovir-disoproxil-fumarát | Společné podávání tenofovir-disoproxil-fumarátu a didanosinu má za následek 40 - 60 % nárůst systémové expozice didanosinu, který může zvýšit riziko nežádoucích reakcí spojených s didanosinem. Vzácně byla hlášena pankreatitida a laktátová acidóza, někdy fatální. Společné podávání tenofovir-disoproxil-fumarátu a didanosinu v dávce 400 mg denně bylo spojováno s významným snížením počtu CD4 buněk, zřejmě kvůli intracelulární interakci zvyšující fosforylovaný (tj. aktivní) didanosin. Snížená dávka 250 mg didanosinu podávaného s tenofovir-disoproxil-fumarátem byla spojovaná s vysokým počtem hlášení virologických selhání v rámci několika testovaných kombinací. | Společné podávání přípravku Atripla a didanosinu se nedoporučuje (viz bod 4.4). |
| Didanosine/Efavirenz | Interakce nebyly studovány | |
| Didanosine/Emtricitabine | Interakce nebyly studovány | |
| Antivirotika proti hepatitidě C | | |
| Boceprevir/Efavirenz (800 mg q8h/600 mg q.d) | Boceprevir: AUC: ↔ 19 %* C _{max} : ↔ 8 % C _{min} : ↓ 44 % Efavirenz: AUC: ↔ 20 % C _{max} : ↔ 11 % (indukce CYP3A – účinek na boceprevir) *0-8 hodin Bez účinku (↔) rovná se snížení odhadovaného středního poměru o ≤ 20 % nebo zvýšení odhadovaného středního poměru o ≤ 25 % | Minimální plasmatické koncentrace bocepreviru byly sníženy při současném podávání s efavirenzem, obsaženém v přípravku Atripla. Klinický výsledek tohoto pozorovaného snížení minimální plasmatické koncentrace bocepreviru nebyl přímo hodnocen. |
| Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + efavirenz/emtricitabin/te nofovir-disoproxil- fumarát (600 mg/200 mg/300 mg q.d.) | Ledipasvir: AUC: ↓ 34 % (↓ 41 až ↓ 25) C _{max} : ↓ 34 % (↓ 41 až ↑ 25) C _{min} : ↓ 34 % (↓ 43 až ↑ 24) Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ¹ : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 98 % (↑ 77 až ↑ 123) C _{max} : ↑ 79 % (↑ 56 až ↑ 104) C _{min} : ↑ 163 % (↑ 137 až ↑ 197) | Není doporučena žádná úprava dávkování. Zvýšená expozice tenofoviru může umocnit nežádoucí účinky spojené s tenofovirem, včetně poruch funkce ledvin. Je třeba pozorně sledovat funkci ledvin (viz bod 4.4). |

| Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti | Účinky na lékové hladiny Střední procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min} s 90 % intervalem spolehlivosti, jestliže je k dispozici (mechanismus) | Doporučení zahrnující současné podávání s přípravkem Atripla (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-disoproxil-fumarát 300 mg) |
|---|--|--|
| Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + efavirenz/emtricitabin/ tenofovir-disoproxil- fumarát (600 mg/200 mg/300 mg q.d.) | Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 38 % (↑ 14 až ↑ 67) GS-331007 ¹ : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Velpatasvir: AUC: ↓ 53 % (↓ 61 až ↓ 43) C _{max} : ↓ 47 % (↓ 57 až ↓ 36) C _{min} : ↓ 57 % (↓ 64 až ↓ 48) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 81 % (↑ 68 až ↑ 94) C _{max} : ↑ 77 % (↑ 53 až ↑ 104) C _{min} : ↑ 121 % (↑ 100 až ↑ 143) | Očekává se, že současné podávání přípravku Atripla a sofosbuviru/velpatasviru sníží plazmatickou koncentraci velpatasviru. Současné podávání přípravku Atripla se sofosbuvirem/velpatasvirem se nedoporučuje (bod 4.4). |
| Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/T enofovir-disoproxil- fumarát (600 mg/200 mg/300 mg q.d.) | Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 19 % (↓ 40 až ↑ 10) GS-331007 ¹ : AUC: ↔ C _{max} : ↓ 23 % (↓ 30 až ↑ 16) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25 % (↑ 8 až ↑ 45) C _{min} : ↔ | Přípravek Atripla a sofosbuvir mohou být podávány současně bez úpravy dávky. |
| Telaprevir/Efavirenz (1,125 mg q8h/600 mg q .d.) | Telaprevir (vzhledem k 750 mg q8h): AUC: ↓ 18 % (↓ 8 až ↓ 27) C _{max} : ↓ 14 % (↓ 3 až ↓ 24) C _{min} : ↓ 25 % (↓ 14 až ↓ 34) Efavirenz: AUC: ↓ 18 % (↓ 10 až ↓ 26) C _{max} : ↓ 24 % (↓ 15 až ↓ 32) C _{min} : ↓ 10 % (↑ 1 až ↓ 19) (indukce CYP3A způsobená efavirenzem) | Jestliže jsou přípravek Atripla a telaprevir podávány současně, má být telaprevir užíván v dávce 1,125 mg q8h. |

| Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti | Účinky na lékové hladiny Střední procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min} s 90 % intervalem spolehlivosti, jestliže je k dispozici (mechanismus) | Doporučení zahrnující současné podávání s přípravkem Atripla (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-disoproxyl-fumarát 300 mg) |
|---|--|--|
| Simeprevir/Efavirenz (150 mg q.d./600 mg q.d.) | Simeprevir: AUC: ↓ 71 % (↓ 67 až ↓ 74) C _{max} : ↓ 51 % (↓ 46 až ↓ 56) C _{min} : ↓ 91 % (↓ 88 až ↓ 92) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Žádný účinek (↔) se rovná poklesu průměrné hodnoty odhadu o ≤ 20 % nebo zvýšení průměrné hodnoty odhadu o ≤ 25 %. (Indukce CYP3A4) | Současné podávání simepreviru s efavirenzem, obsaženém v přípravku Atripla, vedlo, vzhledem k indukci CYP3A4 efavirenzem, k významnému poklesu plazmatických koncentrací simepreviru, který může mít za následek ztrátu terapeutické účinnosti simepreviru. Současné podávání simepreviru s Atripla se nedoporučuje. |
| Simeprevir/Emtricitabin | Interakce nebyly studovány. Neočekávají se klinicky významné interakce, protože simeprevir a emtricitabin jsou vylučovány různými cestami. | |
| Simeprevir/Tenofovir-disoproxyl-fumarát (150 mg q.d. /300 mg q.d.) | Simeprevir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Žádný účinek (↔) se rovná poklesu průměrné hodnoty odhadu o ≤ 20 % nebo zvýšení průměrné hodnoty odhadu o ≤ 25 %. | |
| Antibiotika | | |
| Klarithromycin/Efavirenz (500 mg b.i.d./400 mg q.d.) | Klarithromycin: AUC: ↓ 39 % (↓ 30 to ↓ 46) C _{max} : ↓ 26 % (↓ 15 to ↓ 35) Klarithromycin 14-hydroxymetabolit: AUC: ↑ 34 % (↑ 18 to ↑ 53) C _{max} : ↑ 49 % (↑ 32 to ↑ 69) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11 % (↑ 3 to ↑ 19) (indukce CYP3A4) Vyrážka se rozvinula u 46 % neinfikovaných dobrovolníků užívajících efavirenz a klarithromycin. | Klinická významnost těchto změn plazmatické hladiny klarithromycinu není známa. Mohou se zvážet alternativy ke klarithromycinu (např. azithromycin). Jiná makrolidová antibiotika, jako je erythromycin, nebyla studována v kombinaci s přípravkem Atripla. |
| Klarithromycin/Emtricitabin | Interakce nebyly studovány. | |
| Klarithromycin/Tenofovir-disoproxyl-fumarát | Interakce nebyly studovány. | |

| Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti | Účinky na lékové hladiny Střední procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min} s 90 % intervalem spolehlivosti, jestliže je k dispozici (mechanismus) | Doporučení zahrnující současné podávání s přípravkem Atripla (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-disoproxil-fumarát 300 mg) |
|--|---|---|
| Antimykobakteriální léčiva | | |
| Rifabutin/Efavirenz (300 mg q.d./600 mg q.d.) | Rifabutin: AUC: ↓ 38 % (↓ 28 to ↓ 47) C _{max} : ↓ 32 % (↓ 15 to ↓ 46) C _{min} : ↓ 45 % (↓ 31 to ↓ 56) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 12 % (↓ 24 to ↑ 1) (indukce CYP3A4) | Denní dávka rifabutinu by se měla zvýšit o 50 %, jestliže se podává s přípravkem Atripla. Zvažte zdvojení dávky rifabutinu v léčebných režimech, kdy se rifabutin podává dvakrát nebo třikrát týdně v kombinaci s přípravkem Atripla. Klinický účinek této úpravy dávky nebyl adekvátně hodnocen. Při úpravě dávky je nutno zvážit individuální toleranci a virologickou odpověď (viz bod 5.2). |
| Rifabutin/Emtricitabin | Interakce nebyly studovány. | |
| Rifabutin/Tenofovir-disoproxil-fumarát | Interakce nebyly studovány. | |
| Rifampicin/Efavirenz (600 mg q.d./600 mg q.d.) | Efavirenz: AUC: ↓ 26 % (↓ 15 to ↓ 36) C _{max} : ↓ 20 % (↓ 11 to ↓ 28) C _{min} : ↓ 32 % (↓ 15 to ↓ 46) (indukce CYP3A4 a CYP2B6) | Pokud je přípravek Atripla užíván pacienty vážícími 50 kg nebo více s rifampicinem, může dalších 200 mg/den (800 mg celkem) efavirenzu poskytnout podobnou expozici efavirenzu, jaká je po denní dávce 600 mg při užívání bez rifampicinu. Klinický účinek této úpravy dávky nebyl adekvátně hodnocen. Při úpravě dávky by se měla zvážit individuální tolerance a virologická odpověď.(viz bod 5.2). |
| Rifampicin/Tenofovir-disoproxil-fumarát (600 mg q.d./300 mg q.d.) | Rifampicin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ | |
| Rifampicin/Emtricitabin | Interakce nebyly studovány. | |
| Antimykotika | | |
| Itrakonazol/Efavirenz (200 mg b.i.d./600 mg q.d.) | Itrakonazol: AUC: ↓ 39 % (↓ 21 to ↓ 53) C _{max} : ↓ 37 % (↓ 20 to ↓ 51) C _{min} : ↓ 44 % (↓ 27 to ↓ 58) (snížení koncentrací itraconazolu: indukce CYP3A4) Hydroxyitraconazol: AUC: ↓ 37 % (↓ 14 to ↓ 55) C _{max} : ↓ 35 % (↓ 12 to ↓ 52) C _{min} : ↓ 43 % (↓ 18 to ↓ 60) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ | Vzhledem k tomu, že nelze doporučit dávkování pro itraconazol podávaný spolu s přípravkem Atripla, je třeba zvážit alternativní antimykotickou léčbu. |
| Itrakonazol/Emtricitabin | Interakce nebyly studovány. | |
| Itrakonazol/Tenofovir-disoproxil-fumarát | Interakce nebyly studovány. | |
| Posakonazol/Efavirenz (-/400 mg q.d.) | Posakonazol: AUC: ↓ 50 % C _{max} : ↓ 45 % (indukce UDP-G) | Je třeba se vyhnout současnému podávání posakonazolu a přípravku Atripla, pokud přínos nepřevyšuje potenciální riziko pro pacienta. |
| Posakonazol/Emtricitabin | Interakce nebyly studovány. | |

| Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti | Účinky na lékové hladiny Střední procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min} s 90 % intervalem spolehlivosti, jestliže je k dispozici (mechanismus) | Doporučení zahrnující současné podávání s přípravkem Atripla (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-disoproxil-fumarát 300 mg) |
|---|---|--|
| Posakonazol/Tenofovir disoproxil fumarát | Interakce nebyly studovány. | |
| Vorikonazol/Efavirenz (200 mg b.i.d./400 mg q.d.) | Vorikonazol: AUC: ↓ 77 % C _{max} : ↓ 61 % Efavirenz: AUC: ↑ 44 % C _{max} : ↑ 38 % (kompetitivní inhibice oxidačního metabolismu) Společné podávání standardních dávek efavirenzu a vorikonazolu je kontraindikováno (viz bod 4.3). | Jelikož je Atripla přípravek s fixní kombinací dávek, dávku efavirenzu nelze změnit; proto vorikonazol a Atripla nemohou být podávány současně. |
| Vorikonazol/Emtricitabin | Interakce nebyly studovány. | |
| Vorikonazol/Tenofovir-disoproxil-fumarát | Interakce nebyly studovány. | |
| Antimalarika | | |
| Artemether/lumefantrin/efavirenz není důvod k psaní velkých písmen - jde o léčivé látky, které se píše s malým písmenem, pouze na začátku příslušného bodu (Artemether) lze vysvětlit psaní velkého písmena. (20/120mg tableta, 6 dávek po 4 tabletách každá po dobu 3 dnů/600 mg q.d.) | Artemether: AUC: ↓ 51 % C _{max} : ↓ 21 % Dihydroartemisinin (aktivní metabolit): AUC: ↓ 46 % C _{max} : ↓ 38 % Lumefantrin: AUC: ↓ 21 % C _{max} : ↔ Efavirenz: AUC: ↓ 17% C _{max} : ↔ (indukce CYP3A4) | Protože snížené koncentrace artemetheru, dihydroartemisininu či lumefantrinu mohou vést ke snížení antimalarického účinku, doporučuje se při souběžném podávání tablet přípravku Atripla a artemetheru/lumefantrinu obezřetnost. |
| Artemether/lumefantrin/emtricitabin | Interakce nebyly studovány. | |
| Artemether/lumefantrin/tenofovir disoproxil fumarát | Interakce nebyly studovány. | |
| Atovachon a proguanil-hydrochlorid/Efavirenz (250/100 mg jednotlivá dávka/600 mg každý den) | Atovachon: AUC: ↓ 75 % (↓ 62 až ↓ 84) C _{max} : ↓ 44 % (↓ 20 až ↓ 61) Proguanil: AUC: ↓ 43 % (↓ 7 až ↓ 65) C _{max} : ↔ | Kdykoli je to možné, mělo by se zabránit souběžnému podávání atovachonu/proguanilu s přípravkem Atripla. |

| Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti | Účinky na lékové hladiny Střední procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min} s 90 % intervalem spolehlivosti, jestliže je k dispozici (mechanismus) | Doporučení zahrnující současné podávání s přípravkem Atripla (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-disoproxil-fumarát 300 mg) |
|--|--|--|
| Atovachon a proguanil- hydrochlorid /Emtricitabin | Interakce nebyly studovány. | |
| Atovachon a proguanil- hydrochlorid /Tenofovir- disoproxil-fumarát | Interakce nebyly studovány. | |
| ANTIKONVULZIVA | | |
| Karbamazepin/Efavirenz (400 mg q.d./600 mg q.d.) | Karbamazepin: AUC: ↓ 27 % (↓ 20 to ↓ 33) C _{max} : ↓ 20 % (↓ 15 to ↓ 24) C _{min} : ↓ 35 % (↓ 24 to ↓ 44) Efavirenz: AUC: ↓ 36 % (↓ 32 to ↓ 40) C _{max} : ↓ 21 % (↓ 15 to ↓ 26) C _{min} : ↓ 47 % (↓ 41 to ↓ 53) (snížení koncentrací karbamazepinu: indukce CYP3A4; snížení koncentrací efavirenu: indukce CYP3A4 a CYP2B6) Společné podávání vyšších dávek efavirenu ani karbamazepinu nebylo studováno. | Nejsou k dispozici dostatečné údaje k doporučení dávkování přípravku Atripla s karbamazepinem. Je třeba zvážit alternativní antikonvulzant. Plazmatické hodnoty karbamazepinu by se měly periodicky sledovat. |
| Karbamazepin/Emtricitabin | Interakce nebyly studovány. | |
| Karbamazepin/Tenofovir- disoproxil-fumarát | Interakce nebyly studovány. | |
| Fenytoin, fenobarbital a jiná antikonvulziva než substráty izozymů CYP | Nebyly studovány interakce s efavirenzem, emtricitabinem nebo tenofovir-disoproxil-fumarátem. Nejsou k dispozici žádné údaje o potenciální interakci efavirenu s fenytoinem, fenobarbitálem nebo jinými antikonvulzivami, které jsou substráty izozymů CYP. | Pokud se přípravek Atripla podává současně s antikonvulzivem, které je substrátem izozymů CYP, mělo by se provádět pravidelné sledování. |
| Valproová kyselina/Efavirenz (250 mg b.i.d./600 mg q. d.) | Žádné klinicky významné účinky na farmakokinetiku přípravku efavirenu. Omezené údaje naznačují, že neexistuje žádný klinicky významný účinek na farmakokinetiku valproové kyseliny. | Atripla a kyselina valproová se mohou podávat současně bez úpravy dávky. Pacienti je třeba sledovat s ohledem na kontrolu vzniku záchvatů. |
| Valproová kyselina/Emtricitabin | Interakce nebyly studovány. | |
| Valproová kyselina/Tenofovir disoproxil fumarát | Interakce nebyly studovány. | |
| Vigabatrin/Efavirenz Gabapentin/Efavirenz | Interakce nebyly studovány. Klinicky významné interakce se neočekávají, protože vigabatrin a gabapentin jsou vylučovány výlučně nezměněny močí a je nepravděpodobné, že by soutěžily o stejné metabolické enzymy a cesty eliminace jako efavirenz. | Přípravek Atripla a vigabatrin nebo gabapentin se mohou podávat současně bez úpravy dávky. |
| Vigabatrin/Emtricitabin Gabapentin/Emtricitabin | Interakce nebyly studovány. | |
| Vigabatrin/Tenofovir- disoproxil-fumarát Gabapentin/Tenofovir- disoproxil-fumarát | Interakce nebyly studovány. | |

| Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti | Účinky na lékové hladiny Střední procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min} s 90 % intervalem spolehlivosti, jestliže je k dispozici (mechanismus) | Doporučení zahrnující současné podávání s přípravkem Atripla (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-disoproxil-fumarát 300 mg) |
|---|---|---|
| ANTIKOAGULANCIA | | |
| Warfarin/Efavirenz Acenokumarol/Efavirenz z | Interakce nebyly studovány. Plazmatické koncentrace a účinky warfarinu nebo acenokumarolu se efavirenzem potenciálně zvyšují nebo snižují. | V případě současného podávání s přípravkem Atripla může být úprava dávky warfarinu nebo acenokumarolu nutná. |
| ANTIDEPRESIVA | | |
| Selektivní inhibitory reabsorpce serotoninu (SSRI) | | |
| Sertralin/Efavirenz (50 mg q.d./600 mg q.d.) | Sertralin: AUC: ↓ 39 % (↓ 27 to ↓ 50) C _{max} : ↓ 29 % (↓ 15 to ↓ 40) C _{min} : ↓ 46 % (↓ 31 to ↓ 58) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11 % (↑ 6 to ↑ 16) C _{min} : ↔ (indukce CYP3A4) | Pokud se podává společně s přípravkem Atripla měla by se dávka zvýšit podle klinické odpovědi. |
| Sertralin/Emtricitabin | Interakce nebyly studovány. | |
| Sertralin/Tenofovir-disoproxil-fumarát | Interakce nebyly studovány. | |
| Paroxetin/Efavirenz (20 mg q.d./600 mg q.d.) | Paroxetin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ | Přípravek Atripla a paroxetin se mohou podávat společně bez úpravy dávky. Interakce nebyly studovány. |
| Paroxetin/Emtricitabin | | |
| Paroxetin/Tenofovir-disoproxil-fumarát | Interakce nebyly studovány. | |
| Fluoxetin/Efavirenz | Interakce nebyly studovány. Protože fluoxetin má podobný metabolický profil jako paroxetin, tj. silný inhibiční účinek na CYP2D6, očekává se podobná nepřítomnost interakce i u fluoxetinu. | Přípravek Atripla a fluoxetin se mohou podávat společně bez úpravy dávky. |
| Fluoxetin/Emtricitabin | Interakce nebyly studovány. | |
| Fluoxetin/Tenofovir-disoproxil-fumarát | Interakce nebyly studovány. | |
| Norepinefrin a inhibitor zpětného příjmu dopaminu | | |
| Bupropion/Efavirenz [150 mg jediná dávka (postupně uvolňovaná)/600 mg každé dny] | Bupropion: AUC: ↓ 55 % (↓ 48 až ↓ 62) C _{max} : ↓ 34 % (↓ 21 až ↓ 47) Hydroxybupropion: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 50 % (↑ 20 až ↑ 80) (indukce CYP2B6) | Zvýšení dávkování bupropionu by mělo být prováděno v závislosti na klinické odpovědi, ale maximální doporučená dávka bupropionu by neměla být překročena. Pro efavirenz není nezbytná žádná úprava dávek. |

| Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti | Účinky na lékové hladiny Střední procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min} s 90 % intervalem spolehlivosti, jestliže je k dispozici (mechanismus) | Doporučení zahrnující současné podávání s přípravkem Atripla (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-disoproxil-fumarát 300 mg) |
|--|--|---|
| Bupropion/Emtricitabin | Interakce nebyly studovány. | |
| Bupropion/Tenofovir-disoproxil-fumarát | Interakce nebyly studovány. | |
| KARDIAKA | | |
| Blokátory kalciových kanálů | | |
| Diltiazem/Efavirenz (240 mg q.d./600 mg q.d.) | Diltiazem: AUC: ↓ 69 % (↓ 55 to ↓ 79) C _{max} : ↓ 60 % (↓ 50 to ↓ 68) C _{min} : ↓ 63 % (↓ 44 to ↓ 75) Desacetyl-diltiazem: AUC: ↓ 75 % (↓ 59 to ↓ 84) C _{max} : ↓ 64 % (↓ 57 to ↓ 69) C _{min} : ↓ 62 % (↓ 44 to ↓ 75) N-monodesmethyl-diltiazem: AUC: ↓ 37 % (↓ 17 to ↓ 52) C _{max} : ↓ 28 % (↓ 7 to ↓ 44) C _{min} : ↓ 37 % (↓ 17 to ↓ 52) Efavirenz: AUC: ↑ 11 % (↑ 5 to ↑ 18) C _{max} : ↑ 16 % (↑ 6 to ↑ 26) C _{min} : ↑ 13 % (↑ 1 to ↑ 26) (indukce CYP3A4) Nárůst farmakokinetických parametrů efavirenu není považován za klinicky významný. | Úpravy dávky diltiazemu, pokud se podává společně s přípravkem Atripla, by se měly řídit klinickou odpovědí (viz Souhrn údajů o přípravku pro diltiazem). |
| Diltiazem/Emtricitabin | Interakce nebyly studovány. | |
| Diltiazem/Tenofovir-disoproxil-fumarát | Interakce nebyly studovány. | |
| Verapamil, felodipin, nifedipin a nikardipin | Interakce s efavirenzem, emtricitabinem nebo tenofovir-disoproxil-fumarátem nebyly studovány. Pokud se efavirenz podává společně s blokátorem kalciových kanálů, který je substrátem enzymu CYP3A4, existuje potenciál pro redukcí plazmatických koncentrací blokátoru kalciových kanálů. | Úpravy dávky blokátorů kalciových kanálů, pokud se podává společně s přípravkem Atripla, by se měly řídit klinickou odpovědí (viz Souhrn údajů o přípravku pro blokátory kalciových kanálů). |
| LÉČIVA SNIŽUJÍCÍ HLADINU LIPIDŮ | | |
| Inhibitory HMG Co-A reduktázy | | |
| Atorvastatin/Efavirenz (10 mg q.d./600 mg q.d.) | Atorvastatin: AUC: ↓ 43 % (↓ 34 to ↓ 50) C _{max} : ↓ 12 % (↓ 1 to ↓ 26) 2-hydroxyatorvastatin: AUC: ↓ 35 % (↓ 13 to ↓ 40) C _{max} : ↓ 13 % (↓ 0 to ↓ 23) 4-hydroxyatorvastatin: AUC: ↓ 4 % (↓ 0 to ↓ 31) C _{max} : ↓ 47 % (↓ 9 to ↓ 51) Celkové aktivní inhibitory HMG Co-A reduktázy: AUC: ↓ 34 % (↓ 21 to ↓ 41) C _{max} : ↓ 20 % (↓ 2 to ↓ 26) | Hladiny cholesterolu by se měly pravidelně monitorovat. Při současném podávání s přípravkem Atripla může být nutná úprava dávky atorvastatinu (viz Souhrn údajů o přípravku pro atorvastatin) |
| Atorvastatin/Emtricitabin | Interakce nebyly studovány. | |
| Atorvastatin/Tenofovir-disoproxil-fumarát | Interakce nebyly studovány. | |

| Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti | Účinky na lékové hladiny Střední procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min} s 90 % intervalem spolehlivosti, jestliže je k dispozici (mechanismus) | Doporučení zahrnující současné podávání s přípravkem Atripla (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-disoproxil-fumarát 300 mg) |
|---|---|--|
| Pravastatin/Efavirenz (40 mg q.d./600 mg q.d.) | Pravastatin: AUC: ↓ 40 % (↓ 26 to ↓ 57) C _{max} : ↓ 18 % (↓ 59 to ↑ 12) | Hladiny cholesterolu by se měly pravidelně monitorovat. Při současném podávání s přípravkem Atripla může být nutná úprava dávky pravastatinu (viz Souhrn údajů o přípravku pro pravastatin). |
| Pravastatin/Emtricitabin | Interakce nebyly studovány. | |
| Pravastatin/Tenofovir-disoproxil-fumarát | Interakce nebyly studovány. | |
| Simvastatin/Efavirenz (40 mg q.d./600 mg q.d.) | Simvastatin: AUC: ↓ 69 % (↓ 62 to ↓ 73) C _{max} : ↓ 76 % (↓ 63 to ↓ 79) Kyselina simvastatinová: AUC: ↓ 58 % (↓ 39 to ↓ 68) C _{max} : ↓ 51 % (↓ 32 to ↓ 58) Celkové aktivní inhibitory HMG Co-A reduktázy: AUC: ↓ 60 % (↓ 52 to ↓ 68) C _{max} : ↓ 62 % (↓ 55 to ↓ 78) (indukce CYP3A4) Společné podávání efavirenu s atorvastatinem, pravastatinem nebo simvastatinem neovlivnilo hodnoty AUC nebo C _{max} efavirenu. | Hladiny cholesterolu by se měly pravidelně monitorovat. Při současném podávání s přípravkem Atripla může být nutná úprava dávky simvastatinu (viz Souhrn údajů o přípravku pro simvastatin). |
| Simvastatin/Emtricitabin | Interakce nebyly studovány. | |
| Simvastatin/Tenofovir-disoproxil-fumarát | Interakce nebyly studovány. | |
| Rosuvastatin/Efavirenz | Interakce nebyly studovány. Rosuvastatin je převážně vylučován nezměněn stolicí, a proto se interakce s přípravkem efavirenz neočekává. | Atripla a rosuvastatin mohou být podávány současně bez úpravy dávky. |
| Rosuvastatin/Emtricitabin | Interakce nebyly studovány. | |
| Rosuvastatin/Tenofovir-disoproxil fumarát | Interakce nebyly studovány. | |
| HORMONÁLNÍ KONTRACEPTIVA | | |
| Perorální: Ethinylestradiol + Norgestimát/Efavirenz (0,035 mg+0,25 mg q.d./600 mg q.d.) | Ethinylestradiol: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 8 % (↑ 14 až ↓ 25) Norelgestromin (aktivní metabolit): AUC: ↓ 64 % (↓ 62 až ↓ 67) C _{max} : ↓ 46 % (↓ 39 až ↓ 52) C _{min} : ↓ 82 % (↓ 79 až ↓ 85) Levonorgestrel (aktivní metabolit): AUC: ↓ 83 % (↓ 79 až ↓ 87) C _{max} : ↓ 80 % (↓ 77 až ↓ 83) C _{min} : ↓ 86 % (↓ 80 až ↓ 90) (indukce metabolismu) Efavirenz: žádná klinicky významná interakce. Klinická významnost těchto účinků není známa. | Kromě hormonální antikoncepce musí být použita spolehlivá metoda bariérové antikoncepce (viz bod 4.6). |

| Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti | Účinky na lékové hladiny Střední procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min} s 90 % intervalem spolehlivosti, jestliže je k dispozici (mechanismus) | Doporučení zahrnující současné podávání s přípravkem Atripla (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-disoproxil-fumarát 300 mg) |
|--|--|--|
| Ethinylestradiol/Tenofovir-disoproxil-fumarát (-/300 mg q.d.) | Ethinylestradiol: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ | |
| Norgestimát/Ethinylestradiol/Emtricitabin | Interakce nebyly studovány. | |
| Injekce: Depomedroxyprogesteron acetát (DMPA)/Efavirenz (150 mg i.m. jedna dávka DMPA) | V 3měsíční studii hodnotící lékové interakce nebyly nalezeny žádné významné rozdíly ve farmakokinetice MPA mezi subjekty, které dostávaly antiretrovirovou léčbu obsahující efavirenz, a subjekty bez antiretrovirové léčby. Podobné výsledky byly nalezeny jinými zkoušejícími, i když byly plazmatické hladiny MPA ve druhé studii proměnlivější. V obou studiích zůstaly plazmatické hladiny progesteronu u subjektů, které dostávaly efavirenz a DMPA, na nízké úrovni, což je v souladu se supresí ovulace. | Vzhledem k omezeným informacím je nutné vedle podávání hormonální antikoncepce používat spolehlivou bariérovou metodu antikoncepce (viz bod 4.6). |
| DMPA/Tenofovir disoproxil fumarát | Interakce nebyly studovány. | |
| DMPA/Emtricitabin | Interakce nebyly studovány. | |
| Implantát: Etonogestrel/Efavirenz | Interakce nebyly studovány. Lze očekávat sníženou expozici etonogestrelu (indukce CYP3A4). Po uvedení na trh se objevily občasné zprávy o selhání antikoncepce při podávání etonogestrelu u pacientů exponovaných přípravku efavirenz. | Vedle hormonální antikoncepce je nutné používat spolehlivou bariérovou metodu antikoncepce (viz bod 4.6). |
| Etonogestrel/Tenofovir disoproxil fumarát | Interakce nebyly studovány. | |
| Etonogestrel/Emtricitabin | Interakce nebyly studovány. | |
| IMUNOSUPRESIVA | | |
| Imunosupresiva metabolizovaná prostřednictvím CP3A4 (například cyklosporin, takrolimus, sirolimus)/Efavirenz | Interakce nebyly studovány. ↓ expozice imunosupresiv může být očekávána (indukce cytochromu CYP3A4). U těchto imunosupresiv se neočekává vliv na expozici efavirenzu. | Mohou být vyžadovány úpravy dávkování imunosupresiva. Při zahájení nebo ukončení léčby přípravkem Atripla se doporučuje podrobné monitorování koncentrací imunosupresiv po dobu minimálně dvou týdnů (do dosažení stabilních koncentrací). |

| Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti | Účinky na lékové hladiny Střední procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min} s 90 % intervalem spolehlivosti, jestliže je k dispozici (mechanismus) | Doporučení zahrnující současné podávání s přípravkem Atripla (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-disoproxil-fumarát 300 mg) |
|--|--|--|
| Takrolimus/Emtricitabin / Tenofovir-disoproxil- fumarát (0,1 mg/kg q.d./200 mg/300 mg q.d.) | Takrolimus: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔ Tenofovir-disoproxil-fumarát: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔ | |
| OPIÁTY | | |
| Methadon/Efavirenz (35-100 mg q.d./600 mg q.d.) | Methadon: AUC: ↓ 52 % (↓ 33 to ↓ 66) C _{max} : ↓ 45 % (↓ 25 to ↓ 59) (indukce CYP3A4) Studie u pacientů infikovaných HIV užívajících intravenózní léčiva, společné podávání efavirenzu s methadonem vedlo ke snížení plazmatických hladin methadonu a k abstinenčním příznakům. Aby byly abstinenční příznaky eliminovány, byla dávka methadonu zvýšena průměrně o 22 % k eliminaci abstinenčních příznaků. | Pacienti dostávající současně methadon a přípravek Atripla by měli být sledováni kvůli možnému výskytu abstinenčních příznaků a jejich dávka methadonu by se měla podle potřeby zvýšit ke zmírnění abstinenčních příznaků. |
| Methadon/Tenofovir- disoproxil-fumarát (40-110 mg q.d./300 mg q.d.) | Methadon: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ | |
| Methadon/Emtricitabin | Interakce nebyly studovány. | |
| Buprenorphin/naloxon/E favirenz | Buprenorphin: AUC: ↓ 50 % Norbuprenorphin: AUC: ↓ 71 % Efavirenz: Žádné klinicky významné farmakokinetické interakce. | Navzdory poklesu expozice buprenorphinu se u žádného pacienta nevyskytly abstineční příznaky. Úprava dávky buprenorphinu nemusí být nutná, pokud se současně podává s přípravkem Atripla. |
| Buprenorphin/naloxon/E mtricitabin | Interakce nebyly studovány. | |
| Buprenorphin/naloxon/T enofovir disoproxil fumarát | Interakce nebyly studovány. | |

¹ Hlavní cirkulující metabolit sofosbuviru.

Studie provedené s jinými léčivými přípravky

Žádné klinicky významné farmakokinetické interakce se nevyskytly, když byl efavirenz podáván spolu s azithromycinem, cetirizinem, fosamprenavirem/ritonavirem, lorazepamem, nelfinavirem,

zidovudinem, antacidy hydroxidu hlinito-hořečnatého, famotidinem nebo flukonazolem. Potenciál pro interakce s efavirenzem a jinými azolovými antimykotiky, jako je ketokonazol, nebyl studován.

Nevyskytly se žádné klinicky významné farmakokinetické interakce, když byl emtricitabin podáván se stavudinem, zidovudinem nebo famciklovirem. Nevyskytly se žádné klinicky významné farmakokinetické interakce, když byl tenofovir-disoproxil-fumarát podáván společně s emtricitabinem, nelfinavirem nebo ribavirinem.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku (viz níže a bod 5.3)

Ženy užívající přípravek Atripla by se měly vyhnout těhotenství. Ženy v plodném věku by měly před zahájením léčby přípravkem Atripla podstoupit těhotenský test.

Antikoncepce u mužů a žen

Vždy je třeba použít bariérovou antikoncepci v kombinaci s jinými metodami antikoncepce (například perorální nebo jinou hormonální antikoncepcí, viz bod 4.5) během léčby přípravkem Atripla. Vzhledem k dlouhému poločasu efavirenzu se doporučují vhodné antikoncepční prostředky ještě 12 týdnů po vysazení přípravku Atripla.

Těhotenství

Efavirenz: K červenci 2010 obdržel Antiretrovirový těhotenský registr (ATR) prospektivní zprávy o 718 těhotenstvích s expozicí režimům s efavirenzem v prvním trimestru s následnými 604 živými porody. U jednoho dítěte byl udáván defekt nervové trubice a frekvence a charakteristiky dalších vrozených defektů byly podobné těm, které jsou pozorovány u dětí exponovaných režimům bez efavirenzu, a také těm které byly pozorovány u HIV negativní kontrolní skupiny. Incidence defektů nervové trubice v obecné populaci je od 0,5 – 1 případ na 1000 živých porodů. V retrospektivních zprávách se vyskytlo šest případů nálezů konzistentních s defekty nervové trubice zahrnujících meningomyelokélu, všechny u matek exponovaných režimům s efavirenzem v prvním trimestru. Kauzální vztah těchto případů k použití efavirenzu nebyl určen a celkový počet těhotných žen exponovaných režimům s efavirenzem je neznámý. Vzhledem k tomu, že se defekty objevují v prvních 4 týdnech vývoje plodu (kdy se uzavírají nervové trubice), týkalo by se toto potenciální riziko žen exponovaných efavirenzu během prvního trimestru těhotenství.

Malformace byly pozorovány u plodů opic léčených efavirenzem (viz bod 5.3).

Emtricitabin a tenofovir-disoproxil-fumarát: Údaje získané ze středně velkého souboru těhotných žen (mezi 300-1 000 ukončených těhotenství) nenaznačují žádné malformační nebo fetální/neonatační toxické účinky spojené s emtricitabinem a tenofovir-disoproxil-fumarátem. Studie na zvířatech neprokazují reprodukční toxicitu při podávání emtricitabinu a tenofovir-disoproxil-fumarátu (viz bod 5.3).

Přípravek Atripla by neměl být používán během těhotenství, pokud klinický stav ženy nevyžaduje léčbu s efavirenz/emtricitabine/tenofovir-disoproxil-fumarátem.

Kojení

Bylo prokázáno, že efavirenz, emtricitabin a tenofovir jsou vylučovány do mateřského mléka. Informace o účincích efavirenzu, emtricitabinu a tenofoviru na novorozence/děti jsou nedostatečné. Nelze vyloučit riziko pro novorozence. Přípravek Atripla by neměl být užíván během kojení.

Obecným pravidlem je, že se doporučuje, aby HIV pozitivní ženy nekojily své děti, aby nedošlo k přenosu HIV na dítě.

Fertilita

Nejsou dostupné žádné údaje o účincích přípravku Atripla na člověka. Studie na zvířatech neprokázaly škodlivé účinky efavirenzu, emtricitabinu nebo tenofovir-disoproxil-fumarátu na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly provedeny žádné studie hodnotící účinek na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Avšak během léčby efavirenzem, emtricitabinem a tenofovirem disoproxil-fumarátem byly hlášeny závratě. Efavirenz může také způsobit zhoršenou koncentraci a/nebo ospalost. Pacienti by měli být poučeni, že pokud u sebe zjistí uvedené příznaky, nesmí vykonávat potenciálně nebezpečné činnosti, jako je řízení vozidel nebo obsluha strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Kombinace efavirenzu, emtricitabinu a tenofovir-disoproxil-fumarátu byla hodnocena u 460 pacientů buď jako fixní kombinace tablet Atripla (studie AI266073) nebo jako komponenty (studie GS-01-934). Nežádoucí účinky byly většinou v souladu s těmi, které byly pozorovány v předchozích studiích jednotlivých komponentů. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky, které byly považovány za možná nebo pravděpodobně spojené s užíváním přípravku Atripla u pacientů léčených po dobu až 48 týdnů ve studii AI266073, byly psychiatrické poruchy (16 %), poruchy nervového systému (13 %) a gastrointestinální poruchy (7 %).

Byly hlášeny závažné kožní reakce, jako je Stevens-Johnsonův syndrom a erythema multiforme; neuropsychiatrické nežádoucí účinky (včetně závažné deprese, spáchání sebevraždy, chování podobného psychóze, záchvatů); závažné hepatální příhody; pankreatitida a laktátová acidóza (někdy smrtelná).

Vzácně byly hlášeny také poruchy funkce ledvin, renální selhání a méně časté případy proximální renální tubulopatie (včetně Fanconiho syndromu), které někdy vedly ke kostním abnormalitám (zřídka přispívající k frakturám). Monitorování funkce ledvin se doporučuje u pacientů léčených přípravkem Atripla (viz bod 4.4).

Přerušení léčby přípravkem Atripla u pacientů infikovaných současně HIV a HBV může být spojeno se závažnými exacerbacemi hepatitidy (viz bod 4.4).

Podávání přípravku Atripla s jídlem může zvýšit expozici efavirenzu a může vést ke zvýšení četnosti nežádoucích účinků (viz bod 4.4 a 5.2).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky z klinické studie a zkušenosti po uvedení přípravku na trh s přípravkem Atripla a jednotlivými složkami přípravku Atripla v antiretrovirové kombinované terapii jsou uvedeny v Tabulce 2 podle tříd orgánových systémů, frekvence a komponent/y přípravku Atripla, které jsou považovány za příčinu vzniku nežádoucích účinků. U jednotlivých skupin četnosti jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí podle klesající závažnosti. Frekvence jsou uváděny jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$) nebo vzácné ($\geq 1/10\ 000$ to $< 1/1000$).

Nežádoucí účinky spojené s podáním přípravku Atripla: Nežádoucí účinky, které se objevily během léčby a jsou považovány za možná či pravděpodobně spojené s užíváním přípravku Atripla, hlášené během studie AI266073 (více než 48 týdnů; n=203), které nebyly spojeny s žádným z jednotlivých komponentů přípravku Atripla, zahrnují:

Časté: - anorexie

Méně časté: - sucho v ústech
- nesouvislá řeč
- zvýšená chuť k jídlu
- snížené libido
- myalgie

Tabulka 2: Nežádoucí účinky spojené s přípravkem Atripla uvedené podle komponentu (komponentů) přípravku Atripla, které jsou považovány za příčinu vzniku nežádoucích účinků

| | Atripla | | |
|---|---|--|------------------------------|
| | Efavirenz | Emtricitabin | Tenofovir-disoproxil-fumarát |
| <i>Poruchy krve a lymfatického systému:</i> | | | |
| Časté | | neutropenie | |
| Méně časté | | anémie ¹ | |
| <i>Poruchy imunitního systému:</i> | | | |
| Časté | | alergická reakce | |
| Méně časté | hypersenzitivita | | |
| <i>Poruchy metabolismu a výživy:</i> | | | |
| Velmi časté | | | hypofosfatémie ² |
| Časté | hypertriglyceridémie | hyperglykémie, hypertriglyceridémie | |
| Méně časté | hypercholesterolémie | | hypokalémie ² |
| Vzácné | | | laktátová acidóza |
| <i>Psychiatrické poruchy:</i> | | | |
| Časté | deprese (vážná u 1,6 %) ³ , úzkost ³ , abnormální sny ³ , nespavost ³ | abnormální sny, nespavost | |
| Méně časté | sebevražedné pokusy ³ , sebevražedné myšlenky ³ , psychóza ³ , mánie ³ , paranoia ³ , halucinace ³ , euforie ³ , citová labilita ³ , zmatenost ³ , agresivita ⁴ | | |
| Vzácné | dokonaná sebevražda ^{3,4} , přeludy ^{3,4} , neuróza ^{3,4} | | |
| <i>Poruchy nervového systému:</i> | | | |
| Velmi časté | | bolest hlavy | závrať |
| Časté | poruchy cerebelární koordinace a rovnováhy ³ , ospalost (2,0 %) ³ , bolest hlavy (5,7 %) ³ , poruchy pozornosti (3,6%) ³ , závrať (8,5%) ³ | závrať | bolest hlavy |
| Méně časté | křeče ³ , amnézie ³ , abnormální myšlenky ³ , ataxie ³ , abnormální koordinace ³ , neklid ³ , tremor | | |
| <i>Poruchy oka:</i> | | | |
| Méně časté | rozmazané vidění | | |
| <i>Poruchy ucha a labyrintu:</i> | | | |
| Méně časté | tinnitus, vertigo | | |

| <i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:</i> | | | |
|--|---|---|--|
| <i>Cévní poruchy:</i> | | | |
| Méně časté | návaly | | |
| <i>Gastrointestinální poruchy:</i> | | | |
| Velmi časté | | průjem, nausea | průjem, zvracení, nausea |
| Časté | průjem, zvracení, bolesti břicha, nausea | zvýšená amyláza včetně zvýšené pankreatické amylázy, zvýšená lipáza v séru, zvracení, bolest břicha, dyspepsie | bolest břicha, břišní distenze, flatulence |
| Méně časté | pankreatitida | | pankreatitida |
| <i>Poruchy jater a žlučových cest:</i> | | | |
| Časté | zvýšená aspartátaminotransferáza (AST), zvýšená alaninaminotransferáza (ALT), zvýšená gama- glutamyltransferáza (GGT) | zvýšená AST v séru a/nebo zvýšená ALT v séru, hyperbilirubinémie | zvýšené transaminázy |
| Méně časté | akutní hepatitida | | |
| Vzácné | selhání jater ^{3,4} | | hepatická steatóza, hepatitida |
| <i>Poruchy kůže a podkožní tkáně:</i> | | | |
| Velmi časté | vyrážka (středně závažná-závažná, 11.6%; (všechny stupně, 18 %) ³ | | Vyrážka |
| Časté | pruritus | vezikulobulózní vyrážka, pustulární vyrážka, makulopapulární vyrážka, vyrážka, pruritus, urtikarie, zbarvení kůže (zvýšená pigmentace) ¹ | |
| Méně časté | Stevens-Johnsonův syndrom, erythema ³ , závažná vyrážka (< 1 %) | angioedém ⁵ | |
| Vzácné | fotoalergická dermatitida | | angioedém |
| <i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:</i> | | | |
| Velmi časté | | zvýšená kreatinkináza | |
| Méně časté | | | rhabdomyolýza ² , svalová slabost ² |
| Vzácné | | | osteomalacie (projevuje se bolestmi kostí a zřídka přispívá k frakturám) ^{2,4} , myopatie ² |
| <i>Poruchy ledvin a močových cest:</i> | | | |
| Méně časté | | | zvýšený kreatinin, proteínurie, proximální renální tubulopatie včetně Fanconiho syndromu |

| | | | |
|---|--------------|-----------------|---|
| Vzácné | | | selhání ledvin (akutní a chronické), akutní tubulární nekróza, nefritida, (včetně akutní intersticiální nefritidy ⁵), nefrogenní diabetický insipidus |
| <i>Poruchy reprodukčního systému a prsu:</i> | | | |
| Méně časté | gynekomastie | | |
| <i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:</i> | | | |
| Velmi časté | | | astenie |
| Časté | únava | bolest, astenie | |

¹ Anémie byla častá a zbarvení kůže (zvýšená pigmentace) bylo velmi časté, když byl emtricitabin podán pediatrickým pacientům.

