

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Atripla 600 mg/200 mg/245 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancja(e) pomocnicza(e):

Każda tabletki powlekana zawiera 1 mmol (23,6 mg) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Różowa tabletki powlekana, w kształcie kapsułki, z wytłoczeniem „123” na jednej stronie, gładka na drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

Wykazanie korzyści z zastosowania produktu Atripla oparto głównie na wynikach badania klinicznego trwającego 24 tygodnie, w którym pacjentom ze stabilnym zmniejszeniem wirerii, zamieniono skojarzoną terapię przeciwretrowirusową na produkt Atripla (patrz punkt 5.1). Obecnie brak danych z zastosowaniem produktu Atripla w badaniach klinicznych u pacjentów dotychczas nie leczonych lub leczonych wcześniej intensywnie.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Terapia powinna być rozpoczęta przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV).

Dawkowanie

Dorośli: zalecana dawka produktu Atripla to jedna tabletki zażywana doustnie jeden raz na dobę.

Sposób podawania

Zalecane jest, aby połknąć tabletkę produktu Atripla w całości, popijając wodą.

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

Przewiduje się, że narażenie na tenofowir będzie o około 35% mniejsze po podaniu produktu Atripla na pusty żołądek niż podaniu podczas posiłku pojedynczego składnika - fumaranu dizoproksylu tenofowiru (patrz punkt 5.2). U pacjentów ze zmniejszeniem wiremii można się spodziewać, że znaczenie kliniczne tego zjawiska będzie ograniczone (patrz punkt 5.1). Oczekiwane jest udostępnienie dodatkowych danych dotyczących przełożenia klinicznego faktu zmniejszenia farmakokinetycznego narażenia na lek.

Dzieci i młodzież: produkt Atripla nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

Osoby w podeszłym wieku: niewystarczająca liczba pacjentów w podeszłym wieku wzięła udział w badaniach klinicznych z zastosowaniem składników produktu Atripla, aby można było ustalić, czy odpowiedź obserwowana u nich jest inna niż u pacjentów młodszych. Należy zachować ostrożność zalecając produkt Atripla osobom w podeszłym wieku, mając na względzie fakt częstszego występowania osłabienia czynności wątroby lub nerek u tych pacjentów.

Dostosowanie dawki leku: w przypadku jednoczesnego stosowania produktu Atripla i ryfampicyny zaleca się podawanie dodatkowej dawki efawirenzu, wynoszącej 200 mg na dobę (dawka całkowita 800 mg) (patrz punkt 4.5).

Zaburzenie czynności nerek: produkt Atripla nie jest zalecany dla pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny, $CrCl < 50$ ml/min). U pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności nerek konieczne jest dostosowanie przerwy między podaniem dawki emtrycytabiny a podaniem dawki fumaranu dizoproksylu tenofowiru, czego nie można osiągnąć stosując tabletkę złożoną (patrz punkt 4.4 i 5.2).

Niewydolność wątroby: nie badano farmakokinetyki produktu Atripla u pacjentów z niewydolnością wątroby. Pacjentów z lekką lub umiarkowaną niewydolnością wątroby (Child-Pugh-Turcotte, CPT, stopnia A lub B) można leczyć zwykle zalecaną dawką produktu Atripla (patrz punkt 4.3, 4.4 i 5.2). Pacjentów należy starannie obserwować ze względu na działania niepożądane, szczególnie zależne od efawirenzu objawy dotyczące układu nerwowego (patrz punkty 4.3 i 4.4).

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

Ważne jest regularne zażywanie produktu Atripla, aby unikać pomijania dawek. Należy poinformować pacjenta, że jeżeli zapomni zażyć produktu Atripla, powinien jak najszybciej przyjąć pominiętą dawkę, chyba że pozostało mniej niż 12 godzin do przyjęcia następnej dawki. W takim przypadku należy poinformować pacjenta, że nie należy zażywać pominiętej dawki, lecz następną dawkę przyjąć o zwykłej porze.

Gdy wskazane jest przerwanie leczenia jednym ze składników produktu Atripla lub gdy konieczna jest modyfikacja dawki, dostępne są oddzielne preparaty efawirenzu, emtrycytabiny i fumaranu tenofowiru dizoproksylu. Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego każdego z nich.

W przypadku przerwania podawania produktu Atripla należy wziąć pod uwagę długi okres półtrwania efawirenzu (patrz punkt 5.2) oraz długi wewnątrzkomórkowy okres półtrwania tenofowiru

i emtrycytabiny. Ze względu na występujące wśród pacjentów zróżnicowanie tych parametrów oraz kwestie dotyczące rozwoju oporności, należy konsultować wytyczne leczenia HIV, również biorąc pod uwagę powód przerwania podawania.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Produktu Atripla nie stosować u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (stopień C wg skali CPT) (patrz punkt 5.2).

Produktu Atripla nie podawać jednocześnie z terfenadyną, astemizolem, cyzaprydem, midazolamem, triazolamem, pimozydem, beprydylem ani z alkaloidami sporyszu (na przykład ergotaminą, dihydroergotaminą, ergonowiną i metyloergonowiną) ze względu na to, że efawirenz konkuruje z nimi o cytochrom P450 (CYP) 3A4, co mogłoby powodować zahamowanie metabolizmu tych leków i stwarzać możliwość wystąpienia ciężkich i (lub) zagrażających życiu działań niepożądanych (na przykład zaburzeń rytmu serca, przedłużającego się działania uspokajającego lub depresji oddechowej) (patrz punkt 4.5).

Podczas przyjmowania produktu Atripla nie stosować preparatów roślinnych zawierających ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*), ze względu na ryzyko zmniejszenia stężenia efawirenu w osoczu i osłabienia jego działania leczniczego (patrz punkt 4.5).

Efawirenz znacząco zmniejsza stężenie worykonazolu w osoczu, podczas gdy worykonazol również znacząco zwiększa stężenie efawirenu w osoczu. Ponieważ Atripla jest skojarzeniem ustalonych dawek, dlatego nie jest możliwa modyfikacja dawki efawirenu, zatem worykonazolu i produktu Atripla nie należy podawać równocześnie (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Uwagi ogólne. Produktu Atripla, jako stałego połączenia substancji, nie należy przyjmować równocześnie z innymi lekami zawierającymi którąkolwiek z tych samych substancji czynnych, efawirenz, emtrycytabinę lub fumaran dizoproksylu tenofowiru. Ze względu na podobieństwa z emtrycytabiną, produktu Atripla nie należy podawać jednocześnie z innymi analogami cytydyny, takimi jak lamiwudyna (patrz punkt 4.5).

Kwasica mleczanowa. Podczas stosowania analogów nukleozydów zaobserwowano kwasicę mleczanową, zazwyczaj w połączeniu ze stłuszczeniem wątroby. Objawy wczesne (objawowy nadmiar mleczanów) obejmują łagodne objawy ze strony układu pokarmowego (nudności, wymioty oraz bóle brzucha), niespecyficzne pogorszenie samopoczucia, utratę łaknienia, utratę masy ciała, objawy ze strony układu oddechowego [szybki i (lub) pogłębiony oddech] lub objawy neurologiczne (w tym osłabienie ruchowe). Kwasica mleczanowa ma wysoką śmiertelność i może występować razem z zapaleniem trzustki, niewydolnością wątroby lub niewydolnością nerek. Kwasica mleczanowa występowała zazwyczaj po kilku lub kilkunastu miesiącach leczenia.

Należy zaprzestać leczenia analogami nukleozydów, jeśli pojawi się objawowy nadmiar mleczanów oraz kwasica metaboliczna lub mleczanowa, postępujące powiększenie wątroby lub gwałtownie zwiększająca się aktywność aminotransferaz.

Należy zachować ostrożność podczas podawania analogów nukleozydów pacjentom (szczególnie otyłym kobietom) z powiększeniem wątroby, zapaleniem wątroby lub innymi znanymi czynnikami ryzyka wystąpienia schorzeń wątroby i stłuszczenia wątroby (włączając w to przyjmowanie niektórych produktów leczniczych i alkoholu). Równoczesne zakażenie zapaleniem wątroby typu C i leczeni interferonem alfa oraz rybawiryną może stanowić szczególne ryzyko.

Pacjentów z grup podwyższonego ryzyka należy ściśle nadzorować.

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

Przenoszenie zakażenia HIV. Należy poinformować pacjenta, że terapia przeciwtretowirusowa, także z zastosowaniem produktu Atripla, nie powoduje zmniejszenia ryzyka przeniesienia zakażenia wirusem HIV na inną osobę poprzez kontakt seksualny lub kontakt z krwią. W dalszym ciągu należy zachowywać właściwe środki ostrożności.

Choroby wątroby. Farmakokinetyka, bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Atripla u pacjentów ze znaczącymi zaburzeniami czynności wątroby nie zostały ustalone (patrz punkt 5.2). Produkt Atripla jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 4.3). Ze względu na znaczny udział cytochromu P450 (CYP450) w metabolizmie efawirenzu oraz ograniczone doświadczenie kliniczne u pacjentów z przewlekłymi chorobami wątroby, zaleca się zachowanie ostrożności podczas stosowania produktu Atripla u pacjentów z lekką lub umiarkowaną chorobą wątroby. Pacjenci należy uważnie obserwować w celu wykrycia objawów niepożądanych zależnych od dawki, szczególnie ze strony układu nerwowego. Należy przeprowadzać okresowe badania laboratoryjne w celu określenia stopnia niewydolności wątroby (patrz punkt 4.2).

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

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

Pacjenci równocześnie zakażeni HIV i wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) lub C (HCV). Pacjenci z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C, poddawani złożonej terapii przeciwtretowirusowej, są narażeni na zwiększone ryzyko ciężkich i potencjalnie śmiertelnych objawów niepożądanych ze strony wątroby.

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

W przypadku równoczesnego stosowania leków przeciwwirusowych w terapii wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C, należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego każdego z nich.

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Atripla w leczeniu przewlekłego zakażenia HBV nie zostały ustalone. W badaniach farmakodynamicznych emtrycytabina i tenofowir, zarówno pojedynczo, jak i w skojarzeniu wykazywały działanie przeciw HBV (patrz punkt 5.1). Z ograniczonego doświadczenia klinicznego wynika, że emtrycytabina i fumaran dizoproksylu tenofowiru działają przeciwko HBV, kiedy stosowane są w celu opanowania zakażenia HIV w skojarzonej terapii przeciwtretowirusowej. U pacjentów zakażonych równocześnie HIV i HBV po przerwaniu stosowania fumaranu dizoproksylu tenofowiru może nastąpić zaostrzenie zapalenia wątroby. Takie zaostrzenia obserwowano po zaprzestaniu leczenia emtrycytabiną u pacjentów zakażonych wirusem HBV bez równoczesnego zakażenia HIV i zostały stwierdzone przede wszystkim na podstawie zwiększenia aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) wraz z ponownym pojawieniem się DNA HBV. U niektórych z tych pacjentów reaktywacja wirusa HBV była związana z większym nasileniem choroby wątroby, w tym dekompensacją i niewydolnością wątroby. U pacjentów zakażonych równocześnie HIV i HBV należy ściśle kontrolować zarówno stan

kliniczny, jak i wyniki badań laboratoryjnych, przez co najmniej 4 miesiące po zaprzestaniu leczenia produktem Atripla. Nie ma wystarczających dowodów, aby stwierdzić, czy ponowne rozpoczęcie leczenia fumaranem dizoproksylu tenofowiru lub emtrycytabiną zmienia przebieg zaostrzenia zapalenia wątroby po leczeniu.

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

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

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

Zaburzenie czynności nerek. Nie zaleca się podawania produktu Atripla pacjentom z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności nerek. U pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności nerek konieczne jest dostosowanie dawki emtrycytabiny i fumaranu dizoproksylu tenofowiru, czego nie można osiągnąć stosując tabletki złożone (patrz punkt 4.2 i 5.2). Należy unikać podawania produktu Atripla jednocześnie z produktami leczniczymi o działaniu nefrotoksycznym lub w krótkim czasie po ich odstawieniu. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania produktu Atripla i leków o działaniu nefrotoksycznym (np. aminoglikozydów, amfoterycyny B, foskarnetu, gancyklowiru, pentamidyny, wankomycyny, cydofowiru, interleukiny-2), należy co tydzień kontrolować czynność nerek (patrz punkt 4.5).

Podczas stosowania fumaranu dizoproksylu tenofowiru w praktyce klinicznej obserwowano niewydolność nerek, zaburzenie czynności nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny, hipofosfatemie i zaburzenia czynności kanalikula bliższego (w tym zespół Fanconi'ego) (patrz punkt 4.8).

U każdego pacjenta przed rozpoczęciem leczenia produktem Atripla zaleca się obliczenie klirensu kreatyniny, jak również kontrolowanie czynności nerek (klirens kreatyniny i stężenie fosforanów w surowicy) co cztery tygodnie podczas pierwszego roku, a następnie co trzy miesiące. U pacjentów z ryzykiem niewydolności nerek należy rozważyć częstsze monitorowanie czynności nerek.