² K tomuto nežádoucímu účinku může dojít v důsledku proximální renální tubulopatie. Nepovažuje se za příčinně související s léčbou tenofovir-disoproxil-fumarátem bez existence tohoto onemocnění.

³ Viz bod 4.8 Popis vybraných nežádoucích účinků k získání více informací.

⁴ Tento nežádoucí účinek byla zjištěna z postmarketingových sledování po uvedení přípravku na trh buď u efavirenzu, emtricitabinu nebo tenofovir-disoproxil-fumarátu. Kategorie četnosti byla získána ze statistických výpočtů na základě celkového počtu pacientů léčených efavirenzem během klinických studií (n=3969) nebo vystavených emtricitabinu během randomizovaných kontrolovaných klinických studií (n=1563) nebo vystavených tenofovir-disoproxil-fumarátu během randomizovaných kontrolovaných klinických studií (n=7319).

Popis vybraných nežádoucích účinků

Vyrážka: Během klinických studií s efavirenzem byly vyrážky obvykle mírné až středně závažné makulopapulární kožní výsevy, které se objevily během prvních dvou týdnů po zahájení léčby efavirenzem. U většiny pacientů vyrážka odezněla do jednoho měsíce od zahájení léčby efavirenzem. U pacientů, kteří přerušili léčbu kvůli vyrážce, může být přípravek Atripla znovu podán. Při opětovném zahájení léčby přípravkem Atripla se doporučují vhodná antihistaminika a/nebo kortikosteroidy.

Psychiatrické symptomy: Pacienti s psychiatrickou poruchou v anamnéze mají zřejmě větší riziko závažných psychiatrických nežádoucích účinků uvedených ve sloupci efavirenz v Tabulce 2.

Neurologické symptomy: Neurologické symptomy jsou časté u efavirenzu, jednoho z komponentů přípravku Atripla. U klinických kontrolovaných studií s efavirenzem byly neurologické symptomy střední až závažné intenzity pociťovány u 19 % (závažné 2 %) pacientů a 2 % pacientů ukončilo léčbu v důsledku těchto symptomů. Obvykle začínají během prvního nebo druhého dne léčby efavirenzem a obecně odeznívají po prvních dvou až čtyřech týdnech. Mohou se vyskytnout častěji, když je přípravek Atripla užíván současně s jídlem, případně kvůli zvýšené plazmatické hladině efavirenzu (viz bod 5.2). Zdá se, že podávání před spaním zlepšilo snášenlivost těchto symptomů (viz bod 4.2).

Jaterní selhání po efavirenzu: jaterní selhání po uvedení přípravku na trh, včetně u pacientů bez předchozího jaterního onemocnění či jiných známých rizikových faktorů, bylo někdy charakterizováno fulminantním průběhem, který v některých případech měl za následek transplantaci nebo smrt.

Porucha funkce ledvin: Jelikož přípravek Atripla může způsobit poškození ledvin, doporučuje se monitorovat funkci ledvin (viz bod 4.4 a 4.8 Souhrn bezpečnostního profilu). Proximální renální tubulopatie se obecně vyřešila nebo zlepšila po ukončení léčby tenofovir-disoproxil-fumarátem. U některých pacientů se však clearance kreatininu úplně nevyřešila i přes přerušování léčby tenofovir-disoproxil-fumarátem. Pacienti s rizikem poruchy funkce ledvin (jako jsou pacienti s výchozími renálními rizikovými faktory, pokročilým onemocněním HIV nebo pacienti léčení současně nefrotoxickými léky) mají zvýšené riziko neúplného obnovení funkce ledvin i přes ukončení léčby tenofovir-disoproxil-fumarátem (viz bod 4.4).

Interakce s didanosinem: Podávání přípravku Atripla současně s didanosinem se nedoporučuje, neboť to má za následek 40-60% zvýšení systémové expozice didanosinu, což může zvýšit riziko vzniku nežádoucích reakcí spojených s didanosinem (viz bod 4.5). Vzácně byla hlášena pankreatitida a laktátová acidóza, některé končící smrtí.

Metabolické parametry: Během antiretrovirové léčby mohou stoupat tělesná hmotnost a hladiny lipidů a glukózy v krvi (viz bod 4.4).

Syndrom imunitní reaktivace: U pacientů infikovaných HIV se závažnou imunitní nedostatečností v době zahájení CART se může objevit zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní infekce. Byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako je Gravesova choroba), avšak hlášená doba do jejich nástupu byla velmi různá. Tyto stavy se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby (viz bod 4.4).

Osteonekróza: Případy osteonekrózy byly hlášeny zejména u pacientů s obecně známými rizikovými faktory, pokročilým onemocněním HIV nebo dlouhodobou expozicí CART. Jejich frekvence je neznámá (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

K dispozici nejsou dostatečné údaje ohledně podávání přípravku dětem mladším 18 let. Přípravek Atripla se u této populace nedoporučuje (viz bod 4.2).

Jiné speciální populace

Starší pacienti: Přípravek Atripla nebyl hodnocen u pacientů starších 65 let. U starších pacientů je větší pravděpodobnost, že u nich dojde ke snížení funkce jater nebo ledvin, proto je třeba dbát opatrnosti při léčbě starších pacientů přípravkem Atripla (viz bod 4.2).

Pacienti s poruchou ledvin: Jelikož může tenofovir-disoproxil-fumarát způsobit renální toxicitu, doporučuje se všem pacientům s poruchou ledvin, kteří jsou léčeni přípravkem Atripla, pečlivě sledovat funkci ledvin (viz bod 4.2, 4.4 a 5.2).

Pacienti se souběžnou infekcí HIV/HBV nebo HCV: Pouze malý počet pacientů měl souběžnou infekci HBV (n=13) nebo HCV (n=26) ve studii GS-01-934. Profil nežádoucí účinek u efavirenzu, emtricitabinu a tenofovir-disoproxil-fumarátu u pacientů se souběžnou infekcí HIV/HBV nebo HIV/HCV byl podobný profilu, který byl pozorován u pacientů s infekcí HIV bez souběžné infekce. Jak by se však dalo očekávat u této populace pacientů, ke zvýšené hladině AST a ALT docházelo mnohem častěji než u běžné populace s infekcí HIV.

Exacerbace hepatitidy po přerušení léčby: U pacientů s infekcí HIV se souběžnou infekcí HBV může po přerušení léčby dojít k výskytu klinických a laboratorních příznaků hepatitidy (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.**

4.9 Předávkování

Někteří pacienti, kteří omylem užili 600 mg efavirenzu dvakrát denně, hlásili zvýšený výskyt neurologických symptomů. Jeden pacient pocítoval mimovolné svalové kontrakce.

Jestliže dojde k předávkování, musí být u pacienta sledován výskyt příznaků toxicity (viz bod 4.8) a podle potřeby se musí aplikovat standardní podpurná léčba.

Odstranění neabsorbovaného efavirenzu lze napomoci podáním živočišného uhlí. Pro předávkování efavirenzem neexistuje specifické antidotum. Protože se efavirenz silně váže na proteiny, není pravděpodobné, že by dialýza odstranila významné množství efavirenzu z krve.

Hemodialýzou lze odstranit až 30 % dávky emtricitabinu a přibližně 10 % dávky tenofoviru. Není známo, zda emtricitabin nebo tenofovir mohou být odstraněny peritoneální dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotikum pro systémové použití, antivirotika k léčbě infekce HIV, kombinace, ATC kód: J05AR06

Mechanismus působení a farmakodynamické účinky

Efavirenz je NNRTI pro HIV-1. Efavirenz nekompetitivně inhibuje reverzní transkriptázu (RT) HIV-1 a významně neinhibuje RT viru lidské imunodeficiency 2 (HIV-2) ani polymerázy buněčné kyseliny deoxyribonukleové (DNA) (α , β , γ a δ). Emtricitabin je nukleosidový analog cytidinu. Tenofovir-disoproxyl-fumarát se konvertuje *in vivo* na tenofovir, nukleosidový monofosfát, (nukleotid), analog adenosinmonofosfátu.

Emtricitabin a tenofovir jsou fosforylovány buněčnými enzymy a vytvářejí trifosfát emtricitabinu a difosfát tenofoviru. *In vitro* studie ukázaly, že emtricitabin i tenofovir mohou být zcela fosforylované, když se spolu kombinují v buňkách. Trifosfát emtricitabinu a difosfát tenofoviru kompetitivně inhibují reverzní transkriptázu HIV-1, což má za následek terminaci řetězce DNA.

Trifosfát emtricitabinu i difosfát tenofoviru jsou slabými inhibitory polymeráz savčí DNA a nebyla prokázána mitochondriální toxicita *in vitro* ani *in vivo*.

Antivirová aktivita in vitro

Efavirenz prokázal antivirovou aktivitu proti většině vývojově nepříbuzných izolátů B (subtypy A, AE, AG, C, D, F, G, J a N), ale měl sníženou antivirovou aktivitu proti virům skupiny O. Emtricitabin vykázal antivirovou aktivitu proti vývojově příbuzným typům A, B, C, D, E, F a G HIV-1. Tenofovir vykázal antivirový účinek proti vývojově příbuzným typům A, B, C, D, E, F, G a O HIV-1. Jak emtricitabin, tak tenofovir vykázaly specifické působení proti kmenům HIV-2 a antivirový účinek proti HBV.

V kombinačních studiích hodnotících *in vitro* antivirovou aktivitu efavirenzu a emtricitabinu společně, efavirenzu a tenofoviru společně a emtricitabinu a tenofoviru společně byly pozorovány aditivní až synergické antivirové účinky.

Rezistence

Rezistence na efavirenz může být selektována *in vitro* a má za následek jednoduchou nebo vícenásobnou substituci aminokyselin u HIV-1 RT, včetně L100I, V108I, V179D a Y181C. Nejčastěji pozorovanou RT substitucí byla K103N u virových izolátů od pacientů, u kterých došlo během klinické studie efavirenzu k nárůstu virové zátěže. Byly také pozorovány substituce na RT pozicích 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 nebo 225, ale s nižší frekvencí a často jen v kombinaci s K103N. Profily zkřížené rezistence pro efavirenz, nevirapin a delavirdin *in vitro* demonstrovaly, že substituce K103N přináší ztrátu citlivosti ke všem třem NNRTI.

Potenciál pro zkříženou rezistenci mezi efavirenzem a NRTI je nízký díky různým cílovým vazebným místům a mechanismu působení. Potenciál pro zkříženou rezistenci mezi efavirenzem a PI je nízký kvůli různým cílovým enzymům.

In vitro a u některých pacientů infikovaných HIV-1 byla pozorována rezistence na emtricitabin nebo tenofovir, z důvodu substituce M184V nebo M184I v RT pro emtricitabin nebo substituce K65R

v RT tenofovir. Viry s mutací M184V/I rezistentní na emtricitabin byly křížově rezistentní na lamivudinu, ale podřely si senzitivitu k didanosinu, stavudin, tenofoviru a zidovudinu. Mutace K65R může být také selektována abakavirem nebo didanosinem a má za následek sníženou citlivost k těmto lékům plus lamivudinu, emtricitabinu a tenofoviru. Tenofovir-disoproxil-fumarát se nesmí používat u pacientů s HIV-1 s mutací K65R. Obě mutace, K65R i M184V/I, zůstávají plně vnímavé k efavirenzu. Navíc byla tenofovirem u reverzní transkriptázy HIV 1 selektována substituce K70E, která vede ke snížené citlivosti na abakavir, emtricitabin, lamivudinu a tenofovir.

Pacienti s HIV-1 vykazující tři nebo více mutací spojených s thymidinovým analogem (TAM), které zahrnovaly substituci M41L nebo L210W v RT, vykazovaly sníženou vnímavost na tenofovir-disoproxil-fumarát.

Rezistence in vivo (pacienti dříve neléčení antiretrovirovými): V otevřené randomizované klinické studii trvající 144 týdnů (GS-01-934) u pacientů dříve neléčených antiretrovirovými, ve které byl použit efavirenz, emtricitabin a tenofovir-disoproxil-fumarát jako jednotlivé přípravky (nebo jako efavirenz a smíšená kombinace emtricitabinu a tenofovir-disoproxil-fumarátu (Truvada) v 96. až 144. týdnu), byla provedena genotypizace na plazmatických HIV-1 izolátech všech pacientů s potvrzenou hodnotou HIV RNA > 400 kopií/ml ve 144. týdnu nebo s časným vyřazením ze studie (viz bod *Klinické zkušenosti*). Do 144. týdne:

- Mutace M184V/I se objevila u 2/19 (10,5 %) izolátů analyzovaných od pacientů ve skupině efavirenzu + emtricitabinu + tenofovir-disoproxil-fumarátu a u 10/29 (34,5 %) izolátů analyzovaných ze skupiny efavirenzu + lamivudinu/zidovudinu (p-hodnota < 0,05, Fisherův exaktní test porovnávající skupinu emtricitabinu + tenofovir-disoproxil-fumarátu se skupinou lamivudinu/zidovudinu u všech subjektů).
- Žádný z analyzovaných virů neobsahoval mutaci K65R nebo K70E.
- Genotypová rezistence na efavirenz, predominantně mutace K103N, se vyvinula u virů od 13/19 (68 %) pacientů ve skupině efavirenzu + emtricitabinu + tenofovir-disoproxil-fumarátu a u virů od 21/29 (72 %) pacientů ve skupině efavirenzu + lamivudinu/zidovudinu. Shrnutí rozvoje mutací vedoucích k rezistenci je uvedeno v tabulce 3.

Tabulka 3: Rozvoj rezistence ve studii GS-01-934 do 144. týdne

| | Efavirenz+ emtricitabin+ tenofovir-disoproxil- fumarát (N = 244) | | Efavirenz+lamivudin /zidovudin (N = 243) | |
|--------------------------------------|---|----------|---|----------|
| Analýza rezistence do 144. týdne | 19 | | 31 | |
| Genotypy v terapii | 19 | (100 %) | 29 | (100 %) |
| Rezistence na efavirenz ¹ | 13 | (68 %) | 21 | (72 %) |
| K103N | 8 | (42 %) | 18* | (62 %) |
| K101E | 3 | (16 %) | 3 | (10 %) |
| G190A/S | 2 | (10,5 %) | 4 | (14 %) |
| Y188C/H | 1 | (5 %) | 2 | (7 %) |
| V108I | 1 | (5 %) | 1 | (3 %) |
| P225H | 0 | | 2 | (7 %) |
| M184V/I | 2 | (10,5 %) | 10* | (34,5 %) |
| K65R | 0 | | 0 | |
| K07E | 0 | | 0 | |
| TAM ² | 0 | | 2 | (7 %) |

* p-hodnota < 0,05, Fisherův exaktní test srovnávající skupinu s efavirenzem + emtricitabinem+tenofovir-disoproxil-fumarátem se skupinou s efavirenzem + lamivudinem/zidovudinem u všech pacientů.