Jeżeli u któregośkolwiek pacjenta otrzymującego produkt Atripla stężenie fosforanów w surowicy wynosi $<1,5$ mg/dl ($0,48$ mmol/l) lub jeśli klirens kreatyniny zmniejszył się do <50 ml/min, należy w ciągu jednego tygodnia powtórnie ocenić czynność nerek, w tym oznaczyć stężenie glukozy

i potasu we krwi oraz stężenie glukozy w moczu (patrz punkt 4.8 Zaburzenia czynności kanalka bliższego). Ponieważ Atripla jest produktem złożonym i przerwy pomiędzy kolejnymi dawkami poszczególnych składników nie mogą być zmienione, leczenie produktem Atripla należy przerwać, jeśli u pacjentów klirens kreatyniny obniżył się do < 50 ml/min lub stężenie fosforanów w surowicy zmniejszyło się do $< 1,0$ mg/dl (0,32 mmol/l). Jeżeli wskazane jest przerwanie leczenia jednym ze składników produktu lub gdy konieczne jest modyfikacja dawkowania, dostępne są oddzielne preparaty efawirenu, emtrycytabiny i fumaranu dizoproksylu tenofowiru.

Reakcje skórne. Podczas stosowania preparatów zawierających poszczególne składniki produktu Atripla opisywano występowanie lekkiej lub średnio nasilonej wysypki. Wysypkę związaną z podawaniem efawirenu zwykle ustępowała podczas kontynuowanej terapii. Zastosowanie odpowiednich leków przeciwhistaminowych i (lub) kortykosteroidów może poprawić tolerancję preparatu i przyspieszyć ustępowanie wysypki. U mniej niż 1% pacjentów leczonych efawirenzem opisano występowanie ciężkiej wysypki połączonej z tworzeniem się pęcherzy, wilgotnym złuszczeniem naskórka lub powstawaniem owrzodzeń (patrz punkt 4.8). Częstość występowania rumienia wielopostaciowego lub zespołu Stevensa–Johnsona wynosiła około 0,1%. Produkt Atripla należy odstawić, jeśli pojawi się u pacjenta ciężka wysypka połączona z tworzeniem się pęcherzyków, złuszczeniem naskórka, zajęciem błon śluzowych lub gorączką. Pacjenci, którzy z powodu wysypki przerwali leczenie innymi preparatami z grupy nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy, mogą być bardziej podatni na wystąpienie wysypki podczas leczenia produktem Atripla.

Lipodystrofia i zaburzenia metaboliczne. U pacjentów zakażonych HIV skojarzona terapia przeciwretrowirusowa jest związana ze zmianą rozmieszczenia tkanki tłuszczowej w obrębie organizmu (lipodystrofia). Odległe następstwa dotyczące tych zjawisk są obecnie nieznane. Znajomość mechanizmu jest niepełna. Wysznuło hipotezę o związku pomiędzy stłuszczeniem narządowym a inhibitorami proteazy (PI) oraz między lipoatrofią a nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (NRTI). Podwyższone ryzyko lipodystrofii łączono z czynnikami osobniczymi, takimi jak podeszły wiek, oraz z czynnikami mającymi związek z lekami, takimi jak długość leczenia przeciwretrowirusowego oraz związane z tym zaburzenia metabolizmu. Badania kliniczne powinny obejmować ocenę fizykalnych objawów zmian rozmieszczenia tkanki tłuszczowej. Należy zwracać uwagę na wykonywane na czczo pomiary stężenia lipidów w surowicy oraz glukozy we krwi. Zaburzenia gospodarki lipidowej należy leczyć we właściwy sposób (patrz punkt 4.8).

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

Zaburzenia mitochondrialne. W warunkach *in vitro* oraz *in vivo* wykazano, że analogi nukleozydów i nukleotydów powodują różnego stopnia uszkodzenia mitochondriów. Zgłaszano występowanie zaburzeń czynności mitochondriów u niemowląt bez wykrywalnego HIV, narażonych w okresie życia płodowego i (lub) po urodzeniu na działanie analogów nukleozydów. Główne działania niepożądane, jakie zgłaszano, to zaburzenia czynności układu krwiotwórczego (niedokrwistość, neutropenia), zaburzenia metabolizmu (nadmiar mleczanów, nadmiar tłuszczów). Zaburzenia te są często przemijające. Zgłaszano pewnego rodzaju, ujawniające się z opóźnieniem, zaburzenia neurologiczne (nadciśnienie, drgawki, zaburzenia zachowania). Obecnie nie wiadomo, czy zaburzenia neurologiczne mają charakter przemijający czy trwałe. Należy kontrolować zarówno stan kliniczny, jak i wyniki badań laboratoryjnych dzieci narażonych w okresie życia płodowego na działanie analogów nukleozydów i nukleotydów, nawet jeśli nie wykryto u nich HIV. W przypadku wystąpienia u nich objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na zaburzenia czynności mitochondriów, należy przeprowadzić dokładne badania w celu określenia tych zaburzeń. Powyższe wyniki nie stanowią podstawy do odrzucenia obecnych zaleceń poszczególnych państw dotyczących stosowania u ciężarnych kobiet terapii przeciwretrowirusowej w celu zapobiegania wertykalnemu przeniesieniu wirusa HIV z matki na dziecko.

Zespół reaktywacji immunologicznej. U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem immunologicznym w czasie rozpoczynania złożonej terapii przeciwretrowirusowej (ang. combination

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

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

Kości. Podczas kontrolowanego, trwającego 144 tygodnie badania klinicznego z udziałem pacjentów uprzednio nie leczonych przeciwretrowirusowo, w którym porównywano fumaran dizoproksylu tenofowiru ze stawudyną, stosowane w skojarzeniu z lamiwudyną i efawirenzem, w obu leczonych grupach zaobserwowano niewielkie zmniejszenie gęstości mineralnej kości biodra i kręgosłupa. W porównaniu do wartości początkowych, w 144. tygodniu leczenia zmniejszenie gęstości mineralnej kości kręgosłupa i zmiany w biomarkerach kości były znacząco wyższe w grupie przyjmującej fumaran dizoproksylu tenofowiru. W tej grupie pacjentów do 96. tygodnia leczenia zmniejszenie gęstości mineralnej kości biodra było znacząco wyższe. Jednakże po 144 tygodniach nie wystąpiło podwyższone ryzyko złamań, brak też było dowodów wskazujących na znaczące pod względem klinicznym zmiany w obrębie kości. W przypadku podejrzenia występowania zmian w obrębie kości należy przeprowadzić odpowiednią konsultację.

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

Dydanozyna. Nie jest zalecane jednoczesne podawanie dydanozyny z produktem Atripla, ponieważ następuje znaczące zwiększenie narażenia na dydanozynę, po jednoczesnym podaniu z fumaranem dizoproksylu tenofowiru (patrz punkt 4.5).

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

Substancje pomocnicze. Produkt zawiera 1 mmol (23,6 mg) sodu w 1 dawce, co należy wziąć pod uwagę u pacjentów stosujących dietę z kontrolowaną zawartością sodu.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań interakcji lekowych z produktem Atripla. Atripla zawiera efawirenz, emtrycyabinę i fumaran dizoproksylu tenofowiru, więc każde interakcje zidentyfikowane dla tych substancji mogą dotyczyć produktu Atripla. Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Produktu Atripla, będącego stałym połączeniem trzech substancji, nie należy podawać jednocześnie z innymi lekami zawierającymi którykolwiek z jego składników, efawirenz, emtrycyabinę lub fumaran dizoproksylu tenofowiru. Ze względu na podobieństwo z emtrycyabiną, produktu Atripla nie należy podawać jednocześnie z innymi analogami cytydyny, takimi jak lamiwudyna.

Efawirenz jest induktorem enzymu CYP3A4 oraz inhibitorem niektórych izoenzymów CYP450, w tym CYP3A4 (patrz punkt 5.2). Podczas jednoczesnego stosowania z efawirenzem inne związki, będące substratami enzymu CYP3A4, mogą powodować zmniejszenie ich stężenia w osoczu krwi. Narażenie na efawirenz może być zmienione także podczas jednoczesnego podania z lekami lub pokarmami (np. sokiem grejpfrutowym), wpływającymi na aktywność CYP3A4. Badania *in vitro*

oraz kliniczne badania farmakokinetyczne interakcji wskazują, że małą jest możliwość wystąpienia interakcji emtrycytabiny i fumaranu dizoproksylu tenofowiru z innymi produktami leczniczymi, zachodzących za pośrednictwem CYP450.

Przeciwwskazanie jednoczesnego stosowania

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

Worykonazol. Jednoczesne stosowanie standardowych dawek efawirenu i worykonazolu jest przeciwwskazane. Ponieważ Atripla jest stałym połączeniem trzech substancji, nie ma możliwości zmiany dawkowania samego efawirenu; dlatego worykonazolu i produktu Atripla nie należy stosować jednocześnie (patrz punkt 4.3 i tabela 1).

*Ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*).* Jednoczesne podawanie produktu Atripla oraz preparatów ziołowych zawierających ziele dziurawca jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne podawanie nie jest zalecane

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

Dydanozyna. Nie jest zalecane jednoczesne podawanie dydanozyny z produktem Atripla (patrz punkt 4.4 i tabela 2).

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

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

Inne interakcje

W tabelach poniżej wymieniono interakcje zachodzące między składnikami produktu Atripla a inhibitorami proteazy, lekami przeciwtretowirusowymi innymi niż inhibitory proteazy oraz innymi produktami leczniczymi (zwiększenie stężenia oznaczono jako „↑”, zmniejszenie stężenia jako „↓”, brak zmiany stężenia jako „↔”, dawkowanie dwa razy na dobę jako „2 × d.”, raz na dobę jako „1 × d.”, a co 8 godzin jako „co 8 godz.”). Jeśli było to możliwe, w nawiasach podano 90% przedziały ufności.

Tabela 1: Interakcje pomiędzy poszczególnymi składnikami produktu Atripla i innymi produktami leczniczymi

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego (dawka w mg)	Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min} z 90% przedziałem ufności, jeśli dostępny (mechanizm)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z produktem Atripla (600 mg efawirenu, 200 mg emtrycytabiny, 300 mg fumaranu dizoproksylu tenofowiru)
LEKI PRZECIWKAZAŻNE		
Leki przeciwtretowirusowe		

Inhibitory proteazy		
Amprenawir, efawirenz (1 200 mg 2 × d., 600 mg 1 × d.)	Amprenawir: AUC: ~↓ 40% C _{max} : ~↓ 40% C _{min} : ~↓ 40% (indukcja CYP3A4, wpływ efawirenu równoważony jest przez farmakokinetyczny efekt wzmacniający rytonawiru). W przypadku jednoczesnego stosowania efawirenu z małą dawką rytonawiru podawanego w skojarzeniu z inhibitorem proteazy, patrz poniżej punkt dotyczący rytonawiru.	Jednoczesne stosowanie amprenawiru i rytonawiru oraz produktu Atripla nie jest zalecane.
Amprenawir, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Amprenawir, fumaran dizoproksylu tenofowiru	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Atazanawir, rytonawir, fumaran dizoproksylu tenofowiru (300 mg 1 × d., 100 mg 1 × d., 300 mg 1 × d.)	Atazanawir: AUC: ↓ 25% (↓ 42 do ↓ 3) C _{max} : ↓ 28% (↓ 50 do ↑ 5) C _{min} : ↓ 26% (↓ 46 do ↑ 10) Jednoczesne podawanie atazanawiru i rytonawiru z tenofowirem powodowało zwiększenie stężenia tenofowiru. Większe stężenia tenofowiru mogą nasilać działania niepożądane związane z tenofowirem, w tym zaburzenia nerek.	Jednoczesne stosowanie atazanawiru i rytonawiru oraz produktu Atripla nie jest zalecane.
Atazanawir, rytonawir, efawirenz	Jednoczesne podawanie efawirenu z atazanawirem w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru powodowało znaczące zmniejszenie stężenia atazanawiru z powodu indukcji CYP3A4 i konieczność zmiany dawkowania atazanawiru (należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego atazanawiru). Jednoczesne stosowanie efawirenu i atazanawiru podawanych w skojarzeniu z rytonawirem może prowadzić do zwiększenia stężenia efawirenu, co może pogorszyć profil tolerancji efawirenu.	
Atazanawir, rytonawir, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	

Indynawir, efawirenz (800 mg co 8 godz., 200 mg 1 × d.) Indynawir, efawirenz (1 000 mg co 8 godz., 600 mg 1 × d.)	Efawirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Indynawir: Rano AUC: ↓ 33%* (↓ 26 do ↓ 39) Po południu AUC: ↓ 37%* (↓ 26 do ↓ 46) Wieczorem AUC: ↓ 46%* (↓ 37 do ↓ 54) Rano C_{max}: ↔* Po południu C_{max}: ↔* Wieczorem C_{max}: ↓ 29%* (↓ 11 do ↓ 43) Rano C_{min}: ↓ 39%* (↓ 24 do ↓ 51) Po południu C_{min}: ↓ 52%* (↓ 47 do ↓ 57) Wieczorem C_{min}: ↓ 57%* (↓ 50 do ↓ 63) * w porównaniu tylko do indynawiru 800 mg co 8 godz. (indukcja CYP3A4) W przypadku jednoczesnego stosowania efawirenu z małą dawką rytonawiru podawanego w skojarzeniu z inhibitorem proteazy, patrz punkt dotyczący rytonawiru, poniżej.	Brak wystarczających danych, aby ustalić zalecenia dotyczące dawkowania indynawiru podczas podawania z produktem Atripla. Chociaż nie ustalono dotychczas znaczenia klinicznego zmniejszonego stężenia indynawiru, to obserwowaną interakcję farmakokinetyczną należy brać pod uwagę podczas wyboru schematu leczenia zawierającego zarówno efawirenz, składnik produktu Atripla, jak i indynawir.
Indynawir, emtrycytabina (800 mg co 8 godz., 200 mg 1 × d.)	Indynawir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔	
Indynawir, fumaran dizoproksylu tenofowiru (800 mg co 8 godz., 300 mg 1 × d.)	Indynawir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Tenofowir: AUC: ↔ C_{max}: ↔	
Lopinawir, rytonawir, fumaran dizoproksylu tenofowiru (400 mg 2 × d., 100 mg 2 × d., 300 mg 1 × d.)	Lopinawir, rytonawir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofowir: AUC: ↑ 32% (↑ 25 do ↑ 38) C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 51% (↑ 37 do ↑ 66) Większe stężenia tenofowiru mogą nasilać działania niepożądane związane z tenofowirem, w tym zaburzenia nerek.	Brak wystarczających danych aby ustalić zalecenia dotyczące dawkowania lopinawiru i rytonawiru podczas podawania z produktem Atripla. Jednoczesne stosowanie lopinawiru i rytonawiru i produktu Atripla nie jest zalecane.

Lopinawir, rytonawir, efawirenz	Jednoczesne podawanie lopinawiru i rytonawiru z efawirenzem powodowało znaczące zmniejszenie stężenia lopinawiru i konieczność zmiany dawkowania lopinawiru i rytonawiru. Podczas jednoczesnego stosowania efawirenu z dwoma lekami z grupy NRTI - lopinawirem i rytonawirem (kapsułki miękkie) w dawkach 533 mg i 133 mg dwa razy na dobę, uzyskiwano podobne stężenie lopinawiru w osoczu, jak w przypadku lopinawiru i rytonawiru (kapsułki miękkie) w dawkach 400 mg i 100 mg dwa razy na dobę bez efawirenu (dane archiwalne). Należy zapoznać się z danymi dotyczącymi farmakokinetyki zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego lopinawiru i rytonawiru w tabletkach, jeśli w tej postaci podawane były z efawirenzem. W przypadku jednoczesnego stosowania efawirenu z małą dawką rytonawiru podawanego w skojarzeniu z inhibitorem proteazy, patrz poniżej punkt dotyczący rytonawiru.	
Lopinawir, rytonawir, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Rytonawir, efawirenz (500 mg 2 × d., 600 mg 1 × d.)	Rytonawir: Rano AUC: ↑ 18% (↑ 6 do ↑ 33) Wieczór AUC: ↔ Rano C_{max}: ↑ 24% (↑ 12 do ↑ 38) Wieczór C_{max}: ↔ Rano C_{min}: ↑ 42% (↑ 9 do ↑ 86) Wieczór C_{min}: ↑ 24% (↑ 3 do ↑ 50) Efawirenz: AUC: ↑ 21% (↑ 10 do ↑ 34) C_{max}: ↑ 14% (↑ 4 do ↑ 26) C_{min}: ↑ 25% (↑ 7 do ↑ 46) (hamowanie oksydacyjnych szlaków metabolicznych, w których pośredniczy CYP) W przypadku podawania efawirenu jednocześnie z rytonawirem w dawce wynoszącej 500 mg lub 600 mg dwa razy na dobę takie skojarzenie nie było dobrze tolerowane (występowały na przykład zawroty głowy, nudności, parestezje i podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych). Nie są dostępne wystarczające dane dotyczące tolerancji efawirenu podawanego w skojarzeniu z rytonawirem w małej dawce (100 mg, raz lub dwa razy na dobę).	Jednoczesne stosowanie rytonawiru w dawce 600 mg i produktu Atripla nie jest zalecane. W przypadku stosowania schematu uwzględniającego efawirenz i rytonawir w małej dawce należy uwzględnić możliwość częstszego występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem efawirenu z powodu wystąpienia potencjalnych interakcji farmakodynamicznych.
Rytonawir, emtrycytabina (600 mg 2 × d., 600 mg 1 × d.)	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Rytonawir, fumaran dizoproksylu tenofowiru (600 mg 2 × d., 600 mg 1 × d.)	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	

Sakwinawir, efawirenz (1 200 mg w postaci kapsułki miękkiej co 8 godz., 600 mg 1 × d.)	Sakwinawir: AUC: ↓ 62% (↓ 45 do ↓ 74) C _{max} : ↓ 50% (↓ 28 do ↓ 66) C _{min} : ↓ 56% (↓ 16 do ↓ 77) (zmniejszenie stężeń sakwinawiru: indukcja CYP3A4) Efawirenz: AUC: ↓ 12% (↓ 4 do ↓ 19) C _{max} : ↓ 13% (↓ 5 do ↓ 20) C _{min} : ↓ 14% (↓ 2 do ↓ 24)	Jednoczesne stosowanie produktu Atripla z sakwinawirem jako jedynym inhibitorem proteazy nie jest zalecane.
Sakwinawir, fumaran dizoproksylu tenofowiru (1 000 mg 1 × d., 300 mg 1 × d.)	Sakwinawir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofowir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Jednoczesne podawanie fumaranu dizoproksylu tenofowiru z sakwinawirem wzmocnionym rytonawirem również nie wiązało się z występowaniem interakcji farmakokinetycznych.	
Sakwinawir, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Sakwinawir, rytonawir, efawirenz	Brak danych na temat możliwych interakcji efawirenu z sakwinawirem i rytonawirem, stosowanymi jednocześnie. W przypadku jednoczesnego stosowania efawirenu z małą dawką rytonawiru podawanego w skojarzeniu z inhibitorem proteazy, patrz powyżej punkt dotyczący rytonawiru.	Brak wystarczających danych aby ustalić zalecenia dotyczące dawkowania sakwinawiru i rytonawiru podczas podawania z produktem Atripla. Jednoczesne stosowanie sakwinawiru i rytonawiru oraz produktu Atripla nie jest zalecane.
Nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NRTI) i nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTI)		
NRTI, efawirenz	Nie przeprowadzono badań dotyczących konkretnie interakcji z zastosowaniem efawirenu i nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NRTI) innych niż lamiwudyna (patrz punkt 4.4), zydowudyna i fumaran dizoproksylu tenofoworu. Nie oczekuje się wystąpienia interakcji istotnych klinicznie, ponieważ szlaki metaboliczne nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy i efawirenu są różne i jest mało prawdopodobne, aby związki te konkurowały o te same enzymy metaboliczne czy drogi eliminacji.	
NNRTI, efawirenz	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Brak danych dotyczących możliwości występowania interakcji farmakokinetycznych lub farmakodynamicznych.	Stosowanie dwóch leków z grupy NNRTI nie wykazało korzystnego wpływu na skuteczność i bezpieczeństwo, jednoczesne stosowanie produktu Atripla i innego leku z grupy NNRTI nie jest zalecane.
Dydanozyna, fumaran dizoproksylu tenofowiru	Stosowanie fumaranu dizoproksylu tenofowiru w skojarzeniu z dydanozyną wiązało się ze zwiększeniem narażenia organizmu na dydanozynę o 40-60%, co może	Jednoczesne stosowanie produktu Atripla z dydanozyną nie jest zalecane (patrz

	powodować zwiększenie ryzyka zdarzeń niepożądanych związanych z dydanozyną. Zgłaszano rzadkie przypadki rozwoju zapalenia trzustki i kwasicy mleczanowej, czasami kończące się zgonem. Jednoczesne podawanie fumaranu dizoproksylu tenofowiru i dydanozyny w dawce 400 mg na dobę wiązało się z istotnym zmniejszeniem liczby komórek CD4, przypuszczalnie w następstwie wystąpienia interakcji wewnątrzkomórkowych, powodujących zwiększenie stężenia fosforylowanej (tj. aktywnej) dydanozyny. Podczas leczenia skojarzonego dydanozyną w mniejszej dawce wynoszącej 250 mg i fumaranem dizoproksylu tenofowiru zgłaszano wysoki wskaźnik niepowodzeń wirusologicznych w ramach kilku badanych kombinacji.	punkt 4.4).
Dydanozyna, efawirenz	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Dydanozyna, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Antybiotyki		
Klarytromycyna, efawirenz (500 mg 2 × d., 400 mg 1 × d.)	Klarytromycyna: AUC: ↓ 39% (↓ 30 do ↓ 46) C _{max} : ↓ 26% (↓ 15 do ↓ 35) 14-hydroksymetabolit klarytromycyny: AUC: ↑ 34% (↑ 18 do ↑ 53) C _{max} : ↑ 49% (↑ 32 do ↑ 69) Efawirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 3 do ↑ 19) (indukcja CYP3A4) U 46% niezakażonych ochotników przyjmujących efawirenz i klarytromycynę wystąpiła wysypka.	Nie jest znane znaczenie kliniczne zmian stężeń klarytromycyny w osoczu. Można rozważyć zastosowanie leków alternatywnych względem klarytromycyny (np. azytromycyny). Nie przeprowadzono badań dotyczących innych antybiotyków makrolidowych, takich jak erytromycyna, w skojarzeniu z produktem Atripla.
Klarytromycyna, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Klarytromycyna, fumaran dizoproksylu tenofowiru	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Leki przeciwprątkowe		
Ryfabutyna, efawirenz (300 mg 1 × d., 600 mg 1 × d.)	Ryfabutyna: AUC: ↓ 38% (↓ 28 do ↓ 47) C _{max} : ↓ 32% (↓ 15 do ↓ 46) C _{min} : ↓ 45% (↓ 31 do ↓ 56) Efawirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 12% (↓ 24 do ↑ 1) (indukcja CYP3A4)	W przypadku jednoczesnego stosowania z produktem Atripla należy zwiększyć dobową dawkę ryfabutyny o 50%. Jeżeli ryfabutyna podawana jest 2 lub 3 razy w tygodniu jednocześnie z produktem Atripla, należy rozważyć podwojenie jej dawki.
Ryfabutyna, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Ryfabutyna, fumaran dizoproksylu tenofowiru	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Ryfampicyna, efawirenz (600 mg 1 × d., 600 mg 1 × d.)	Efawirenz: AUC: ↓ 26% (↓ 15 do ↓ 36) C _{max} : ↓ 20% (↓ 11 do ↓ 28) C _{min} : ↓ 32% (↓ 15 do ↓ 46) (indukcja CYP3A4 i CYP2B6)	W przypadku jednoczesnego stosowania ryfampicyny i produktu Atripla, zaleca się podawanie dodatkowo