¹ Jiné mutace rezistentní na efavirenz včetně A98G (n = 1), K103E (n = 1), V179D (n = 1), a M230L (n = 1).

² Mutace spojené s thymidinovými analogy zahrnovaly D67N (n = 1) a K70R (n = 1).

V otevřené prodloužené fázi studie GS-01-934, kdy pacienti dostávali přípravek Atripla nalačno, byly pozorovány 3 další případy rezistence. Všechny 3 subjekty dostávaly fixní kombinace lamivudinu a zidovudinu (Combivir) a efavirenzem po 144 týdnů a pak přešly na přípravek Atripla. U dvou pacientů s potvrzeným zvýšením virové nálože došlo ke vzniku substitucí spojených s rezistencí na nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy, a to s rezistencí na efavirenz, zahrnující substituce reverzní transkriptázy K103N, V106V/I/M a Y188Y/C v týdnu 240 (96 týdnů na přípravku Atripla) a v týdnu 204 (60 týdnů na přípravku Atripla). Třetí subjekt již měl substituce spojené s rezistencí na nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy, a to s rezistencí na efavirenz, a substituci reverzní transkriptázy M184V spojenou s rezistencí na emtricitabin při vstupu do rozšířené fáze Atripla, a došlo u něj k suboptimální virologické odpovědi a vzniku substitucí spojených s rezistencí na nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy K65K/R, S68N a K70K/E v týdnu 180 (36 týdnů na přípravku Atripla).

K získání dalších informací, které se týkají rezistence *in vivo*, prosím nahlédněte do Souhrnu údajů o přípravku pro jednotlivé složky tohoto přípravku.

Klinická účinnost a bezpečnost

V 144týdenní otevřené randomizované klinické studii (GS-01-934) pacientů bez zkušenosti s antiretrovirovou léčbou infikovaní HIV-1 dostávali buď jednou denně dávku efavirenzu, emtricitabinu a tenofovir-disoproxil-fumarátu nebo fixní kombinaci lamivudinu a zidovudinu (Combivir) podávanou dvakrát denně a efavirenz jednou denně (prosím nahlédněte do Souhrnu údajů o přípravku pro přípravek Truvada). Pacienti, kteří dokončili 144 týdnů léčby v obou léčebných ramenech studie GS-01-934, dostali možnost pokračovat v rozšířené otevřené fázi studie s přípravkem Atripla podávaným nalačno. K dispozici jsou údaje od 286 pacientů, kteří přešli na přípravek Atripla: 160 z nich předtím dostávalo efavirenz, emtricitabin a tenofovir-disoproxil-fumarát, 126 předtím dostávalo Combivir a efavirenz. U subjektů z obou původních léčebných skupin, které pak dostávaly Atripla v otevřené prodloužené fázi studie, byla udržována vysoká míra virové suprese. Po 96 týdnech léčby přípravkem Atripla zůstala u 82 % pacientů plazmatická koncentrace HIV 1 RNA < 50 kopií/ml a u 85 % pacientů < 400 kopií/ml (analýza podle původního léčebného záměru (ITT), chybí = selhání).

Studie AI266073 byla 48týdenní otevřená randomizovaná studie u pacientů infikovaných HIV, která srovnávala účinnost přípravku Atripla s antiretrovirovou terapií sestávající nejméně ze dvou nukleosidových a nukleotidových inhibitorů reverzní transkriptázy (NRTI) s inhibitorem proteázy nebo s nenuklosidovým inhibitorem reverzní transkriptázy, avšak neobsahovala všechny složky přípravku Atripla (efavirenz, emtricitabin a tenofovir-disoproxyl-fumarát). Atripla byla podávána nalačno (viz bod 4.2). Pacienti byli bez virologického selhání během předchozí antiretrovirové terapie bez zjištěné mutace HIV-1, která by prokazovala rezistenci na kteroukoli ze tří složek přípravku Atripla a byli, při vstupu do studie, virologicky suprimováni po dobu nejméně tří měsíců. Pacienti byli převedeni na přípravek Atripla (N = 203) nebo pokračovali ve svém původním antiretrovirovém režimu léčby (N = 97). 48týdenní data ukázala, že vysoký stupeň virové suprese, srovnatelný s původním režimem léčby, byl udržen u pacientů, kteří byli randomizováni k převodu na přípravek Atripla (viz Tabulka 4).

Tabulka 4: 48týdenní data týkající se účinnosti ze studie AI266073, ve které byl podáván přípravek Atripla pacientům s virovou supresí v kombinované antiretrovirové terapii

| Cílový parametr | Terapeutická skupina | | Rozdíl mezi přípravkem Atripla a původním režimem léčby (95% CI) |
|---|---------------------------|--|--|
| | Atripla (N = 203) n/N (%) | Zůstává na původním režimu léčby n/N (%) | |
| Pacienti s HIV-1 RNA < 50 kopií/ml | | | |
| PVR (KM) | 94,5 % | 85,5 % | 8,9 % (-7,7% až 25,6 %) |
| M=Vyřazení | 179/181 (98,9 %) | 85/87 (97,7 %) | 1,2 % (-2,3 % až 6,7 %) |
| M=Selhání | 179/203 (88,2 %) | 85/97 (87,6 %) | 0,5 % (-7,0 % až 9,3 %) |
| Modified LOCF | 190/203 (93,6%) | 94/97 (96,9%) | -3,3 % (-8,3% až 2,7%) |
| Pacienti s HIV-1 RNA < 200 kopií/ml | | | |
| PVR (KM) | 98,4 % | 98,9 % | -0,5 % (-3,2 % až 2,2 %) |
| M=Vyřazení | 181/181 (100 %) | 87/87 (100 %) | 0 % (-2,4 % až 4,2 %) |
| M=Selhání | 181/203 (89,2 %) | 87/97 (89,7 %) | -0,5 % (-7,6 % až 7,9 %) |

PVR (KM): Čistá virologická odpověď (Pure virologic response) odhadnutá pomocí Kaplanovy-Meierovy metody (KM)

M: Chybějící

Modifikované LOCF: Post-hoc analýza, kde pacienti, u kterých selhala virologická léčba nebo přerušili léčbu kvůli nežádoucím účinkům, byli hodnoceni jako selhání; pro další vyřazené byla použita metoda posledního pozorování LOCF (last observation carried forward)

Když byly analyzovány dvě skupiny odděleně, četnost odpovědí skupiny s předchozí PI-léčbou byla numericky nižší u pacientů převedených na přípravek Atripla [92,4% versus 94,0% pro PVR (analýzy citlivosti) pro přípravek Atripla a SBR pacienty; rozdíl (95%CI) -1,6% (-10,0%, 6,7%)]. V předchozí skupině NNRTI četnost odpovědí byla 98,9% vs 97,4% pro přípravek Atripla a SBR pacienty; rozdíl (95% CI) 1,4% (-4,0%, 6,9%).

Podobný trend byl pozorován v analýze podskupiny pacientů dříve léčených s výchozí hladinou HIV-1 RNA < 75 kopií/ml z retrospektivní kohortové studie (data shromážděna v průběhu 20 měsíců, viz tabulka 5).

Tabulka 5: Udržení čisté virologické odpovědi (Kaplan Meier % (standardní chyba) [95% interval spolehlivosti]) v 48. týdnu pro dříve léčené pacienty s výchozí hladinou HIV-1 RNA < 75 kopií/ml, u nichž došlo k převedení léčby na Atripla dle typu předchozího antiretrovirového režimu (databáze pacientů Kaiser Permanente)

| Předchozí komponenty Atripla (N=299) | Předchozí režim založený na NNRTI (N=104) | Předchozí režim založený na 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%] |

V současnosti nejsou k dispozici údaje z klinických studií s přípravkem Atripla u pacientů bez zkušenosti s léčbou nebo silně přeléčených pacientů. Nejsou žádné klinické zkušenosti s přípravkem Atripla u pacientů, u nichž selhala antiretrovirová léčba první linie nebo kombinace s jinými antiretrovirovými léky.

Pacienti se souběžnou infekcí HIV a HBV

Omezené klinické zkušenosti u pacientů infikovaných zároveň HIV a HBV naznačují, že léčba emtricitabinem nebo tenofovir-disoproxyl-fumarátem v antiretrovirové kombinační terapii pro kontrolu infekce HIV má také za následek redukcí HBV DNA (3 log₁₀ redukce nebo 4 až 5 log₁₀ redukce) (viz bod 4.4).

Pediatriká populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Atripla u dětí do 18 let věku nebyla ještě stanovena.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Ke zjištění farmakokinetiky efavirenzu, emtricitabinu a tenofovir-disoproxyl-fumarátu byly použity samostatné lékové formy efavirenzu, emtricitabinu a tenofovir-disoproxyl-fumarátu, podávané jednotlivým pacientům infikovaným HIV. Ve studii GS-US-177-0105 byla stanovena bioekvivalence jedné potahované tablety přípravku Atripla s jednou 600 mg potahovanou tabletou efavirenzu plus jednou tvrdou tobolkou emtricitabinu 200 mg plus jednou potahovanou tabletou tenofovir-disoproxylu 245 mg (ekvivalent 300 mg tenofovir-disoproxyl-fumarátu), podávaných společně, po jednorázovém podání subjektům nalačno (viz Tabulka 6).

Tabulka 6: Souhrn farmakokinetických dat ze studie GS-US-177-0105

| Parametry | Efavirenz (n = 45) | | | Emtricitabin (n = 45) | | | Tenofovir-disoproxyl-fumarát (n = 45) | | |
|---|-----------------------|---------------------|-----------------------------|--------------------------|--------------------|-----------------------------|--|-------------------|------------------------------|
| | Test | Reference | GMR (%) (90 % CI) | Test | Reference | GMR (%) (90 % CI) | Test | Reference | 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-post} (ng·hod/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_{in} (ng·hod/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} (hod) | 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: jednorázové podání kombinované tablety s fixní dávkou užívaná nalačno.

Reference: jednorázové podání 600mg tablety efavirenzu, 200mg tobolky emtricitabinu a 300mg tablety tenofovir-disoproxyl-fumarátu užitá nalačno.

Hodnoty pro test a reference jsou průměrné hodnoty (%koeficient variace)

GMR: geometrický střední poměr nejmenších čtverců, CI = interval spolehlivosti

Absorpce

U pacientů infikovaných HIV bylo vrcholu plazmatické koncentrace efavirenzu dosaženo do 5 hodin a ustálený stav byl dosažen za 6 až 7 dní. U 35 pacientů dostávajících efavirenz 600 mg jednou denně byl vrchol koncentrace v ustáleném stavu (C_{max}) 12,9 ± 3,7 μM (29 %) [průměr ± standardní deviace (S.D.) (koeficient variace (%CV))], minimální koncentrace v ustáleném stavu C_{min} byla 5,6 ± 3,2 μM (57 %) a AUC byla 184 ± 73 μM·hod (40 %).

Emtricitabin je rychle absorbován a jeho vrchol plazmatické koncentrace se vyskytuje 1 až 2 hodiny po dávce. Po opakovaném perorálním podání emtricitabinu 20 pacientům infikovaným HIV byla maximální koncentrace v ustáleném stavu C_{max} 1,8 ± 0,7 μg/ml (průměr ± S.D.) (39 % CV), minimální

koncentrace v ustáleném stavu C_{\min} byl $0,09 \pm 0,07 \mu\text{g/ml}$ (80 %) a AUC byla $10,0 \pm 3,1 \mu\text{g}\cdot\text{hod/ml}$ (31 %) po celý 24-hodinový interval dávkování.

Po perorálním podání jediné 300 mg dávky tenofovir-disoproxyl-fumarátu pacientům infikovaným HIV-1 nalačno byla maximální koncentrace tenofoviru dosažena do jedné hodiny a C_{\max} a AUC (střed \pm S.D.) (%CV) byly $296 \pm 90 \text{ ng/ml}$ (30 %) a $2287 \pm 685 \text{ ng}\cdot\text{hod/ml}$ (30 %). Perorální biodostupnost tenofoviru z tenofovir-disoproxyl-fumarátu u pacientů nalačno byla přibližně 25 %.

Účinek jídla

Atripla nebyla hodnocena při podávání spolu s jídlem.

Podání kapsle efavirenzu s velmi tučným jídlem zvýšilo střední AUC a C_{\max} efavirenzu o 28 % a 79 % ve srovnání s podáním nalačno. Ve srovnání s podáním nalačno zvýšilo podání tenofovir-disoproxyl-fumarátu a emtricitabinu v kombinaci s velmi tučným jídlem střední AUC tenofoviru o 43,6 % a C_{\max} tenofoviru o 16 %, v kombinaci s lehkým jídlem se zvýšila střední AUC tenofoviru o 40,5 % a C_{\max} tenofoviru o 13,5 % ve srovnání s podáním nalačno, expozice emtricitabinu nebyly ovlivněny.

Doporučuje se podávat přípravek Atripla nalačno, protože jídlo může zvýšit expozici efavirenzu a může vést ke zvýšení frekvence nežádoucích účinků (viz body 4.4 a 4.8). Předpokládá se, že expozice tenofoviru (AUC) bude přibližně o 30 % nižší po podání přípravku Atripla nalačno ve srovnání s podáním samotného tenofovir-disoproxyl-fumarátu, když je podán s jídlem (viz bod 5.1).

Distribuce v organismu

Efavirenz se silně váže na proteiny v lidské plazmě (> 99 %), přednostně na albumin.

Vazba emtricitabinu *in vitro* na proteiny v lidské plazmě je < 4 % a je nezávislá na koncentracích v rozsahu 0,02 až 200 $\mu\text{g/ml}$. Po intravenózním podání byl distribuční objem emtricitabinu přibližně 1,4 l/kg. Po perorálním podání je emtricitabin rozsáhle distribuován do celého těla. Střední poměr koncentrace v plazmě ke koncentraci v krvi byl přibližně 1,0 a střední poměr koncentrace ve spermatu ke koncentraci v plazmě byl přibližně 4,0.

Vazba tenofoviru *in vitro* na proteiny lidské plazmy nebo séra je < 0,7 % a 7,2 % v celém rozsahu koncentrace tenofoviru 0,01 až 25 $\mu\text{g/ml}$. Po intravenózním podání byl objem distribuce tenofoviru přibližně 800 ml/kg. Po perorálním podání se tenofovir rozsáhle distribuuje do celého těla.

Biotransformace

Studie u lidí a *in vitro* s využitím mikrozómů lidských jater demonstrovaly, že efavirenz je principiálně metabolizován systémem CYP na hydroxylované metabolity s následnou glukuronidací těchto hydroxylovaných metabolitů. Tyto metabolity jsou v podstatě neúčinné proti HIV-1. Studie *in vitro* naznačují, že CYP3A4 a CYP2B6 jsou hlavními izozymy odpovědnými za metabolismus efavirenzu a že efavirenz inhibuje izozymy CYP 2C9, 2C19 a 3A4. Ve studiích *in vitro* efavirenz neinhiboval CYP2E1 a inhiboval CYP2D6 a CYP1A2 pouze v koncentracích mnohem vyšších, než jaké byly dosaženy klinicky.