Ryfampicyna, fumaran dizoproksylu tenofowiru (600 mg 1 × d., 300 mg 1 × d.)	Ryfampicyna: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofowir: AUC: ↔ C _{max} : ↔	efawirenu w dawce wynoszącej 200 mg/dobę (ogółem 800 mg). Nie zaleca się modyfikacji dawki ryfampicyny w przypadku jednoczesnego podawania z produktem Atripla.
Ryfampicyna, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Leki przeciwgrzybicze		
Itrakonazol, efawirenz (200 mg 2 × d., 600 mg 1 × d.)	Itraconazol: AUC: ↓ 39% (↓ 21 do ↓ 53) C _{max} : ↓ 37% (↓ 20 do ↓ 51) C _{min} : ↓ 44% (↓ 27 do ↓ 58) (zmniejszenie stężenia itraconazolu: indukcja CYP3A4) Hydroksyitraconazol: AUC: ↓ 37% (↓ 14 do ↓ 55) C _{max} : ↓ 35% (↓ 12 do ↓ 52) C _{min} : ↓ 43% (↓ 18 do ↓ 60) Efawirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	W przypadku stosowania produktu Atripla jednocześnie z itraconazolem nie można zalecić ściśle określonej dawki. Należy rozważyć zastosowanie alternatywnego leku przeciwgrzybiczego.
Itraconazol, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Itraconazol, fumaran dizoproksylu tenofowiru	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Worykonazol, efawirenz (200 mg 2 × d., 400 mg 1 × d.)	Worykonazol: AUC: ↓ 77% C _{max} : ↓ 61% Efawirenz: AUC: ↑ 44% C _{max} : ↑ 38% (kompetycyjne hamowanie oksydacyjnych szlaków metabolicznych) Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie efawirenu i worykonazolu w standardowych dawkach (patrz punkt 4.3).	Atripla jest produktem złożonym zawierającym stałe dawki składników, z tego względu zmiana dawki efawirenu nie jest możliwa. Dlatego nie można jednocześnie stosować worykonazolu i produktu Atripla.
Worykonazol, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Worykonazol, fumaran dizoproksylu tenofowiru	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
LEKI PRZECIWDRGAWKOWE		
Karbamazepina, efawirenz (400 mg 1 × d., 600 mg 1 × d.)	Karbamazepina: AUC: ↓ 27% (↓ 20 do ↓ 33) C _{max} : ↓ 20% (↓ 15 do ↓ 24) C _{min} : ↓ 35% (↓ 24 do ↓ 44) Efawirenz: AUC: ↓ 36% (↓ 32 do ↓ 40) C _{max} : ↓ 21% (↓ 15 do ↓ 26) C _{min} : ↓ 47% (↓ 41 do ↓ 53) (zmniejszenie stężeń karbamazepiny: indukcja CYP3A4; obniżenie stężeń efawirenu: indukcja CYP3A4 i CYP2B6) Nie przeprowadzono badań dotyczących jednoczesnego stosowania większych dawek efawirenu lub karbamazepiny.	W przypadku stosowania produktu Atripla jednocześnie z karbamazepiną nie można zalecić ściśle określonej dawki. Należy rozważyć zastosowanie alternatywnego leku przeciwdrgawkowego oraz okresowo kontrolować stężenie karbamazepiny w osoczu.
Karbamazepina, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Karbamazepina, fumaran dizoproksylu tenofowiru	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Fenytoina, fenobarbital i inne leki	Nie przeprowadzono badań dotyczących	W przypadku

przeciwdrgawkowe, będące substratami izoenzymów CYP450	interakcji z efawirenzem, emtrycytabiną lub fumaranem dizoproksylu tenofowiru. Możliwe jest zmniejszenie lub zwiększenie w osoczu stężeń fenytoiny, fenobarbitalu i innych leków przeciwdrgawkowych, będących substratami izoenzymów CYP450 z efawirenzem.	jednoczesnego stosowania produktu Atripla z lekami przeciwdrgawkowymi, będącymi substratami izoenzymów CYP450, należy przeprowadzać okresową kontrolę stężeń leków przeciwdrgawkowych.
Wigabatryna, efawirenz Gabapentyna, efawirenz	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Nie oczekuje się wystąpienia interakcji istotnych klinicznie, ponieważ wigabatryna i gabapentyna wydalone są wyłącznie w postaci niezmienionej z moczem i jest mało prawdopodobne, aby konkurowały o te same enzymy metaboliczne i szlaki eliminacji co efawirenz.	Produkt Atripla i wigabatryna lub gabapentyna mogą być stosowane jednocześnie bez dostosowania dawki.
Wigabatryna, emtrycytabina Gabapentyna, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Wigabatryna, fumaran dizoproksylu tenofowiru Gabapentyna, fumaran dizoproksylu tenofowiru	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
LEKI PRZECIWDEPRESYJNE		
Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI)		
Sertralina, efawirenz (50 mg 1 × d., 600 mg 1 × d.)	Sertralina: AUC: ↓ 39% (↓ 27 do ↓ 50) C _{max} : ↓ 29% (↓ 15 do ↓ 40) C _{min} : ↓ 46% (↓ 31 do ↓ 58) Efawirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 6 do ↑ 16) C _{min} : ↔ (indukcja CYP3A4)	W przypadku jednoczesnego stosowania z produktem Atripla, dawkę sertraliny należy zwiększać na podstawie odpowiedzi klinicznej.
Sertralina, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Sertralina, fumaran dizoproksylu tenofowiru	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Paroksetyna, efawirenz (20 mg 1 × d., 600 mg 1 × d.)	Paroksetyna: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Efawirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Produkt Atripla i paroksetyna mogą być stosowane jednocześnie bez dostosowania dawki.
Paroksetyna, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Paroksetyna, fumaran dizoproksylu tenofowiru	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Fluoksetyna, efawirenz	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Ponieważ profil metaboliczny fluoksetyny jest zbliżony do profilu paroksetyny, tj. silnie hamuje CYP2D6, należy spodziewać się podobnego braku interakcji dla fluoksetyny.	Produkt Atripla i fluoksetyna mogą być stosowane jednocześnie bez modyfikacji dawki.
Fluoksetyna, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Fluoksetyna, fumaran dizoproksylu tenofowiru	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	

LEKI SERCOWO-NACZYNIOWE		
Antagoniści kanału wapniowego		
Diltiazem, efawirenz (240 mg 1 × d., 600 mg 1 × d.)	Diltiazem: AUC: ↓ 69% (↓ 55 do ↓ 79) C_{max}: ↓ 60% (↓ 50 do ↓ 68) C_{min}: ↓ 63% (↓ 44 do ↓ 75) Dezacytylodiltiazem: AUC: ↓ 75% (↓ 59 do ↓ 84) C_{max}: ↓ 64% (↓ 57 do ↓ 69) C_{min}: ↓ 62% (↓ 44 do ↓ 75) N-monodemetylodiltiazem AUC: ↓ 37% (↓ 17 do ↓ 52) C_{max}: ↓ 28% (↓ 7 do ↓ 44) C_{min}: ↓ 37% (↓ 17 do ↓ 52) Efawirenz: AUC: ↑ 11% (↑ 5 do ↑ 18) C_{max}: ↑ 16% (↑ 6 do ↑ 26) C_{min}: ↑ 13% (↑ 1 do ↑ 26) (indukcja CYP3A4) Podwyższenie parametrów farmakokinetycznych efawirenz nie zostało uznane za istotne klinicznie.	Dawkę diltiazemu podawanego jednocześnie z produktem Atripla należy dostosowywać na podstawie odpowiedzi klinicznej (należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego diltiazemu).
Diltiazem, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Diltiazem, fumaran dizoproksylu tenofowiru	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Werapamil Felodypina Nifedypina Nikardypina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z efawirenzem, emtrycytabiną lub fumaranem dizoproksylu tenofowiru. W przypadku jednoczesnego stosowania efawirenz z antagonistą kanału wapniowego, będącego substratem enzymu CYP3A4, możliwe jest zmniejszenie w osoczu stężenia antagonisty kanału wapniowego.	Dawki antagonistów kanału wapniowego, stosowanych jednocześnie z produktem Atripla, należy dostosowywać na podstawie odpowiedzi klinicznej (należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego danego antagonisty kanału wapniowego).
PRODUKTY LECZNICZE OBNIŻAJĄCE STĘŻENIE LIPIDÓW		
Inhibitory reduktazy HMG-CoA		
Atorwastatyna, efawirenz (10 mg 1 × d., 600 mg 1 × d.)	Atorwastatyna: AUC: ↓ 43% (↓ 34 do ↓ 50) C_{max}: ↓ 12% (↓ 1 do ↓ 26) 2-hydroksy atorwastatyna: AUC: ↓ 35% (↓ 13 do ↓ 40) C_{max}: ↓ 13% (↓ 0 do ↓ 23) 4-hydroksy atorwastatyna: AUC: ↓ 4% (↓ 0 do ↓ 31) C_{max}: ↓ 47% (↓ 9 do ↓ 51) Wszystkie aktywne inhibitory reduktazy HMG-CoA AUC: ↓ 34% (↓ 21 do ↓ 41) C_{max}: ↓ 20% (↓ 2 do ↓ 26)	Należy okresowo kontrolować stężenie cholesterolu, w przypadku jednoczesnego stosowania atorwastatyny, prawastatyny lub symwastatyny z produktem Atripla. Może być konieczne dostosowanie dawki statyn (należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego danej statyny).
Atorwastatyna, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Atorwastatyna, fumaran dizoproksylu tenofowiru	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Prawastatyna, efawirenz (40 mg 1 × d., 600 mg 1 × d.)	Prawastatyna: AUC: ↓ 40% (↓ 26 do ↓ 57) C_{max}: ↓ 18% (↓ 59 do ↑ 12)	

Prawastatyna, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Prawastatyna, fumaran dizoproksylu tenofowiru	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Symwastatyna, efawirenz (40 mg 1 × d., 600 mg 1 × d.)	Symwastatyna: AUC: ↓ 69% (↓ 62 do ↓ 73) C _{max} : ↓ 76% (↓ 63 do ↓ 79) Symwastatyna w postaci kwasu: AUC: ↓ 58% (↓ 39 do ↓ 68) C _{max} : ↓ 51% (↓ 32 do ↓ 58) Wszystkie aktywne inhibitory reduktazy HMG-CoA: AUC: ↓ 60% (↓ 52 do ↓ 68) C _{max} : ↓ 62% (↓ 55 do ↓ 78) Wszystkie inhibitory reduktazy HMG-CoA: AUC: ↓ 60% (↓ 54 do ↓ 74) C _{max} : ↓ 70% (↓ 58 do ↓ 85) (indukcja CYP3A4) Jednoczesne stosowanie efawirenzu z atorwastatyną, prawastatyną lub symwastatyną nie wpływa na wartości AUC lub C _{max} .	
Symwastatyna, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Symwastatyna, fumaran dizoproksylu tenofowiru	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
DOUSTNE ŚRODKI ANTYKONCEPCYJNE		
Etynyloestradiał, efawirenz (50 µg dawka jednorazowa, 400 mg 1 × d.)	Etynyloestradiał: AUC: ↑ 37% (↑ 25 do ↑ 51) C _{max} : ↔ Efawirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ (mechanizm nieznan) Nie jest znane znaczenie kliniczne wpływu na AUC etynyloestradiolu.	Ponieważ nie zostały określone wszystkie możliwe interakcje efawirenzu, składnika produktu Atripla, z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi, oprócz doustnych środków antykoncepcyjnych należy stosować dodatkowo odpowiednią mechaniczną metodę zapobiegania ciąży (patrz punkt 4.6).
Etynyloestradiał, fumaran dizoproksylu tenofowiru (-, 300 mg 1 × d.)	Etynyloestradiał: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Norgestymat, etynyloestradiał, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
OPIOIDY		
Metadon, efawirenz (35-100 mg 1 × d., 600 mg 1 × d.)	Metadon: AUC: ↓ 52% (↓ 33 do ↓ 66) C _{max} : ↓ 45% (↓ 25 do ↓ 59) (indukcja CYP3A4) W badaniu przeprowadzonym z udziałem osób zakażonych wirusem HIV oraz przyjmujących dożylnie narkotyki jednoczesne stosowanie efawirenzu i metadonu wiązało się ze zmniejszeniem stężenia metadonu w osoczu i wystąpieniem objawów zespołu odstawienia opioidów. Aby złagodzić objawy zespołu odstawienia, dawkę metadonu zwiększono średnio o 22%.	Należy obserwować, czy u pacjentów przyjmujących jednocześnie metadon i produkt Atripla nie występują objawy zespołu odstawienia i w razie konieczności zwiększyć dawkę metadonu w celu ich złagodzenia.

Metadon, fumaran dizoproksylu tenofowiru (40-110 mg 1 × d., 300 mg 1 × d.)	Metadon: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofowir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	
Metadon, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
PREPARATY ZIOŁOWE		
Ziele dziurawca (<i>Hypericum perforatum</i>), efawirenz	Jednoczesne stosowanie ziela dziurawca może wiązać się ze zmniejszeniem stężenia efawirenu w osoczu z powodu indukcji enzymów metabolizujących lek i (lub) transportu białek przez składniki ziela dziurawca.	Jednoczesne stosowanie produktu Atripla i ziela dziurawca jest przeciwwskazane. Jeśli pacjent przyjmuje ziele dziurawca, należy odstawić preparat, sprawdzić poziom wirerii i w miarę możliwości stężenie efawirenu. Po odstawieniu ziela dziurawca stężenie efawirenu może się zwiększyć. Indukujący wpływ ziela dziurawca może utrzymywać się przez co najmniej 2 tygodnie po przerwaniu leczenia.
Ziele dziurawca (<i>Hypericum perforatum</i>), emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Ziele dziurawca (<i>Hypericum perforatum</i>), fumaran dizoproksylu tenofowiru	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	

Badania z innymi produktami leczniczymi. Nie obserwowano istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych w przypadku jednoczesnego stosowania efawirenu z azytromycyną, cetyryzyną, lorazepamem, nelfinawirem, zydowudyną, lekami zobojętniającymi zawierającymi wodorotlenek glinu lub magnezu, famotydyną czy flukonazolem. Nie przeprowadzono badań dotyczących możliwych interakcji efawirenu z innymi imidazolowymi lekami przeciwgrzybiczymi, takimi jak ketokonazol.

Nie stwierdzono istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych w przypadku stosowania emtrycytabiny jednocześnie ze stawudyną, zydowudyną czy famcyklowirem. Nie obserwowano istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych w przypadku stosowania fumaranu dizoproksylu tenofowiru jednocześnie z dipiwoksylen adefowiru, emtrycytabiną, nelfinawirem czy rybawiryną.

4.6 Ciąża i laktacja

Produktu Atripla nie wolno stosować w okresie ciąży, chyba że jest to wyraźnie konieczne (nie jest dostępna inna możliwość leczenia).

Kobiety w wieku rozrodczym. Kobiety przyjmujące efawirenz powinny unikać zajścia w ciążę. Podczas leczenia produktem Atripla należy zawsze stosować mechaniczne środki antykoncepcyjne w połączeniu z innymi metodami zapobiegania ciąży (na przykład doustnymi lub innymi hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi). Z powodu długiego okresu półtrwania efawirenu, należy stosować odpowiednią antykoncepcję przez około 12 tygodni po przerwaniu stosowania produktu Atripla. Kobiety w wieku rozrodczym powinny wykonać test wykrywający ciążę przed rozpoczęciem stosowania efawirenu.

Ciąża. Nie przeprowadzono odpowiednich, dobrze kontrolowanych badań dotyczących stosowania produktu Atripla lub jego składników u kobiet w ciąży. Po wprowadzeniu leku do sprzedaży w rejestrze kobiet w ciąży leczonych lekami przeciwretrowirusowymi odnotowano ponad 200 kobiet

w pierwszym trymestrze ciąży, przyjmujących efawirenz jako część skojarzonej terapii przeciwretrowirusowej, nie wystąpiły specyficzne wady rozwojowe. Opisano niewielką liczbę przypadków uszkodzenia cewy nerwowej, w tym przepuklinę oponowo-rdzeniową, lecz nie ustalono, czy istniał związek przyczynowy. Badania na zwierzętach udowodniły toksyczny wpływ na rozrodczość, w tym znaczące działanie teratogenne (patrz punkt 5.3).

Laktacja. Badania na szczurach wykazały, że efawirenz i tenofowir są wydzielane z mlekiem; efawirenz osiągał w nim znacznie wyższe stężenia niż w osoczu matki. Nie wiadomo czy efawirenz, emtrycytabina lub tenofowir są wydzielane z pokarmem kobiecym. Należy ostrzec matki przyjmujące produkt Atripla, aby nie karmiły piersią, ze względu na możliwość przeniesienia HIV oraz możliwość wystąpienia ciężkich działań niepożądanych u dziecka karmionego piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

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

4.8 Działania niepożądane

Dostępność danych dotyczących działań niepożądanych występujących podczas stosowania produktu złożonego Atripla jest ograniczona. Atripla zawiera efawirenz, emtrycytabinę oraz fumaran dizoproksylu tenofowiru, dlatego w przypadku stosowania tabletek złożonych można spodziewać się działań niepożądanych mających związek z tymi lekami przeciwretrowirusowymi.

Poniższe dane uzyskano w badaniu klinicznym, podczas którego efawirenz, emtrycytabinę i fumaran dizoproksylu tenofowiru stosowano jednocześnie w postaci preparatów jednoskładnikowych lub w postaci preparatów złożonych zawierających emtrycytabinę i efawirenz oraz fumaran dizoproksylu tenofowiru i efawirenz w stałych dawkach. Po 144 tygodniach leczenia do najczęściej zgłaszanych reakcji niepożądanych, uznawanych za przypuszczalnie lub prawdopodobnie związane z lekami badanymi (efawirenz, emtrycytabina i fumaran dizoproksylu tenofowiru) należały: zawroty głowy (25%), nudności (18%), niezwykle sny (17%), wysypka (14%), bezsenność (8%), zmęczenie (8%), biegunka (7%), bóle głowy (7%) i nadmierna senność (6%) (patrz tabela 2).

Do najczęściej występujących działań niepożądanych zgłaszanych w badaniach klinicznych prowadzonych z użyciem efawirenu należały wysypka i objawy ze strony układu nerwowego. Przyjmowanie efawirenu podczas posiłku może wiązać się ze zwiększeniem narażenia na efawirenz i prowadzić do zwiększenia częstości występowania działań niepożądanych (patrz punkt 4.4). W okresie po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano zaburzenia czynności nerek lub układu moczowego, w tym niewydolność nerek, zaburzenia czynności kanalików bliższych (w tym zespół Fanconiego), ostrą martwicę kanalików nerkowych i nerkowopochodną moczówkę prostą, występujące w związku ze stosowaniem fumaranu dizoproksylu tenofowiru.

W tabeli 2 przedstawiono, według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania, wybrane działania niepożądane wynikające z leczenia, uznane za przypuszczalnie lub prawdopodobnie związane z lekami badanymi, zgłaszane w badaniu klinicznym (GS-01-934), przeprowadzonym z udziałem pacjentów przyjmujących efawirenz, emtrycytabinę i fumaran dizoproksylu tenofowiru, niezależnie od posiłku. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są przedstawione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstości występowania określone są jako bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, $< 1/10$) lub niezbyt często ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) w tabeli 2, 3 i 4.

Tabela 2: Wybrane działania niepożądane, uznane za przypuszczalnie lub prawdopodobnie związane z badanym lekiem (efawirenz, emtrycytabina i fumaran dizoproksylu tenofowiru), opisywane w badaniu klinicznym GS-01-934 w okresie 144 tygodni

	Efawirenz + emtrycytabina + fumaran dizoproksylu tenofowiru (n=257)
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego:</i>	
Niezbyt często	neutropenia
<i>Zaburzenia układu nerwowego:</i>	
Bardzo często	zawroty głowy
Często	senność, osłupienie, letarg, ból głowy, zaburzenia uwagi
Niezbyt często	niepamięć, ataksja, zaburzenia równowagi, zaburzenia smaku
<i>Zaburzenia oka:</i>	
Niezbyt często	niewyraźne widzenie
<i>Zaburzenia ucha i błędnika:</i>	
Często	zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
<i>Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia:</i>	
Niezbyt często	duszności
<i>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe:</i>	
Bardzo często	nudności
Często	biegunka, wymioty, ból brzucha, wzdęcia, rozdęcie brzucha, suchość w ustach
Niezbyt często	dyspepsja
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:</i>	
Bardzo często	wysypka
Często	świąd, przebarwienia skóry, zapalenie skóry
Niezbyt często	pokrzywka, suchość skóry, wyprysk
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:</i>	
Często	zmniejszony apetyt, zwiększony apetyt,
Niezbyt często	hipertrójglicerydemia, anoreksja
<i>Zaburzenia naczyń:</i>	
Często	uderzenia gorąca
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:</i>	
Często	zmęczenie, gorączka
Niezbyt często	astenia, uczucie upojenia
<i>Zaburzenia psychiczne:</i>	
Bardzo często	niezwykłe sny
Często	koszmary nocne, depresja, bezsenność, zaburzenia snu, euforia
Niezbyt często	paranoja, pobudzenie psychoruchowe, urojenia, stan splątania świadomości, niepokój, agresja, nerwowość, dezorientacja

Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych. Enzymy wątrobowe: w trwającym 144 tygodnie badaniu klinicznym przypadki zwiększenia aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT > 5 razy GGN (górną granicę normy)) i zwiększenia aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT > 5 razy GGN) stwierdzono odpowiednio u 3% i 2% pacjentów leczonych efawirenzem, emtrycytabiną i fumaranem disoproksylu tenofowiru (n=257) oraz odpowiednio u 3% i 3% pacjentów leczonych efawirenzem i lekiem złożonym zydowudyny z lamiwudyną (n=254).

Pacjentom, którzy ukończyli trwający 144 tygodnie okres leczenia w każdej z grup przewidzianych w badaniu klinicznym GS-01-934, dano możliwość uczestniczenia w trwającej 2 lata wydłużonej fazie badania, w której zalecono przyjmowanie produktu Atripla na pusty żołądek, najlepiej przed snem

(patrz punkt 5.1). W tabeli 3 przedstawiono według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania wybrane działania niepożądane, uznane za przypuszczalnie lub prawdopodobnie związane z badanym lekiem, występujące u pacjentów przyjmujących produkt Atripla przez 24 tygodnie.

Tabela 3: Wybrane działania niepożądane, uznane za przypuszczalnie lub prawdopodobnie związane z produktem Atripla, opisywane w przedłużonej fazie badania GS-01-934, po 24 tygodniach

	Atripla (n=286)
<i>Zaburzenia układu nerwowego:</i>	
Często	zawroty głowy
Niezbyt często	ból głowy
<i>Zaburzenia ucha i błędnika:</i>	
Niezbyt często	zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
<i>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe:</i>	
Często	biegunka
Niezbyt często	nudności
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:</i>	
Niezbyt często	przebarwienia skóry
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:</i>	
Niezbyt często	hipofosfatemia
<i>Zaburzenia psychiczne:</i>	
Niezbyt często	depresja, paranoja, pobudzenie, bezsenność, niezwykle sny

Działania niepożądane, zgłaszane podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu leku do obrotu, związane z zastosowaniem poszczególnych składników produktu Atripla w skojarzonej terapii przeciwretrowirusowej, zostały wymienione poniżej w tabeli 4 zgodnie z klasyfikacją układów narządowych oraz częstością.

Tabela 4: Działania niepożądane skojarzone z poszczególnymi składnikami produktu Atripla oparte o dane z badań klinicznych i po wprowadzeniu leku do obrotu

	Efawirenz	Emtrycytabina	Fumaran dizoproksylu tenofowiru
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego:</i>			
Często		neutropenia	
Niezbyt często		niedokrwistość	
<i>Zaburzenia układu nerwowego:</i>			
Bardzo często		ból głowy	zawroty głowy
Często	senność, ból głowy, zaburzenia uwagi, zawroty głowy	zawroty głowy	
Niezbyt często	drgawki, niepamięć, zaburzenia myślenia, ataksja, zaburzenia koordynacji ruchów, pobudzenie		
<i>Zaburzenia oka:</i>			
Niezbyt często	Niewyraźne widzenie		
<i>Zaburzenia ucha i błędnika:</i>			
Niezbyt często	zawroty głowy pochodzenia		

	Efawirenz	Emtrycytabina	Fumaran dizoproksylu tenofowiru
	błędnikowego		
<i>Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia:</i>			
Nieznane *			duszności
<i>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe:</i>			
Bardzo często		biegunka, nudności	biegunka, wymioty, nudności
Często	biegunka, wymioty, ból brzucha, nudności	zwiększona aktywność amylazy, w tym amylazy trzustkowej, zwiększona aktywność lipazy w surowicy, wymioty, ból brzucha, dyspepsja	wzdęcia
Niezbyt często	ostre zapalenie trzustki		
Nieznane *			zapalenie trzustki
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych:</i>			
Nieznane *			niewydolność nerek (ostra i przewlekła), ostra martwica kanalików nerkowych, zaburzenia czynności kanalików bliższych (w tym zespół Fanconiego), zapalenie nerek, ostre śródmiąższowe zapalenie nerek, moczówka prosta pochodzenia nerkowego, zwiększenie stężenia kreatyniny, białkomocz
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:</i>			
Bardzo często	wysypka (wszystkie stopnie, 18%)		
Często	Świąd	reakcja alergiczna, wysypka pęcherzykowo-pęcherzowa, wysypka krostkowa, wysypka plamkowo-grudkowa, wysypka, świąd, pokrzywka, odbarwienie skóry (zwiększona pigmentacja)	
Niezbyt często	zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, ciężka wysypka (< 1%)		
Nieznane *	fotoalergiczne zapalenie skóry		wysypka

	Efawirenz	Emtrycytabina	Fumaran dizoproksylu tenofowiru
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości:</i>			
Bardzo często		zwiększona aktywność kinazy kreatynowej	
Nieznane *			miopatia, rozmiękanie kości (w obu przypadkach mające związek z zaburzeniami czynności kanalka bliższego nerki)
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:</i>			
Bardzo często			hipofosfatemia
Często		hiperglikemia, hipertrójglicerydemia	
Nieznane *			kwasica mleczanowa
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:</i>			
Często	zmęczenie	ból, astenia	
Nieznane *			astenia
<i>Zaburzenia układu immunologicznego:</i>			
Niezbyt często	nadwrażliwość		
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:</i>			
Często		zwiększenie w surowicy aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i (lub) aminotransferazy alaninowej (AlAT), hiperbilirubinemia	
Niezbyt często	ostre zapalenie wątroby		
Nieznane *	niewydolność wątroby		zapalenie wątroby, zwiększenie aktywności aminotransferaz
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:</i>			
Niezbyt często	ginekomastia		
<i>Zaburzenia psychiczne:</i>			
Często	depresja (ciężkie w 1,6%), lęki, niezwykle sny, bezsenność	niezwykłe sny, bezsenność	
Niezbyt często	próba samobójcza, samobójcze myśli, mania, paranoja, omamy, euforia, chwiejność emocjonalna, stan splątania świadomości, agresja		
Nieznane *	dokonane samobójstwo, psychozy, urojenia, nerwica		

- * Wymienione działania niepożądane zidentyfikowano na podstawie doświadczeń dotyczących bezpieczeństwa po wprowadzeniu do obrotu, a częstość ich występowania jest nieznana.