Expozice efavirenzu v plazmě se může zvýšit u pacientů s homozygotní genetickou variantou G516T izozymu CYP2B6. Klinické implikace takového spojení jsou neznámé; avšak potenciál pro zvýšenou frekvenci a závažnost nežádoucích účinků spojovaných s efavirenzem nelze vyloučit.

Ukázalo se, že efavirenz indukuje CYP3A4 and CYP2B6, což vede k indukci jeho vlastního metabolismu, který může být u některých pacientů klinicky relevantní. U neinfikovaných dobrovolníků mělo opakované podávání dávky 200 až 400 mg denně po 10 dnů za následek nižší rozsah kumulace než se předpokládalo (o 22 až 42 % nižší) a kratší terminální poločas o 40 až 55 hodin (poločas po jednorázovém podání je 52 až 76 hodin). Ukázalo se také, že efavirenz indukuje UGT1A1. Expozice raltegraviru (substrátu UGT1A1) se v přítomnosti efavirenzu snižuje (viz bod 4.5, tabulka 1). I když *in vitro* údaje naznačují, že efavirenz inhibuje CYP2C9 a CYP2C19, existují protichůdné zprávy o snížení i zvýšení expozic substrátů těchto enzymů, když jsou podávány *in vivo* spolu s efavirenzem. Výsledný efekt společného podávání není jasný.

Metabolismus emtricitabinu je limitován. Biotransformace emtricitabinu zahrnuje oxidaci poloviny thiolu a tvorbu 3'-sulfoxid diastereomerů (přibližně 9 % dávky) a sloučení s kyselinou glukuronovou tvoří 2'-O-glukuronid (přibližně 4 % dávky). Studie *in vitro* ukázaly, že ani tenofovir-disoproxil-fumarát, ani tenofovir není substrátem pro enzymy CYP. Ani emtricitabin, ani tenofovir neinhiboval *in vitro* metabolismus léků zprostředkovaný kteroukoli hlavní lidskou izoformou CYP podílející se na biotransformaci léků. Emtricitabin také neinhiboval uridin-5'-difosfoglukuronylovou transferázu, enzym odpovědný za glukuronidaci.

Eliminace z organismu

Efavirenz má relativně dlouhý poločas nejméně 52 hodin po jednorázové dávce (viz také údaje z bioekvivalenční studie popsané níže) a 40 až 55 hodin po opakovaném podání. Přibližně 14 až 34 % radioaktivně označené dávky efavirenzu bylo zjištěno v moči a méně než 1 % dávky bylo vyloučeno v moči jako nezměněný efavirenz.

Po perorálním podání je poločas eliminace emtricitabinu přibližně 10 hodin. Emtricitabin je primárně vylučován ledvinami s dosažením úplného vyloučení v moči (přibližně 86 %) a stolicí (přibližně 14 %). 13 % dávky emtricitabinu bylo nalezeno v moči jako tři metabolity. Systémová clearance emtricitabinu byla v průměru 307 ml/min.

Po perorálním podání je poločas eliminace tenofoviru přibližně 12 až 18 hodin. Tenofovir je primárně vylučován ledvinami jak filtrací, tak aktivním tubulárním transportním systémem s přibližně 70 až 80 % dávky vyloučenými beze změny v moči po intravenózní aplikaci. Zjevná clearance tenofoviru byla průměrně přibližně 307 ml/min. Renální clearance se odhaduje na přibližně 210 ml/min, což přesahuje míru glomerulární filtrace. To naznačuje, že aktivní tubulární sekrece je důležitou součástí eliminace tenofoviru.

Věk

Farmakokinetické studie s efavirenzem, emtricitabinem ani tenofovirem nebyly provedeny u starších pacientů (starších 65 let).

Pohlaví

Farmakokinetika efavirenzu, emtricitabinu a tenofoviru je podobná u mužských i ženských pacientů. I když omezená data naznačují, že ženy mohou mít vyšší expozice efavirenzu, nezdá se, že by efavirenz hůře snášely.

Etnický původ

I když omezená data naznačují, že pacienti z Asie a tichomořských ostrovů mohou mít vyšší expozice efavirenzu, nezdá se, že by efavirenz hůře snášeli.

Pediatrická populace

Farmakokinetické studie s přípravkem Atripla nebyly provedeny u kojenců a dětí starších 18 let (viz bod 4.2).

Poruchy funkce ledvin

Farmakokinetika efavirenzu, emtricitabinu a tenofovir-disoproxil-fumarátu po společném podávání oddělených farmaceutických forem nebo jako přípravku Atripla nebyla studována u pacientů infikovaných HIV s poruchami ledvin.

Farmakokinetické parametry byly zjišťovány po jednorázovém podání jednotlivých přípravků emtricitabinu 200 mg nebo tenofovir-disoproxyly 245 mg pacientům neinfikovaným HIV s různým stupněm poruchy ledvin. Stupeň poruchy ledvin byl definován podle výchozí clearance kreatininu (normální funkce ledvin je tehdy, když je clearance kreatininu > 80 ml/min; mírné zhoršení při clearance kreatininu = 50 až 79 ml/min; středně závažné zhoršení při clearance kreatininu = 30 až 49 ml/min a závažné zhoršení při clearance kreatininu = 10 až 29 ml/min).

Průměrná (%CV) expozice emtricitabinu se zvýšila z 12 µg•hod/ml (25 %) u osob s normální funkcí ledvin na 20 µg•hod/ml (6 %) u pacientů s mírnou poruchou, na 25 µg•hod/ml (23 %) se střední a 34 µg•hod/ml (6 %) se závažnou poruchou ledvin.

Průměrná (%CV) vystavení tenofoviru se zvýšilo z 2,185 ng•hod/ml (12 %) u pacientů s normální funkcí ledvin na 3,064 ng•hod/ml (30 %) u pacientů s mírnou, 6,009 ng•hod/ml (42 %) se střední a 15,985 ng•hod/ml (45 %) s vážnou poruchou ledvin.

U pacientů s onemocněním ledvin v konečné fázi (ESRD) vyžadujících hemodialýzu se expozice léku mezi dialýzami podstatně zvýšila po 72 hodinách na 53 µg•hod/ml (19 %) emtricitabinu a po 48 hodinách na 42,857 ng•hod/ml (29 %) tenofoviru.

Farmakokinetika efavirenzu nebyla studována u pacientů s poruchou funkce ledvin. Avšak méně než 1 % dávky efavirenzu je vyloučeno beze změny v moči, takže dopad poruchy ledvin na expozici efavirenzu je pravděpodobně minimální.

Atripla se nedoporučuje pro pacienty se středně závažnou až závažnou poruchou ledvin (clearance kreatininu < 50 ml/min). Pacienti se střední až závažnou poruchou ledvin vyžadují úpravu intervalu dávkování emtricitabinu a tenofovir-disoproxyl-fumarátu, kterou nelze dosáhnout kombinovanou tabletou (viz body 4.2 a 4.4).

Porucha funkce jater

Farmakokinetika přípravku Atripla nebyla studována u pacientů infikovaných HIV s poruchou funkce jater. Atripla musí být podávána s opatrností pacientům s mírnou poruchou jater (viz body 4.3 a 4.4).

Atripla se nesmí používat u pacientů se závažnou poruchou jater (viz bod 4.3) a nedoporučuje se u pacientů se středně závažnou poruchou funkce jater. Během studie hodnotící jednorázové podání efavirenzu byl poločas u jednoho pacienta se závažnou poruchou jater (Child Pugh -Turcotte třída C) zdvojnásoben, což signalizuje možnost pro mnohem větší stupeň kumulace. Studie hodnotící opakované podávání efavirenzu neprokázala žádný významný účinek na farmakokinetiku efavirenzu u pacientů s mírnou poruchou (Child-Pugh -Turcotte třída A) ve srovnání s kontrolními pacienty. K dispozici byly nedostatečné údaje ke stanovení, zdali má středně závažná až závažná porucha jater (Child-Pugh -Turcotte třída B nebo C) nějaký vliv na farmakokinetiku efavirenzu.

Farmakokinetika emtricitabinu nebyla studována u pacientů neinfikovaných HBV s různým stupněm nedostatečnosti jater. Obecně byla farmakokinetika emtricitabinu u pacientů infikovaných HBV podobná farmakokinetice zdravých osob a osob infikovaných HIV.

Jednorázová 300mg dávka tenofovir-disoproxyl-fumarátu byla podána pacientům neinfikovaným HIV s různým stupněm poruchy jater definované podle klasifikace CPT. Farmakokinetika tenofoviru se u osob s poruchou funkce jater podstatně nezměnila, což naznačuje, že u těchto osob není třeba žádná úprava dávky tenofovir-disoproxyl-fumarátu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Efavirenz: Neklinické farmakologické studie bezpečnosti u efavirenzu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Ve studiích toxicity opakované dávky byla pozorována biliární hyperplazie u makaků, kterým byl podáván efavirenz po dobu ≥ 1 rok v dávce vedoucí k průměrným hodnotám AUC přibližně dvakrát vyšší než u člověka při doporučeném dávkování. Biliární hyperplazie ustoupila po vysazení léčby. Biliární fibróza byla pozorována u potkanů. Nesetrválé křeče byly pozorovány u některých opic, kterým byl podáván efavirenz po dobu ≥ 1 rok v dávkách vedoucích k hodnotám AUC v plazmě 4 až 13krát vyšším, než které byly dosaženy u člověka při doporučeném dávkování.

Efavirenz neprokázal mutagenní či klastogenní účinky při konvenčních studiích genotoxicity. Studie karcinogenity prokázaly zvýšený výskyt jaterních a plicních nádorů u samic myší, ale nikoli u samců myší. Mechanismus tvorby nádoru a možný význam pro člověka není znám. Studie karcinogenity u samců a samic myší byly negativní.

Studie reprodukční toxicity prokázaly zvýšenou fetální resorpci u potkanů. Nebyly pozorovány žádné malformace u plodů u potkanů a králíků, kterým byl podáván efavirenz. Byly však pozorovány

malformace u tří z dvaceti plodů/novorozenců makaků léčených efavirenzem po podání dávek vedoucích k plazmatické koncentraci efavirenzu podobné, jako je pozorována u lidí. U jednoho plodu byla pozorována anencefalie a jednostranná anoftalmie se sekundárním zvětšením jazyka, u jiného plodu byla pozorována mikrooftalmie a u třetího rozštěp patra.

Emtricitabin: Neklinické údaje emtricitabinu získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Tenofovir-disoproxyl-fumarát: Neklinické farmakologické studie bezpečnosti u tenofovir-disoproxyl-fumarátu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Nálezy ze studií toxicity po opakovaném podání u potkanů, psů a opic při úrovních expozice vyšších nebo rovných klinické expozici a s možnou relevancí ke klinickému použití zahrnují renální a kostní toxicitu a snížení koncentrace fosfátů v séru. Kostní toxicita byla diagnostikována jako osteomalacie (u opic) a snížila se hustota minerálů v kosti (BMD) (u potkanů a psů). Kostní toxicita u mladých dospělých potkanů a psů se vyskytovala při expozicích ≥ 5 násobek expozice u pediatrických a dospělých pacientů; kostní toxicita se vyskytovala u mladých infikovaných opic při velmi vysokých expozicích po podkožním podání (≥ 40 násobek expozice u pacientů). Nálezy u potkanů a opic ukázaly, že došlo ke snížení intestinální absorpce fosfátu závislé na dávce s možným sekundárním snížením BMD.

Studie genotoxicity odhalily pozitivní výsledky u *in vitro* analýzy myšího lymfomu, nejednoznačné výsledky u jednoho z kmenů používaného u Amesova testu a slabě pozitivní výsledky u UDS testu na primárních hepatocytech potkanů. Byly však negativní u *in vivo* testu mikrojaderné kostní dřevě u myší.

Perorální studie karcinogenity u potkanů a myší ukázaly pouze nízkou incidenci nádorů duodena v extrémně vysoké dávce u myší. Je nepravděpodobný jakýkoliv vztah těchto nádorů k člověku.

Studie reprodukční toxicity u potkanů a myší neprokázaly žádné účinky na páření, fertilitu, březost nebo fetální parametry. Tenofovir-disoproxyl-fumarát však snižoval index přežití a hmotnost mláďat ve studiích peri-postnatální toxicity při dávkách toxických pro matku.

Kombinace emtricitabinu a tenofovir-disoproxyl-fumarátu: Studie genotoxicity a studie toxicity opakované dávky v délce jednoho měsíce nebo kratší v kombinaci s těmito dvěma látkami nezjistily žádné zhoršení toxikologických účinků v porovnání se studii s oddělenými složkami.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Sodná sůl kroskarmelosy

Hyprolosa

Magnesium-stearát (E572)

Mikrokryсталická celulóza (E460)

Natrium-lauryl-sulfát

Potah tablety

Černý oxid železitý

Červený oxid železitý

Makrogol 3350

Polyvinylalkohol

Mastek

Oxid titaničitý (E171)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lahvička z vysokodenzitního polyethylenu (HDPE) s polypropylenovým uzávěrem s dětskou pojistkou obsahující 30 potahovaných tablet a vysoušedlo silikagel.

K dispozici jsou následující velikosti balení: krabičky s 1 lahvičkou obsahující 30 potahovaných tablet a 90 potahovaných tablet (3 lahvičky po 30 tabletách).

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bristol-Myers Squibb and Gilead Sciences Limited
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 13. prosince 2007

Datum posledního prodloužení registrace: 17. září 2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. (Viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik),
- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Držitel rozhodnutí o registraci musí zajistit, že všichni lékaři, kteří budou předepisovat/používat přípravek Atripla, obdrží vzdělávací balíček pro lékaře obsahující následující:

- Souhrn údajů o přípravku
- Vzdělávací brožuru o funkci ledvin v souvislosti s HIV, včetně posuvného pravítka pro clearance kreatininu

Vzdělávací brožura o funkci ledvin v souvislosti s HIV má obsahovat tyto hlavní informace:

- Existuje zvýšené riziko renálního onemocnění u pacientů nakažených virem HIV v souvislosti s přípravky obsahujícími tenofovir-disoproxil-fumarát, jako například Atripla.