Wysypka występująca podczas leczenia efawirenzem. Wysypka ma zazwyczaj postać plamkowo-grudkowych wykwitów skórnych o nasileniu lekkim lub umiarkowanym, pojawiających się w ciągu pierwszych dwóch tygodni leczenia efawirenzem. U większości pacjentów wysypka ustępuje w ciągu miesiąca w trakcie dalszego leczenia efawirenzem. W badaniach klinicznych u 1,7% pacjentów przyjmujących efawirenz przerwano leczenie z powodu wysypki. Efawirenz można ponownie zastosować u pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu wystąpienia wysypki. W przypadku wznowienia leczenia zaleca się podawanie odpowiednich leków przeciwhistaminowych i (lub) kortykosteroidów.

Doświadczenie związane ze stosowaniem efawirenzu u pacjentów, którzy przerwali stosowanie innych leków przeciwretrowirusowych z grupy nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NNRTI), jest ograniczone. Dziewiętnastu pacjentów, którzy przerwali stosowanie newirapiny z powodu wystąpienia wysypki, leczono efawirenzem. U dziewięciu spośród nich w trakcie leczenia efawirenzem wystąpiła wysypka o nasileniu lekkim lub umiarkowanym, a dwóch przerwało leczenie z powodu wysypki.

Objawy psychiczne występujące podczas leczenia efawirenzem. Wydaje się, że u pacjentów z zaburzeniami psychicznymi w wywiadzie istnieje większe ryzyko ciężkich psychicznych działań niepożądanych, wymienionych w tabeli 6 w kolumnie dotyczącej efawirenzu, przy czym częstość występowania zdarzeń wahała się od 0,3% w przypadku reakcji maniakalnych do 2,0% w przypadku ciężkiej depresji i myśli samobójczych.

Objawy ze strony układu nerwowego występujące podczas leczenia efawirenzem. W badaniach klinicznych z grupą kontrolną objawy ze strony układu nerwowego o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim występowały u 19,4% pacjentów, a w grupach kontrolnych u 9,0% pacjentów. Ciężkie objawy stwierdzono u 2,0% pacjentów przyjmujących efawirenz w dawce wynoszącej 600 mg na dobę i u 1,3% pacjentów w grupach kontrolnych. W badaniach klinicznych 2,1% pacjentów przyjmujących efawirenz w dawce 600 mg przerwało leczenie z powodu wystąpienia objawów ze strony układu nerwowego.

Objawy ze strony układu nerwowego zazwyczaj pojawiały się w ciągu pierwszego lub drugiego dnia leczenia i na ogół ustępowały po upływie pierwszych dwóch do czterech tygodni. Objawy ze strony układu nerwowego mogą występować częściej w przypadku przyjmowania efawirenzu podczas posiłków i jest to przypuszczalnie związane z podwyższeniem stężenia efawirenzu w osoczu (patrz punkt 5.2). Wydaje się, że przyjmowanie przed snem zwiększa tolerancję tych objawów (patrz punkt 4.2).

Analiza danych długoterminowych z badania klinicznego (mediana okresu obserwacji 180 tygodni, 102 tygodni i 76 tygodni w przypadku pacjentów leczonych odpowiednio: efawirenzem + zydowudyną + lamiwudyną, efawirenzem + indynawirem oraz indynawirem + zydowudyną + lamiwudyną) wykazała, że po upływie 24 tygodni leczenia częstość występowania nowych objawów ze strony układu nerwowego wśród pacjentów leczonych efawirenzem była na ogół zbliżona do częstości obserwowanej w grupie kontrolnej.

Kwasica mleczanowa. W przypadku stosowania analogów nukleozydów zgłaszano występowanie kwasicy mleczanowej, związanej zwykle ze stłuszczeniem wątroby (patrz punkt 4.4).

Pacjenci ze współistniejącym zakażeniem HIV i HBV lub HCV. Profil działań niepożądanych emtrycytabiny i fumaranu dizoproksylu tenofowiru u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HBV jest zbliżony do profilu obserwowanego u pacjentów zakażonych HIV bez współistniejącego zakażenia HBV. Jednak zgodnie z tym, czego można się spodziewać w tej populacji pacjentów, podwyższenie aktywności AspAT i AlAT występowało częściej niż w ogólnej populacji zakażonych HIV.

W trwającym 48 tygodni badaniu klinicznym u 10 pacjentów leczonych efawirenzem, emtrycytabiną i fumaranem dizoproksylu tenofowiru oraz u 16 pacjentów leczonych efawirenzem i preparatem złożonym zawierającym zydowudynę z lamiwudyną stwierdzono dodatnie miano przeciwciał wirusa zapalenia wątroby typu C. Spośród tych pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HCV u jednego pacjenta (1/10) z grupy leczonej efawirenzem, emtrycytabiną i fumaranem dizoproksylu tenofowiru w okresie 48 tygodni stwierdzono podwyższenie aktywności ALAT i AspAT do wartości > 5-krotnej GGN. U jednego pacjenta (1/16) z grupy leczonej preparatem złożonym zawierającym zydowudynę z lamiwudyną w okresie 48 tygodni stwierdzono podwyższenie aktywności ALAT do wartości > 5-krotnej GGN. U 9 pacjentów leczonych efawirenzem, emtrycytabiną i fumaranem dizoproksylu tenofowiru oraz u 4 pacjentów leczonych efawirenzem i preparatem złożonym zawierającym zydowudynę z lamiwudyną stwierdzono dodatnie miano antygenu powierzchniowego HBV. W okresie 48 tygodni u żadnego z tych pacjentów, nie obserwowano podwyższenia aktywności ALAT i AspAT do wartości > 5-krotnej GGN wynikającej ze stosowania skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego. Żaden z pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HBV i (lub) HCV nie przerwał udziału w badaniu z powodu zaburzeń wątroby i dróg żółciowych.

Amylaza. W badaniach klinicznych bezobjawowe podwyższenie aktywności amylazy w surowicy do wartości > 1,5-krotnej GGN obserwowano u 10% pacjentów leczonych efawirenzem i u 6% pacjentów z grup kontrolnych. Znaczenie kliniczne bezobjawowego podwyższenia aktywności amylazy w surowicy nie jest znane.

Nieprawidłowe stężenie lipidów, lipodystrofia i zaburzenia metaboliczne. Skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe wiązało się z występowaniem zaburzeń metabolicznych, takich jak hipertrójglicydemia, hipercholesterolemia, oporność na insulinę, hiperglikemia i nadmiar mleczanów (patrz punkt 4.4).

Skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe u pacjentów zakażonych HIV jest związane ze zmianą rozmieszczenia tkanki tłuszczowej (lipodystrofia), w tym zanikiem podskórnej tkanki tłuszczowej w twarzy i w obwodowych częściach ciała, zwiększeniem masy tkanki tłuszczowej wewnątrzbrzuszej i narządowej, przerostem piersi i gromadzeniem się tkanki tłuszczowej na karku („bawoli kark”) (patrz punkt 4.4).

Zespół reaktywacji immunologicznej. U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem odporności w momencie rozpoczęcia przeciwretrowirusowego leczenia skojarzonego (CART) może dojść do reakcji zapalnej na nie wywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne (patrz punkt 4.4).

Test interakcji z receptorami kanabinoidowymi. Efawirenz nie wiąże się z receptorami kanabinoidowymi. U niezakażonych ochotników przyjmujących efawirenz stwierdzono fałszywie dodatnie wyniki testu wykrywającego kanabinoidy w moczu. Wyniki fałszywie dodatnie obserwowano jedynie w przypadku testu CEDIA DAU Multi-Level THC, który stosowany jest w badaniach przesiewowych, ale nie w przypadku innych testów wykrywających kanabinoidy, w tym testów stosowanych w celu potwierdzenia wyników dodatnich.

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

4.9 Przedawkowanie

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

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

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe stosowane w leczeniu zakażeń HIV, preparaty złożone. Kod ATC: J05AR06

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

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

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

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

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

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

Możliwość występowania oporności krzyżowej pomiędzy efawirenzem a nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy jest mała, z uwagi na różnice w miejscach wiązania cząsteczki

docelowej oraz w mechanizmie działania. Możliwość występowania oporności krzyżowej pomiędzy efawirenzem a inhibitorami polimerazy jest małą, z uwagi na różnicę w docelowych enzymach.

W badaniach *in vitro* oraz u niektórych pacjentów zakażonych wirusem HIV obserwowano wystąpienie oporności na emtrycytabinę lub tenofowir, spowodowane podstawieniem M184V lub M184I w łańcuchu odwrotnej transkryptazy w przypadku emtrycytabiny oraz podstawieniem K65R w łańcuchu odwrotnej transkryptazy w przypadku tenofowiru. Nie zidentyfikowano żadnych innych szlaków nabywania oporności na emtrycytabinę lub tenofowir. Oporne na emtrycytabinę wirusy z mutacją M184V/I charakteryzowały się opornością krzyżową na lamiwudynę, natomiast zachowywały wrażliwość na dydanozynę, stawudynę, tenofowir i zydowudynę. Selekcja mutacji K65R może również zajść w przypadku abakawiru lub dydanozyny i prowadzić do zmniejszenia wrażliwości na działanie tych leków, jak również na działanie lamiwudyny, emtrycytabiny i tenofowiru. Należy unikać stosowania fumaranu dizoproksylu tenofowiru u pacjentów z wirusem HIV-1 zawierającym mutację K65R. Zarówno mutacje K65R, jak i M184V/I zachowują w pełni wrażliwość na efawirenz.

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

Oporność in vivo. Brak obecnie danych dotyczących występowania oporności u pacjentów leczonych produktem Atripla. Przeprowadzono jednak analizę oporności w szczepach HIV-1 wyizolowanych z osocza pobranego od wszystkich pacjentów z potwierdzonym mianem RNA HIV > 400 kopii/ml w tygodniu 144. lub w przypadku wcześniejszego odstawienia leku w badaniu GS-01-934, podczas którego stosowano efawirenz, emtrycytabinę i fumaran dizoproksylu tenofowiru w postaci indywidualnych preparatów jednoskładnikowych u pacjentów nie przyjmujących wcześniej leków przeciwretrowirusowych (patrz punkt *Doświadczenia kliniczne*). Najczęściej spotykana jest oporność genotypowa na efawirenz, głównie w postaci mutacji K103N (tabela 5). Występowanie mutacji M184V/I obserwowano w 2/19 (10,5%) analizowanych szczepów wyizolowanych od pacjentów z grupy leczonej efawirenzem, emtrycytabiną i fumaranem dizoproksylu tenofowiru oraz w 10/29 (34,5%) analizowanych szczepów wyizolowanych od pacjentów z grupy leczonej jednocześnie efawirenzem i preparatem złożonym zawierającym lamiwudynę i zydowudynę (Combivir) (wartość $p=0,021$). U żadnego pacjenta w żadnej z grup leczonych nie pojawiła się mutacja K65R; u żadnego z pacjentów z grupy leczonej efawirenzem, emtrycytabiną i fumaranem dizoproksylu tenofowiru nie pojawiły się nowe mutacje związane z rozwojem oporności fenotypowej na emtrycytabinę lub tenofowir.