- Přípravek Atripla se nedoporučuje pro pacienty se středně závažnou až vážnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 50 ml/min).
- Přípravek Atripla se nemá používat při současném nebo nedávném užívání nefrotoxických léčivých přípravků. Pokud se přípravek Atripla používá s nefrotoxickými léčivými přípravky, funkce ledvin musí být pečlivě sledována podle doporučeného plánu.
- U pacientů se má posoudit funkce ledvin před zahájením léčby přípravkem Atripla.
- Důležitost pravidelného sledování funkce ledvin během léčby Atripla
- Doporučený plán sledování funkce ledvin vzhledem k přítomnosti či nepřítomnosti dalších rizikových faktorů pro poruchu funkce ledvin
- Pokud jsou sérové fosfáty $< 1,5$ mg/dl nebo clearance kreatininu poklesne v průběhu léčby na < 50 ml/min, pak je nutno znovu vyhodnotit funkci ledvin během jednoho týdne. Pokud je potvrzena clearance kreatininu jako < 50 ml/min nebo sérové fosfáty poklesnou na $< 1,0$ mg/dl, pak má být léčba přípravkem Atripla přerušena. Přerušeni léčby přípravkem Atripla se má také zvážit v případě progresivního poklesu funkce ledvin, když nebyla identifikována žádná jiná příčina.
- Pokyny k použití posuvného pravítka pro clearance kreatininu

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM A VNITŘNÍM OBALU

OZNAČENÍ NA LAHVIČCE A KRABIČCE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Atripla 600 mg/200 mg/245 mg potahované tablety
Efavirenzum/emtricitabinum/tenofovirum disoproxilum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 600 mg efavirenzum, 200 mg emtricitabinum a 245 mg tenofoviri disoproxilum (ve formě tenofoviri disoproxil fumaras).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje sodík, další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 potahovaných tablet
90 potahovaných tablet (3 lahvičky po 30 tabletách)

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bristol-Myers Squibb and Gilead Sciences Limited
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/07/430/001 30 potahovaných tablet
EU/1/07/430/002 90 potahovaných tablet (3 lahvičky po 30 tabletách)

13. ČÍSLO ŠARŽE

č. š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Atripla [pouze na vnějším obalu]

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC: {číslo}
SN: {číslo}
NN: {číslo}

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Atripla 600 mg/200 mg/245 mg potahované tablety
efavirenzum/emtricitabinum/tenofovirum disoproxilum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoliv nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci:

1. Co je přípravek Atripla a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Atripla užívat
3. Jak se Atripla užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Atripla uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Atripla a k čemu se používá

Atripla obsahuje tři léčivé látky, které se používají k léčbě infekce virem lidské imunitní nedostatečnosti (HIV):

- Efavirenz je nenukleosidový inhibitor reverzní transkriptázy (NNRTI)
- Emtricitabin je nukleosidový inhibitor reverzní transkriptázy (NRTI)
- Tenofovir je nukleotidový inhibitor reverzní transkriptázy (NtRTI)

Každá z těchto léčivých látek, známých také jako antiretrovirové léky, působí zásahem do činnosti enzymu (reverzní transkriptázy), který je nezbytný pro množení viru.

Atripla je určena k léčbě infekce virem lidské imunitní nedostatečnosti (HIV) u dospělých starších 18 let, kteří byli již předtím léčeni jinými antiretrovirovými léky a měli infekci HIV-1 pod kontrolou nejméně tři měsíce. Pacienti nesmí mít v anamnéze selháním předchozí léčby HIV.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Atripla užívat

Neužívejte přípravek Atripla:

- **jestliže jste alergický(á)** na efavirenz, emtricitabin, tenofovir, tenofovir-disoproxyl-fumarát nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- **jestliže máte závažné onemocnění jater.**
- **jestliže v současnosti užíváte** kterýkoli z těchto léčivých přípravků:
 - **astemizol nebo terfenadin** (používané k léčbě senné rýmy nebo jiných alergií)
 - **bepriidil** (používaný k léčbě srdečních onemocnění)
 - **cisaprid** (používaný k léčbě pálení žáhy)
 - **námelové alkaloidy** (například ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin a methylergonovin) (používané k léčbě migrény a bolesti hlavy podobné migréně)
 - **midazolam nebo triazolam** (používané pro zlepšení usínání)

- **pimozid** (používaný k léčbě určitých duševních stavů)
- **třezalku tečkovanou** (*Hypericum perforatum*) (rostlinný přípravek používaný na deprese a úzkost)
- **vorikonazol** (používaný k léčbě plísňových infekcí)

→ **Jestliže užíváte kterýkoliv z těchto léčivých přípravků, sdělte to okamžitě svému lékaři.** Užívání těchto léčivých přípravků s přípravkem Atripla by mohlo způsobit závažné nebo život ohrožující nežádoucí účinky nebo zamezit těmto léčivým přípravkům ve správné činnosti.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Atripla se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

- I když užíváte tento léčivý přípravek, **stále můžete šířit HIV**, ačkoli riziko je účinnou antiretrovirovou léčbou sníženo. Poradte se s lékařem o opatřeních potřebných k zabránění přenosu infekce na další osoby. Tento léčivý přípravek neléčí infekci HIV. I když užíváte přípravek Atripla, může se u Vás přesto rozvinout infekce nebo jiné onemocnění spojené s infekcí HIV.

- Když užíváte přípravek Atripla, musíte zůstat v péči lékaře.

- Informujte svého lékaře:

- **jestliže užíváte jiné léky**, které obsahují efavirenz, emtricitabin, tenofovir-disoproxyll, tenofovir alafenamid, lamivudin nebo adefovir dipivoxyl. Atripla se nemá užívat s žádným z těchto léků.
- **jestliže máte nebo jste měl(a) onemocnění ledvin** nebo jestliže testy ukázaly potíže s ledvinami. Atripla se nedoporučuje, máte-li středně závažné až závažné onemocnění ledvin.

Atripla může poškodit ledviny. Než začnete s léčbou, může lékař navrhnout provedení krevních testů k vyhodnocení funkce ledvin. Lékař může provést krevní testy také během léčby, aby sledoval funkci ledvin.

Atripla se obvykle neužívá s jinými léčivými přípravky, které mohou poškodit ledviny (viz *Další léčivé přípravky a přípravek Atripla*). Je-li to však nevyhnutelné, bude lékař monitorovat funkci ledvin jednou týdně.

- **jestliže máte v anamnéze duševní nemoc**, včetně deprese nebo závislosti na drogách nebo na alkoholu. Okamžitě sdělte svému lékaři, jestliže se cítíte v depresi, máte sebevražedné myšlenky nebo podivné nápady (viz bod 4, *Možné nežádoucí účinky*).
- **jestliže máte v anamnéze křeče (záchvaty křečí nebo epileptické záchvaty) nebo** jestliže jste byl(a) léčen(a) antikonvulzivou (léky proti křečím), jako je karbamazepin, fenobarbital a fenytoin. Jestliže užíváte kterýkoli z těchto léčivých přípravků, může Váš lékař požadovat kontrolu hladiny antikonvulziva v krvi, aby se ujistil, že není ovlivněna užíváním přípravku Atripla. Lékař Vám může předepsat jiné antikonvulzivum.
- **jestliže máte v anamnéze onemocnění jater, včetně chronické aktivní hepatitidy.** Pacienti s onemocněním jater včetně chronické hepatitidy B nebo C, kteří jsou léčeni kombinovanými antiretrovirovými léky, mají vyšší riziko vzniku jaterních problémů, které mohou být závažné a potenciálně život ohrožující. Váš lékař může provést krevní testy, aby zkontroloval, jak pracují Vaše játra, nebo Vám může předepsat jiné léky. **Jestliže máte závažné onemocnění jater, neužívejte přípravek Atripla** (viz výše bod 2, *Neužívejte přípravek Atripla*).

Jestliže jste infikován(a) hepatitidou B, lékař pečlivě uváží Vaší nevhodnější léčbu. Tenofovir disoproxil a emtricitabin, dvě z účinných látek přípravku Atripla, prokázaly do jisté míry působení proti viru hepatitidy B, emtricitabin však není schválen pro léčbu infekce hepatitidy B. Příznaky hepatitidy se mohou po ukončení léčby přípravkem Atripla zhoršit. Lékař pak může v pravidelných intervalech provádět krevní testy, aby zkontroloval, jak pracují Vaše játra (viz bod 3, odst. *Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Atripla*).

- Bez ohledu na to, zdali máte v anamnéze jaterní onemocnění, Vám může lékař doporučit pravidelné krevní testy, pomocí kterých zkontroluje funkci jater.
- **jste-li starší 65 let.** Nebyl studován dostatečný počet pacientů starších 65 let. Je-li Vám více než 65 let a lékař Vám předepsal přípravek Atripla, bude Vás lékař pozorně sledovat.
- **Jakmile začnete užívat přípravek Atripla, dávejte pozor:**
 - **na příznaky závratí, obtížného usínání, ospalosti, obtížné koncentrace nebo abnormálních snů.** Tyto nežádoucí účinky mohou začít první nebo druhý den léčby a obvykle ustoupí po prvních 2 až 4 týdnech.
 - **na jakékoli příznaky kožní vyrážky.** Vyrážka může být způsobena přípravkem Atripla. Jestliže zpozorujete jakékoli příznaky závažné vyrážky s puchýři nebo horečkou, přestaňte užívat přípravek Atripla a okamžitě informujte svého lékaře. Jestliže jste měl(a) vyrážku při užívání jiného NNRTI, může být u Vás vyšší riziko vyrážky při užívání přípravku Atripla.
 - **na jakékoli příznaky zánětu nebo infekce.** U některých pacientů s pokročilou infekcí HIV (AIDS) a s oportunní infekcí v anamnéze se mohou objevit příznaky a symptomy zánětu z předchozí infekce brzy poté, co byla zahájena léčba HIV. Tyto příznaky jsou zřejmě způsobeny zlepšením imunitní odpovědi těla, což umožňuje tělu bojovat s infekcemi, které byly dosud přítomny bez viditelných příznaků. Jestliže si všimnete jakýchkoli příznaků infekce sdělte to, prosím, okamžitě svému lékaři.

Jakmile začnete užívat léčivé přípravky k léčbě HIV infekce, mohou se u Vás kromě oportunních infekcí vyskytnout autoimunitní onemocnění (stavy, které se vyskytují, když imunitní systém napadá zdravé tkáně). Autoimunitní onemocnění se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby. Pokud zaznamenáte příznaky infekce nebo jiné příznaky, jako jsou svalová slabost, slabost začínající v rukách a chodidlech a postupující směrem k tělesnému trupu, bušení srdce, třes nebo hyperaktivita, prosím, informujte ihned svého lékaře a požádejte o nezbytnou léčbu.

- **na problémy s kostmi.** U některých pacientů, kteří užívají kombinovanou antiretrovirovou léčbu, se může rozvinout onemocnění kostí nazývané osteonekróza (odumření kostní tkáně způsobené ztrátou zásobení kosti krví). Mezi mnoho rizikových faktorů rozvoje této nemoci patří mimo jiné délka kombinované antiretrovirové léčby, užívání kortikosteroidů, konzumace alkoholu, závažné snížení imunity a vyšší index tělesné hmotnosti. Příznakem osteonekrózy je ztuhlost kloubů, bolest a bolestivost (zejména kyčle, kolena a ramena) a obtížný pohyb. Jestliže zpozorujete kterýkoli z těchto příznaků, informujte prosím svého lékaře.

Problémy s kostmi (někdy vedoucí ke zlomeninám) mohou nastat kvůli poškození buněk v tubulech ledvin (viz bod 4, *Možné nežádoucí účinky*).

Děti a dospívající

Nedávejte přípravek Atripla dětem a dospívajícím mladším 18 let. Použití přípravku Atripla u dětí a dospívajících nebylo dosud studováno.

Další léčivé přípravky a přípravek Atripla

Nesmíte užívat přípravek Atripla s některými léky. Tyto léky jsou uvedeny v bodu *Neužívejte přípravek Atripla*, na začátku bodu 2. Mezi ně patří některé běžné léčivé přípravky a některé rostlinné přípravky (včetně třezalky tečkované), které mohou vyvolat závažné interakce.

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Atripla se nesmí užívat také s žádnými jinými léky, které obsahují efavirenz (pokud to nedoporučí váš lékař), emtricitabin, tenofovir-disoproxil, tenofovir alafenamid, lamivudin nebo adefovir dipivoxil.

Sdělte svému lékaři, že užíváte jiné léky, které mohou poškodit Vaše ledviny. Zde je několik příkladů:

- aminoglykosidy, vankomycin (léky proti bakteriálním infekcím)
- foskarnet, ganciklovir, cidofovir (léky proti virovým infekcím)
- amfotericin B, pentamidin (léky proti plísňovým infekcím)
- interleukin 2 (k léčbě rakoviny)
- nesteroidní protizánětlivá léčiva (NSAIDs, k léčbě bolestivých stavů kostí nebo svalů)

Atripla může vzájemně reagovat s jinými léčivými přípravky, včetně rostlinných **přípravků**, jako jsou výtažky z *Ginkgo biloba*. V důsledku toho se může změnit množství přípravku Atripla nebo jiných léků v krvi. To může zabránit správnému působení léků nebo to může zhoršit nežádoucí účinky.

V některých případech bude lékař muset upravit dávkování nebo zkontrolovat hladinu léků v krvi. **Je důležité informovat lékaře nebo lékárníka, že užíváte kterýkoli z těchto léků:**

- **léky obsahující didanosin (proti infekci HIV):** užívání přípravku Atripla s jinými antivirovými léčivými přípravky, které obsahují didanosin, může zvýšit hladinu didanosinu v krvi a může snížit počet buněk CD4. Vzácně byly hlášeny případy zánětu pankreatu a laktátové acidózy (nadbytek kyseliny mléčné v krvi), které někdy způsobily smrt, když byly současně užívány léčivé přípravky obsahující tenofovir-disoproxil-fumarát a didanosin. Váš lékař pečlivě zváží, zda Vás bude léčit léčivými přípravky obsahujícími tenofovir a didanosin.
- **jiné léky užívané proti infekci HIV:** následující inhibitory proteáz: darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir nebo atazanavir posílený (boosted) ritonavirem, nebo sachinavir. Váš lékař může zvážit podávání alternativního léčivého přípravku nebo změnu dávkování inhibitorů proteáz. Také svému lékaři řekněte, zda užíváte maravirok.
- **léky používané k léčbě infekcí způsobených virem hepatitidy C:** boceprevir, telaprevir, simeprevir, sofosbuvir/velpatasvir.
- **léky používané ke snížení tuků v krvi (také nazývané statiny):** atorvastatin, pravastatin, simvastatin. Atripla může snížit množství statinů v krvi. Lékař zkontroluje hladinu cholesterolu a podle potřeby zváží změnu dávkování statinu.
- **léky používané k léčbě křečí/záchvatů (antikonvulziva):** karbamazepin, fenytoin, fenobarbital. Atripla může snížit množství antikonvulziva v krvi. Karbamazepin může snížit množství efavirenzu v krvi, jedné ze složek přípravku Atripla. Lékař může zvážit podávání jiného antikonvulziva.
- **léky používané k léčbě bakteriálních infekcí**, včetně tuberkulózy a komplexu *Mycobacterium avium* souvisejícím s AIDS: klarithromycin, rifabutin, rifampicin. Lékař může zvážit změnu dávkování nebo podávání alternativního antibiotika. Kromě toho může rozhodnout o další dávce efavirenzu k léčbě infekce HIV.
- **léky používané k léčení plísňových infekcí (antimykotika):** itrakonazol nebo posakonazol. Atripla může snížit množství itrakonazolu nebo posakonazolu v krvi. Lékař může zvážit podání jiného antimykotika.