Tabela 5: Rozwój oporności do 144. tygodnia w badaniu GS-01-934

	Efawirenz + emtrycytabina + fumaran dizoproksylu tenofowiru (N=244)		Efawirenz + Combivir (N=243)	
Analiza oporności do 144. tygodnia		19		31
Genotypy u leczonych pacjentów	19	(100%)	29	(100%)
Oporność na efawirenz ¹	13	(68%)	21	(72%)
K103N	8	(42%)	18*	(62%)
K101E	3	(16%)	3	(10%)
G190A/S	2	(10,5%)	4	(14%)
Y188C/H	1	(5%)	2	(7%)
V108I	1	(5%)	1	(3%)
P225H	0		2	(7%)
M184V/I	2	(10,5%)	10*	(34,5%)
K65R	0		0	
TAMs ²	0		2	(7%)

- * wartość $p < 0,05$, porównanie wszystkich pacjentów z grupy leczonej emtrycytabiną + fumaranem dizoproksylu tenofowiru z grupą leczoną produktem Combivir, za pomocą testu dokładnego Fishera
- ¹ Inne mutacje wywołujące oporność na efawirenz, w tym A98G (n=1), K103E (n=1), V179D (n=1) i M230L (n=1)
- ² Mutacje związane z analogami tymidyny, w tym D67N (n=1) i K70R (n=1)

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

Doświadczenie kliniczne

W trwającym 144 tygodnie, prowadzonym metodą otwartej próby, badaniu klinicznym z randomizacją (GS-01-934), w którym pacjenci zakażeni wirusem HIV-1, wcześniej nieleczeni przeciwretrowirusowo, przyjmowali albo efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir w schemacie dawkowania raz na dobę, albo preparat złożony zawierający lamiwudynę i zydowudynę (Combivir), podawany dwa razy na dobę, i efawirenz podawany raz na dobę (należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego Truvada). Pacjentom, którzy ukończyli 144 tygodnie leczenia w którejkolwiek z grup uczestniczących w badaniu GS-01-934, zaoferowano możliwość kontynuowania leczenia, w przedłużonej fazie badania, prowadzonej metodą otwartej próby, z zastosowaniem produktu Atripla przyjmowanego na pusty żołądek. Dostępne są wstępne dane obejmujące 24 tygodni, zebrane w sumie u 286 pacjentów, u których zastosowano zmianę leczenia na produkt Atripla: 160 pacjentów przyjmowało uprzednio skojarzenie efawirenzu, emtrycytabiny i fumaranu dizoproksylu tenofowiru, zaś 126 przyjmowało Combivir i efawirenz. U większości pacjentów w obu początkowych grupach leczenia utrzymano zmniejszenie miana wirusa po zmianie leku na produkt Atripla. Po 24 tygodniach leczenia produktem Atripla u 91% pacjentów miano RNA HIV-1 w osoczu pozostawało < 50 kopii/ml oraz u 97% < 400 kopii/ml (analiza w populacji zgodna z zaplanowanym leczeniem - ITT, brak danych = wynik negatywny).

Badanie AI266073 jest będącym w toku, trwającym 48 tygodni, badaniem klinicznym z randomizacją, o ujawnionej terapii, z udziałem pacjentów zakażonych HIV, porównującym skuteczność działania produktu Atripla z leczeniem przeciwretrowirusowym, z zastosowaniem dwóch nukleozydowych lub nukleotydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NRTI) z inhibitorem proteazy lub nienukleozydowym inhibitorem odwrotnej transkryptazy (NNRTI). Produkt Atripla był podawany na pusty żołądek (patrz punkt 4.2). U pacjentów nigdy nie stwierdzono niepowodzenia wirusologicznego w odpowiedzi na wcześniejsze leczenie przeciwretrowirusowe ani mutacji HIV-1 wywołujących oporność na którykolwiek z trzech składników produktu Atripla, stwierdzono natomiast w punkcie wyjścia zmniejszenie wirerii, utrzymujące się od co najmniej 3 miesięcy. Dokonano zmiany leczenia na produkt Atripla (N = 203) lub kontynuowano pierwotny schemat leczenia przeciwretrowirusowego (N = 97). Dane z okresu 24 tygodni wykazały, że u pacjentów losowo przyporzędowanych do zmiany leczenia na produkt Atripla, zmniejszenie wirerii utrzymało się na wysokim poziomie, porównywalnym jak w pierwotnym schemacie leczenia (patrz tabela 6).

Tabela 6: Dane, dotyczące skuteczności leczenia, z okresu 24 tygodni badania AI266073, w którym produkt Atripla podawano pacjentom ze stwierdzonym zmniejszeniem wirerii, w ramach skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego

Punkt końcowy	Grupa leczenia		Różnice między leczeniem produktem Artipla a pierwotnym schematem leczenia (95% CI)
	Atripla (N = 203) n/N (%)	Kontynuacja pierwotnego schematu leczenia (N = 97) n/N (%)	
	Pacjenci z RNA HIV-1 < 50 kopii/ml		

COW (KM)	196/203 (96,5%)	94/97 (96,8%)	-0,4% (-4,7% do 4,0%)
M = Wykluczony	189/190 (99,5%)	88/92 (95,7%)	3,8% (0,2% do 9,9%)
M = Wynik negatywny	189/203 (93,1%)	88/97 (90,7%)	2,4% (-4,0% do 10,3%)

Pacjenci z RNA HIV-1 < 200 kopii/ml

COW (KM)	200/203 (98,4%)	96/97 (98,9%)	-0,5% (-3,2% do 2,2%)
M = Wykluczony	189/190 (99,5%)	91/92 (98,9%)	0,6% (-2,3% do 5,2%)
M = Wynik negatywny	189/203 (93,1%)	91/97 (93,8%)	-0,7% (-6,4% do 6,4%)

COW (KM): czysta odpowiedź wirusologiczna oceniana metodą Kaplan Meier

M: brak danych

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

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W badaniach farmakokinetyki efawirenzu, emtrycytabiny i fumaranu dizoproksylu tenofowiru stosowano odrębne postaci farmaceutyczne efawirenzu, emtrycytabiny i fumaranu dizoproksylu tenofowiru, podawane oddzielnie pacjentom zakażonym HIV. Biorównoważność jednej tabletki powlekanej Atripla z jedną tabletką powlekaną efawirenzu 600 mg plus jedna kapsułka twarda emtrycytabiny 200 mg i jedna tabletką powlekaną dizoproksylu tenofowiru 245 mg (równoważna z 300 mg fumaranu dizoproksylu tenofowiru), podawanymi razem, ustalano w badaniu GS-US-177-0105 (patrz tabela 7) po podaniu pojedynczej dawki leku na czczo zdrowym badanym.

Tabela 7. Podsumowanie danych farmakokinetycznych w badaniu GS-US-177-0105

Parametry	Efawirenz (n=45)			Emtrycytabina (n=45)			Fumaran dizoproksylu tenofowiru (n=45)		
	Test	Wartość referen- cyjna	GMR (%) (90%CI)	Test	Wartość referen- cyjna	GMR (%) (90%CI)	Test	Wartość referen- cyjna	GMR (%) (90%CI)
C_{max} (ng/ml)	2 264,3 (26,8)	2 308,6 (30,3)	98,79 (92,28, 105,76)	2 130,6 (25,3)	2 384,4 (20,4)	88,84 (84,02, 93,94)	325,1 (34,2)	352,9 (29,6)	91,46 (84,64, 98,83)
AUC_{0-last} (ng·h/ml)	125 623,6 (25,7)	132 795,7 (27,0)	95,84 (90,73, 101,23)	10 682,6 (18,1)	10 874,4 (14,9)	97,98 (94,90, 101,16)	1 948,8 (32,9)	1 969,0 (32,8)	99,29 (91,02, 108,32)
AUC_{inf} (ng·h/ml)	146 074,9 (33,1)	155 518,6 (34,6)	95,87 (89,63, 102,55)	10 854,9 (17,9)	11 054,3 (14,9)	97,96 (94,86, 101,16)	2,314,0 (29,2)	2 319,4 (30,3)	100,45 (93,22, 108,23)
T_{1/2} (h)	180,6 (45,3)	1825 (38,3)		14,5 (53,8)	14,6 (47,8)		18,9 (20,8)	17,8 (22,6)	

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

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

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

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

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

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

Po podaniu pojedynczej dawki 300 mg fumaranu dizoproksylu tenofowiru na czczo pacjentom zakażonym HIV-1, maksymalne stężenia tenofowiru wystąpiły w ciągu jednej godziny, a wartości C_{maks.} i AUC (średnia $\pm$ SD) (%CV) wynosiły odpowiednio $296 \pm 90 \text{ ng/ml}$ (30%) i $2287 \pm 685 \text{ ng} \times \text{h/ml}$ (30%). Biodostępność tenofowiru po doustnym podaniu fumaranu dizoproksylu tenofowiru pacjentom na czczo wynosiła w przybliżeniu 25%.

Wpływ pokarmu. Nie oceniano farmakokinetyki produktu Atripla w obecności pokarmu.

Podawanie kapsułki efawirenz z posiłkiem bogatotłuszczowym zwiększało średnią wartość AUC i C_{maks.} efawirenz odpowiednio o 28% i 79% w porównaniu z wartościami po podaniu na czczo. W porównaniu ze stosowaniem na czczo, podawanie fumaranu dizoproksylu tenofowiru i emtrycytabiny podczas bogatotłuszczowego lub lekkiego posiłku zwiększało średnią wartość AUC i C_{maks.} tenofowiru odpowiednio o 35% oraz 15%, bez wpływu na te parametry emtrycytabiny.

Zaleca się stosowanie produktu Atripla na czczo, gdyż pokarm może zwiększyć narażenie na efawirenz i może prowadzić do zwiększenia częstości działań niepożądanych (patrz punkty 4.4 i 4.8). Przewiduje się, że narażenie na tenofowir po podaniu produktu Atripla na czczo będzie o 35% mniejsze w porównaniu z podaniem samego fumaranu dizoproksylu tenofowiru podczas posiłku. Dane z okresu 24 tygodni, z toczącego się badania klinicznego (AI266073), wykazały utrzymanie

zmniejszenia wirerii u pacjentów ze stabilnym zmniejszeniem wirerii podczas skojarzonej terapii przeciwretrowirusowej, a następnie dokonano zamiany na produkt Atripla, z zaleceniem stosowania produktu Atripla na czczo. Obecnie brak danych z zastosowaniem produktu Atripla w badaniach klinicznych dłuższych niż 24 tygodnie (patrz punkt 5.1).

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

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

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

Metabolizm. Badania u ludzi oraz *in vitro* z użyciem mikrosomów wątroby człowieka wykazały, że efawirenz metabolizowany jest przede wszystkim przez układ cytochromu P450 do metabolitów hydroksylowanych, które ulegają następnie glukuronizacji. Metabolity te są w zasadzie nieczynne w stosunku do HIV-1. Badania *in vitro* świadczą, że CYP3A4 oraz CYP2B6 są głównymi izoenzymami warunkującymi przemianę efawirenu i że hamuje on izoenzymy P450 2C9, 2C19 oraz 3A4. W badaniach *in vitro* efawirenz nie hamował CYP2E1, a izoenzymy CYP2D6 i CYP1A2 hamował tylko w stężeniach znacznie większych od uzyskiwanych klinicznie.

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

Wykazano, że efawirenz indukuje enzymy P450, co zapoczątkowuje jego własny metabolizm. U niezakażonych ochotników wielokrotne podawanie dawek 200 do 400 mg na dobę przez 10 dni prowadziło do mniejszej od przewidywanej kumulacji leku (mniejszej o 22 do 42%) i krótszego końcowego okresu półtrwania, wynoszącego 40 do 55 godzin (okres półtrwania dawki pojedynczej wynosi 52 do 76 godzin).

Przemiana emtrycytabiny jest ograniczona. Metabolizm emtrycytabiny obejmuje oksydację części tiolowej cząsteczki z utworzeniem diastereoizomerów 3'-sulfotlenku (około 9% podanej dawki) i sprzęganie z kwasem glukuronowym do 2'-O-glukuronidu (około 4% dawki). Badania *in vitro* wykazały, że ani fumaran dizoproksylu tenofowiru, ani sam tenofowir nie są substratami enzymów CYP450. Ani emtrycytabina, ani tenofowir nie hamowały *in vitro* metabolizmu leku z udziałem głównych ludzkich izoenzymów CYP450, uczestniczących w metabolizmie leku. Emtrycytabina nie hamowała także aktywności urydynotransferazy 5'-difosfoglukuronylowej, enzymu warunkującego glukuronizację.

Eliminacja. Efavirenz ma dosyć długi okres półtrwania, wynoszący co najmniej 52 godziny po podaniu w pojedynczej dawce (patrz także dane z opisanego powyżej badania biorównoważności) i 40 do 55 godzin po wielokrotnym podawaniu. W moczu odzyskiwano w przybliżeniu 14 do 34% dawki efawirenu znakowanej radioaktywnie, a mniej niż 1% dawki efawirenu wydala się z moczem w postaci niezmienionej.

Po podaniu doustnym okres półtrwania emtrycytabiny w fazie eliminacji wynosi w przybliżeniu 10 godzin. Emtrycytabina jest wydalana przede wszystkim przez nerki. Podana dawka jest całkowicie wydalana z moczem (około 86%) i kałem (około 14%). Trzynastą część procent podanej dawki

emtrycytabiny jest wydalane z moczem w postaci trzech metabolitów. Całkowity klirens emtrycytabiny wynosi średnio 307 ml/min.

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

Wiek, płeć i grupa etniczna. Farmakokinetyka emtrycytabiny i tenofowiru jest podobna u mężczyzn i kobiet. Chociaż ograniczone dane świadczą, że narażenie na efawirenz może być większe u płci żeńskiej, a także u pacjentów z Azji i wysp Pacyfiku, nie wydaje się, aby oni gorzej tolerowali efawirenz.

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

Farmakokinetyka produktu Atripla nie była badana u niemowląt i dzieci (patrz punkt 4.2).