- **léky používané k léčení malárie:** atovachon/proguanil nebo artemether/lumefantrin. Atripla může snížit množství atovachonu/proguanilu nebo artemetheru/lumefantrinu ve vaší krvi.
- **hormonální antikoncepce, jako je pilulka na kontrolu početí, injekční antikoncepce (například Depo-Provera), nebo antikoncepční implantát (například Implanon):** musíte také používat spolehlivou bariérovou metodu antikoncepce (viz *Těhotenství a kojení*). Atripla může způsobit, že nemusí hormonální antikoncepce fungovat správně. K těhotenství došlo u žen, které užívaly přípravek efavirenz, což je součást přípravku Atripla, a přitom používaly antikoncepční implantát, i když nebylo prokázáno, že by terapie efavirenzem mohla způsobit selhání antikoncepce.
- **methadon**, lék používaný k léčbě závislosti na opiátech, protože lékař může potřebovat změnit Vaši dávku methadonu.
- **sertralin**, léčivý přípravek k léčbě deprese, protože lékař může potřebovat změnit Vaši dávku sertralinu.
- **bupropion**, léčivý přípravek k léčbě deprese, nebo který vám pomáhá přestat kouřit, protože váš lékař může potřebovat upravit dávku bupropionu.
- **diltiazem nebo podobné léky (nazývané blokátory kalciových kanálů):** když začnete užívat přípravek Atripla, Váš lékař může potřebovat upravit dávku blokátorů kalciových kanálů.
- **léky používané pro prevenci rejekce transplantovaných orgánů (rovněž nazývané imunosupresiva),** jako je cyklosporin, sirolimus nebo takrolimus. Když začnete nebo přestanete užívat přípravek Atripla, váš lékař vám bude pečlivě monitorovat hladiny imunosupresiva v plazmě a možná bude muset upravit dávkování.
- **Warfarin nebo acenokumarol** (léky používané pro snížení srážení krve). Lékař bude možná muset upravit dávku warfarinu nebo acenokumarolu.
- Výtažky z Ginkgo biloba (rostlinný přípravek)

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Ženy nesmí otěhotnět během léčby přípravkem Atripla a 12 týdnů po ní. Lékař Vás může požádat o provedení těhotenského testu, aby se ujistil, že nejste těhotná, dříve než zahájíte léčbu přípravkem Atripla.

Pokud byste mohla otěhotnět během užívání přípravku Atripla, musíte používat spolehlivou formu bariérové antikoncepce (například kondom) s jinými metodami antikoncepce včetně perorální antikoncepce (pilulky) nebo jiné hormonální antikoncepce (například implantáty, injekce). Efavirenz, jedna z léčivých látek přípravku Atripla, může zůstat v krvi určitou dobu po ukončení léčby. Proto musíte dále pokračovat v dodržování antikoncepčních opatření, popsanych výše, po dobu 12 týdnů po ukončení užívání přípravku Atripla.

Informujte svého lékaře okamžitě, jestliže jste těhotná nebo zamýšlíte otěhotnět. Jestliže jste těhotná, smíte užívat přípravek Atripla, pouze pokud se Vy a Váš lékař rozhodnete, že je to nezbytně nutné.

U plodů zvířat a u dětí žen léčených efavirenzem během těhotenství byly pozorovány závažné vrozené defekty.

Než začnete užívat jakýkoli lék, poraďte se s lékařem nebo lékárníkem.

Pokud jste v průběhu těhotenství užívala přípravek Atripla, může lékař požadovat v zájmu sledování vývoje dítěte pravidelné krevní a jiné diagnostické testy. U dětí, jejichž matky užívaly v průběhu těhotenství NRTI, převažuje přínos z ochrany proti HIV nad rizikem nežádoucích účinků.

Nekojte během léčby přípravkem Atripla. Mateřským mlékem se může přenést HIV i složky přípravku Atripla a mohou vážně ublížit Vašemu dítěti.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Atripla může způsobit závrať, zhoršenou koncentraci a ospalost. Pokud zpozorujete tyto účinky, neřídte a nepoužívejte jakékoli nástroje nebo stroje.

Přípravek Atripla obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje 1 mmol (23,6 mg) sodíku v jedné tabletě, což je třeba vzít v úvahu, pokud jste na kontrolované sodíkové dietě.

3. Jak se přípravek Atripla užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka přípravku je:

Jedna tableta každý den, užívaná ústy. Atripla se má užívat nalačno (obvykle jednu hodinu před nebo dvě hodiny po jídle) nejlépe před spaním. Některé nežádoucí účinky (například závrať, ospalost) mohou být díky tomu méně nepříjemné. Tabletou Atripla spolkněte celou a zapijte vodou.

Atripla se musí užívat každý den.

Jestliže se lékař rozhodne vysadit jednu ze složek přípravku Atripla, můžete dostat efavirenz, emtricitabin a/nebo tenofovir-disoproxil samostatně nebo s jinými léčivými přípravky k léčbě infekce HIV.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Atripla, než jste měl(a)

Jestliže si omylem vezmete příliš mnoho tablet přípravku Atripla, existuje riziko, že se dostaví možné nežádoucí účinky tohoto přípravku (viz část 4, *Možné nežádoucí účinky*). Kontaktujte svého lékaře nebo nejbližší pohotovost a požádejte je o radu. Lahvičku s tabletami vezměte s sebou, abyste dokázal(a) snadno popsát, co jste si vzal(a).

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Atripla

Je důležité, abyste nevynechal(a) dávku přípravku Atripla.

Jestliže vynecháte dávku přípravku Atripla (v rozmezí 12 hodin běžného užívání), vezměte ji co nejdříve a potom si vezměte svou další dávku v obvyklém čase.

Jestliže už je téměř čas pro další dávku (méně než 12 hodin), vynechanou dávku neužívejte. Počkejte s další dávkou do jejího pravidelného času. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže vyzvracíte tabletu (do 1 hodiny po užití přípravku Atripla), měl(a) byste užít další tabletu. Nečekejte do doby, kdy si máte vzít další dávku. Nemusíte užívat další tabletu, pokud Vám bylo špatně více než 1 hodinu po užití přípravku Atripla.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Atripla

Nepřestávejte užívat přípravek Atripla bez domluvy s lékařem. Vysazení přípravku Atripla může závažným způsobem ovlivnit Vaši reakci na další léčbu. Je-li Atripla vysazena, poraďte se s lékařem dříve, než opět začnete užívat tablety Atripla. Lékař může zvážit podávání samostatných složek přípravku Atripla, jestliže máte problémy nebo potřebujete upravit dávkování.

Když Vám dochází zásoba přípravku Atripla, požádejte o další svého lékaře nebo lékárníka. To je velmi důležité, protože množství virů se může zvyšovat, i když se lék vysadí jen na krátkou dobu. Pak se může stát, že se onemocnění bude hůře léčit.

Jestliže máte infekci HIV a zároveň hepatitidu B, je obzvlášť důležité nepřerušovat léčbu přípravkem Atripla bez předchozí domluvy s lékařem. Někteří pacienti měli krevní testy nebo symptomy naznačující, že se jejich hepatitida zhoršila po vysazení emtricitabinu nebo tenofovir-disoproxil-fumarátu (dvou ze tří složek přípravku Atripla). Pokud léčbu přípravkem Atripla přerušíte, může vám lékař doporučit obnovení léčby hepatitidy B. Měl(a) byste požadovat krevní testy pro kontrolu funkce jater po dobu 4 měsíců po ukončení léčby. U některých pacientů se závažnějším onemocněním jater nebo cirhózou není přerušování léčby doporučeno, protože by mohlo vést ke zhoršení hepatitidy, která může být život ohrožující.

→ Oznamte svému lékaři okamžitě všechny nové nebo nezvyklé příznaky po vysazení léčby, zejména příznaky, které spojujete s hepatitidou B.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Během léčby HIV může dojít ke zvýšení tělesné hmotnosti a zvýšení hladin lipidů (tuků) a glukózy v krvi. To je částečně spojeno se zlepšením zdravotního stavu a životním stylem a v případě lipidů v krvi někdy se samotnou léčbou HIV. Váš lékař bude provádět vyšetření, aby tyto změny zjistil.

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. ‘

Možné závažné nežádoucí účinky: ihned informujte svého lékaře

- **Laktátová acidóza** (nadměrné množství kyseliny mléčné v krvi) je **vzácný** (může postihovat až 1 z 1 000 pacientů), ale závažný nežádoucí účinek, který může ohrožovat život. Následující nežádoucí účinky mohou být příznaky laktátové acidózy:
 - hluboké rychlé dýchání
 - únava
 - nevolnost (nausea), zvracení a bolest žaludku.

→ Pokud se domníváte, že máte laktátovou acidózu, okamžitě vyhledejte svého lékaře.

Další možné závažné nežádoucí účinky

Následující nežádoucí účinky jsou **méně časté** (mohou postihovat 1 ze 100 pacientů):

- alergické reakce (hypersenzitivita), které mohou vést k těžké kožní reakci (Stevensův-Johnsonův syndrom, erythema multiforme, viz bod 2)
- otok tváře, rtů, jazyka nebo hrdla
- zlostné chování, sebevražedné myšlenky, podivné nápady, paranoia, neschopnost jasně přemýšlet, náladovost, vidění nebo slyšení věcí, které reálně neexistují (halucinace), sebevražedné pokusy, změna osobnosti (psychóza)
- bolest břicha (žaludku) způsobená zánětem slinivky
- zapomnětlivost, zmatek, záchvaty (křeče), nesouvislá řeč, tremor (třes)
- žlutá pokožka nebo oči, svědění nebo bolest břicha (žaludku) způsobená zánětem jater
- poškození ledvinových kanálků

Psychiatrické nežádoucí účinky kromě účinků uvedených výše zahrnují přeludy (falešné představy), neurózu. Někteří pacienti spáchali sebevraždu. Tyto problémy mají tendenci vyskytovat se častěji u

pacientů s anamnézou duševního onemocnění. Vždy uvědomte svého lékaře, jestliže budete mít tyto příznaky.

Nežádoucí účinky na játra: Jestliže jste se zároveň nakazil(a) virem hepatitidy B, může u Vás dojít ke zhoršení hepatitidy po přerušení léčby (viz bod 3).

Následující nežádoucí účinky jsou **vzácné** (mohou postihnout 1 z 1 000 pacientů):

- selhání funkce jater, v některých případech končící smrtí nebo transplantací. K většině případů došlo u pacientů, kteří již prodělali jaterní onemocnění, ale byla hlášena i u pacientů bez stávajícího jaterního onemocnění
- zánět ledvin, nadměrné močení a pocit žízně
- bolest zad způsobená ledvinovými potížemi, včetně selhání funkce ledvin. Lékař může provést krevní testy na kontrolu, zda Vaše ledviny fungují správně
- měknutí kostí (s bolestmi kostí a někdy mající za následek fraktury), ke kterému může dojít následkem poškození buněk ledvinových kanálků
- hromadění tuku v játrech

→ **Pokud se domníváte, že máte kterýkoliv z těchto závažných nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři.**

Nejčastější nežádoucí účinky

Následující nežádoucí účinky jsou **velmi časté** (mohou postihnout více než 1 z 10 pacientů)

- závrať, bolest hlavy, průjem, pocit na zvracení (nausea), zvracení
- vyrážky (včetně červených skvrn nebo skvrnek někdy s puchýři a otokem pokožky), které mohou být projevem alergické reakce
- pocit slabosti

Testy také mohou ukázat:

- snížení hladiny fosfátů v krvi
- zvýšenou hladinu kreatinkinázy v krvi, která může vést ke svalové bolesti a slabosti

Další možné nežádoucí účinky

Následující nežádoucí účinky jsou **časté** (mohou postihnout 1 z 10 pacientů)

- alergické reakce
- narušení koordinace a rovnováhy
- obavy nebo deprese
- špatný spánek, abnormální sny, obtížná koncentrace, ospalost
- bolest, bolest žaludku
- problémy s trávením vedoucí k nepříjemným pocitům po jídle, nadýmání, větry (flatulence)
- ztráta chuti k jídlu
- únava
- svědění
- změny zbarvení kůže včetně ztmavnutí kůže ve skvrnách, začínající často na rukou a chodidlech

Testy také mohou ukázat:

- malý počet bílých krvinek (snížení počtu bílých krvinek může zvýšit náchylnost k infekci)
- potíže s játry a slinivkou
- zvýšené mastné kyseliny (triacglyceroly), bilirubin nebo cukr v krvi

Následující nežádoucí účinky jsou **méně časté** (mohou postihnout 1 ze 100 pacientů):

- rozpad svalů, bolesti svalů nebo svalová slabost

- anémie (nízký počet červených krvinek)
- pocit točení nebo závrat' (vertigo), pískání, zvonění nebo jiný trvalý zvuk v uších
- rozmazané vidění
- zimnice
- růst prsů u mužů
- snížená sexuální touha
- rudnutí
- sucho v ústech
- zvýšená chuť k jídlu

Testy mohou také prokázat:

- pokles hladiny draslíku v krvi
- zvýšení kreatininu v krvi
- bílkoviny v moči
- zvýšenou hladinu cholesterolu v krvi

K rozpadu svalů, měknutí kostí (s bolestmi kostí a někdy mající za následek fraktury), bolesti svalů, svalové slabosti a snížení hladiny draslíku nebo fosfátu v krvi může dojít v důsledku poškození buněk ledvinových kanálek.

Následující nežádoucí účinky jsou **vzácné** (mohou postihnout 1 z 1 000 pacientů)

- svědivá vyrážka způsobená reakcí na sluneční světlo

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoliv z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoliv nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Atripla uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na lahvičce nebo na krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Uchovávejte lahvičku dobře uzavřenou.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Atripla obsahuje

- Léčivými látkami jsou efavirenzum, emtricitabinum a tenofovirum disoproxilum. Jedna potahovaná tableta přípravku Atripla obsahuje efavirenzum 600 mg, emtricitabinum 200 mg a tenofovirum disoproxilum 245 mg (ve formě tenofoviri disoproxili fumaras).
- Pomocnými látkami v tabletě jsou sodná sůl kroskarmelosy, hypolosa, magnesium-stearát, mikrokrystalická celulóza a natrium-lauryl-sulfát. Viz bod 2 „Přípravek Atripla obsahuje sodík“.

- Pomocnými látkami v potahu tablety jsou černý oxid železitý, červený oxid železitý, makrogol 3350, polyvinylalkohol, mastek a oxid titaničitý.

Jak přípravek Atripla vypadá a co obsahuje toto balení

Potahované tablety Atripla jsou růžové tablety ve tvaru tobolky na jedné straně je vytlačeno "123", na druhé straně jsou bez potisku. Přípravek Atripla je k dispozici v lahvičkách po 30 tabletách (se sáčkem se silikagelem, který musí zůstat v lahvičce, aby pomáhal chránit tablety před vlhkostí). Vysoušedlo silikagel je v samostatném sáčku a nesmí být spolknuto.

K dispozici jsou následující velikosti balení: krabičky s 1 lahvičkou obsahující 30 potahovaných tablet a 90 potahovaných tablet (3 lahvičky po 30). Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci:

Bristol-Myers Squibb and Gilead Sciences Limited
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Irsko

Výrobce:

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Gilead Sciences Belgium SPRL-BVBA
Tel/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Lietuva

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi
Kft.
Tel: + 370 5 2790 762

България

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi
Kft.
Тел.: + 359 800 12 400

Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium SPRL-BVBA
Тél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Česká republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi
Kft.
Tel.: + 36 1 301 9700

Danmark

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

Malta

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi
Kft.

Norge

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

Tel: + 372 6827 400

Ελλάδα

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

Hrvatska

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

România

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi
Kft.
Tel: + 40 (0) 21 272 16 00

Ireland

Gilead Sciences Ltd
Tel: + 353 214 825 999

Slovenija

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 386 1 236 47 00

Ísland

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

Slovenská republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 421 2 59298411

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi
Kft.
Tel: + 371 67 50 21 85

United Kingdom

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.