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

Parametry farmakokinetyczne określano po podaniu pojedynczej dawki emtrycytabiny 200 mg lub dizoproksylu tenofowiru 245 mg pacjentom niezakażonym HIV, z niewydolnością nerek różnego stopnia. Stopień niewydolności nerek definiowano zgodnie z początkowym klirensiem kreatyniny (prawidłowa czynność nerek, gdy klirens kreatyniny > 80 ml/min; lekka niewydolność, gdy klirens kreatyniny wynosi 50 do 79 ml/min; umiarkowana niewydolność, gdy klirens kreatyniny wynosi 30 do 49 ml/min; ciężka niewydolność, gdy klirens kreatyniny wynosi 10 do 29 ml/min).

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

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

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

Nie badano farmakokinetyki efawirenzu u pacjentów z niewydolnością nerek. Jednakże mniej niż 1% podanej dawki efawirenzu jest wydalane z moczem, a więc wpływ niewydolności nerek na kumulację leku jest prawdopodobnie minimalny.

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

Niewydolność wątroby. Nie badano farmakokinetyki produktu Atripla u pacjentów zakażonych HIV i mających niewydolność wątroby. Produkt Atripla należy stosować ostrożnie u pacjentów z lekką do umiarkowanej chorobą wątroby (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Produktu Atripla nie należy stosować u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.3).

U jednego badanego pacjenta z ciężką niewydolnością wątroby (stopień C wg klasyfikacji CTP) okres półtrwania efawirenu był 2-krotnie dłuższy, co wskazuje na możliwość znacznie większego stopnia kumulacji.

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

Pojedynczą dawkę 300 mg fumaranu dizoproksylu tenofowiru podawano pacjentom niezakażonym HIV z niewydolnością wątroby różnego stopnia, definiowaną zgodnie z klasyfikacją CTP. Farmakokinetyka tenofowiru nie różniła się znacznie u osób z niewydolnością wątroby, co świadczy o tym, że u tych pacjentów nie jest konieczna modyfikacja dawkowania fumaranu dizoproksylu tenofowiru.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Wady rozwojowe zaobserwowano u 3 spośród 20 płodów lub noworodków małp cynomolgus, którym podawano efawirenu w dawkach, po których stężenie osiągnięte w osoczu było podobne do obserwowanego u ludzi. Bezmózgowie i jednostronny wrodzony brak oka z wtórnym powiększeniem języka zaobserwowano u jednego płodu, mikroftalmię u drugiego, a rozszczep podniebienia u trzeciego płodu. Efawirenu powodował resorpcję płodu u szczura. Nie zaobserwowano wad rozwojowych u płodów szczurów i królików leczonych efawirenem.

Konwencjonalne badania toksycznego wpływu emtrycytabiny i fumaranu dizoproksylu tenofowiru na reprodukcję lub rozwój nie wykazują występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Badania właściwości karcinogennych efawirenu wykazały zwiększoną częstość występowania nowotworów wątroby i nowotworów płuc u samic myszy, lecz nie u ich samców. Mechanizm powstawania nowotworów i możliwość odniesienia tych wyników do ludzi nie są znane. W badaniach określających karcinogenność efawirenu u samców myszy oraz u samców i samic szczurów uzyskano wyniki negatywne. Chociaż możliwości karcinogennego działania u ludzi nie są znane, wyniki tych badań wskazują, że korzyści stosowania efawirenu przeważają nad ryzykiem karcinogenności dla ludzi.

Fumaran dizoproksylu tenofowiru nie wykazał żadnego potencjalnego działania rakotwórczego w długookresowym, przeprowadzonym na szczurach, badaniu rakotwórczości po podaniu doustnym. Długookresowe, przeprowadzone na myszach, badanie działania rakotwórczego po podaniu doustnym wykazało nieliczne przypadki guzów dwunastnicy, które uznaje się za mające prawdopodobnie związek z miejscowym występowaniem dużych stężeń w przewodzie pokarmowym po podaniu w dawkach rzędu 600 mg/kg mc./dobę. Nie ma pewności co do mechanizmu powstawania guza, jest więc mało prawdopodobne, aby wyniki te mogły mieć znaczenie u ludzi.

Emtrycytabina nie wykazała żadnego potencjalnego działania rakotwórczego w długookresowych badaniach rakotwórczości po podawaniu doustnym myszom i szczurom.

W konwencjonalnych badaniach genotoksyczności efawirenu i emtrycytabiny uzyskano wynik ujemny. W dwóch z trzech przeprowadzonych badań genotoksyczności fumaranu dizoproksylu tenofowiru w warunkach *in vitro* uzyskano wynik dodatni, lecz w teście mikrojądrowym *in vivo* uzyskano wynik ujemny. W przeprowadzonym w warunkach *in vitro* teście na komórkach chłoniaka myszy uzyskano wynik dodatni dla skojarzenia emtrycytabiny i fumaranu dizoproksylu tenofowiru, przy czym otrzymane wyniki były porównywalne z wynikami uzyskanymi z zastosowaniem samego

fumaranu dizoprosyłu tenofowiru. W teście rewersji mutacji na bakteriach (test Ames'a) dla skojarzenia emtrycytabiny i fumaranu dizoprosyłu tenofowiru uzyskano wynik ujemny.

Przerost dróg żółciowych zaobserwowano u małp cynomolgus, którym przez ≥ 1 rok podawano efawirenz w dawce powodującej około dwukrotnie większą średnią wartością AUC niż dawki zalecane u ludzi. Przerost dróg żółciowych cofał się po zaprzestaniu stosowania leku. U szczurów obserwowano zwłóknienie dróg żółciowych. Przemijające drgawki obserwowano u niektórych małp, które otrzymywały efawirenz przez ≥ 1 rok, w dawkach powodujących, że wartości AUC w osoczu były od 4 do 13-krotnie większe niż wartości AUC u ludzi otrzymujących lek w zalecanej dawce (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Badania przedkliniczne fumaranu dizoprosyłu tenofowiru przeprowadzone na szczurach, psach i małpach wykryły wpływ na narządy docelowe w układzie pokarmowym, nerce, kości oraz zmniejszenie stężenia fosforanów w surowicy. Toksyczny wpływ na kości rozpoznano jako rozmiękanie kości (małpy) oraz zmniejszona gęstość mineralna kości (szczury i psy). Wyniki uzyskane w badaniach na szczurach i małpach wskazywały na mający związek z tą substancją zmniejszenie wchłaniania fosforanów w jelicie cienkim, z możliwym wtórnym zmniejszeniem gęstości mineralnej kości. Mechanizmy leżące u podstaw tych działań toksycznych nie jest dokładnie poznany.

Trwające miesiąc, przeprowadzone na psach, badanie skojarzenia emtrycytabiny i fumaranu dizoprosyłu tenofowiru, nie wykazało nasilenia działania toksycznego w porównaniu z działaniem poszczególnych składników leku.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Kroskarmeloza sodowa
Hydroksypropyloceluloza
Magnezu stearynian
Celuloza mikrokryształiczna
Sodu laurylosiarczan

Otoczka:

Żelaza tlenek czarny
Żelaza tlenek czerwony
Makrogol 3350
Alkohol poliwinylowy
Talk
Tytanu dwutlenek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelki wykonane z polietylenu wysokiej gęstości (HDPE), zaopatrzone w zamknięcie zabezpieczone przed otwarciem przez dzieci, zawierające 30 tabletek powlekanych oraz żel krzemionkowy jako środek osuszający.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bristol-Myers Squibb Gilead Sciences International And Merck Sharp & Dohme Limited
Unit 13, Stillorgan Industrial Park
Blackrock
Co. Dublin
Irlandia

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/0/00/000/000

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

DD miesiąc RRRR

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

MM/RRRR

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Gilead Sciences Limited
Unit 13 Stillorgan Industrial Park
Blackrock
Co. Dublin
Irlandia

lub

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
NL-2003 PC Haarlem
Holandia

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

• KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na podstawie zastrzeżonej recepty (Patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

• WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

Podmiot odpowiedzialny powinien zapewnić, że dodatkowe działania mające na celu minimalizację ryzyka dotyczącego nerek, związanego z fumaranem dizoproksylu tenofowiru, jedną z substancji czynnych zawartych w produkcie Atripla, są wdrażane dla tego produktu złożonego, tak jak dla wszystkich produktów leczniczych zawierających fumaran dizoproksylu tenofowiru.

• INNE WARUNKI

System nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii

Podmiot odpowiedzialny musi zagwarantować, że system *nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii*, opisany w wersji 2.1 przedstawionej w Module 1.8.1. wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego, został wdrożony i funkcjonuje przed skierowaniem produktu leczniczego na rynek oraz w czasie, gdy produkt jest dostępny na rynku.

Plan zarządzania ryzykiem

Podmiot odpowiedzialny zobowiązuje się do przeprowadzenia badań i dodatkowych działań dotyczących monitorowania bezpieczeństwa stosowania, wyszczególnionych w planie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, zgodnie z wersją 2.1 planu zarządzania ryzykiem (RMP) przedstawionego w Module 1.8.2. wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego, oraz we wszelkich późniejszych aktualizacjach RMP zatwierdzonych przez CHMP.

Zgodnie z wytycznymi CHMP dotyczącymi systemu zarządzania ryzykiem związanym z produktami leczniczymi stosowanymi u ludzi, zaktualizowany MRP należy przesłać w tym samym czasie, co następny okresowy raport o bezpieczeństwie (PSUR).

Zaktualizowany plan zarządzania ryzykiem należy ponadto dołączyć:

- jeśli uzyskano nową informację mogącą mieć wpływ na aktualną Specyfikację dotyczącą Bezpieczeństwa, plan nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii lub działania mające na celu minimalizację ryzyka;
- w ciągu 60 dni po osiągnięciu ważnych celów kontrolnych (nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii lub minimalizacja ryzyka);
- na żądanie EMEA.

PSUR

W raportach PSUR dla produktu Atripla przedstawione będą w układzie tabelarycznym podsumowania działań niepożądanych otrzymanych w okresie objętym przez raport PSUR dla produktu Atripla, zawierające aktualną liczbę działań niepożądanych zgłoszonych dla każdego produktu zawierającego jakiegokolwiek składniki będące substancjami czynnymi produktu Atripla (efawirenz, emtrycytabinę, fumaran dizoproksylu tenofowiru, preparaty złożone z dwóch substancji: emtrycytabiny i fumaranu dizoproksylu tenofowiru). Działania niepożądane będą pogrupowane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. Wstępna wersja podsumowania działań niepożądanych w układzie tabelarycznym, która będzie zawarta w raporcie PSUR, zostanie złożona nie później niż 3 miesiące po wydaniu opinii przez CHMP. Składana dokumentacja zawierała będzie również propozycję cykli składania raportów PSUR dla produktu Atripla, uwzględniającą cykle składania raportów PSUR dla pojedynczych składników.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

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

OZNAKOWANIE BUTELKI I PUDEŁKA TEKTUROWEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera sól. Dodatkowe informacje znajdują się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Bristol-Myers Squibb Gilead Sciences And Merck Sharp & Dohme Limited
Unit 13, Stillorgan Industrial Park
Blackrock
Co. Dublin
Irlandia

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

EU/0/00/000/000

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Atripla
[tylko na opakowaniach zewnętrznych]

B. ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

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

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Atripla i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zażyciem leku Atripla
3. Jak zażywać lek Atripla
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Atripla
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK ATRIPLA I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

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

- Efawirenz jest nienukleozydowym inhibitorem odwrotnej transkryptazy (NNRTI)
- Emtrycytabina jest nukleozydowym inhibitorem odwrotnej transkryptazy (NRTI)
- Tenofowir jest nukleotydowym inhibitorem odwrotnej transkryptazy (NtRTI)

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

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

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZAŻYCIEM LEKU ATRIPLA

Kiedy nie zażywać leku Atripla

- **jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie** (nadwrażliwość) na efawirenz, emtrycytabinę, fumaran dizoproksylu tenofowiru lub którykolwiek z pozostałych składników leku Atripla wymienionych na końcu tej ulotki;
- **jeśli u pacjenta występuje ciężka choroba wątroby**;
- **jeśli pacjent obecnie stosuje następujące leki**:
 - **astemizol lub terfenadynę** (stosowane w leczeniu kataru siennego lub innych objawów alergii)

- **beprydyl** (stosowany w leczeniu chorób serca)
 - **cyzapryd** (stosowany w leczeniu zgagi)
 - **alkaloidy sporyszu** (na przykład ergotamina, dihydroergotamina, ergonowina i metyloergonowina, stosowane w leczeniu migreny lub kłosterowych bólów głowy)
 - **midazolam lub triazolam** (stosowane w celu ułatwienia zasypiania)
 - **pimozyd** (stosowany w leczeniu niektórych zaburzeń psychicznych)
 - **ziele dziurawca** (*Hypericum perforatum*, ziołowy lek stosowany w depresji i lęku)
 - **worykonazol** (stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych)
- **Pacjent, który przyjmuje którykolwiek z tych leków, powinien natychmiast powiadomić o tym lekarza.** Stosowanie tych leków razem z lekiem Atripla może spowodować wystąpienie ciężkich, a nawet zagrażających życiu działań niepożądanych lub może spowodować utratę działania leczniczego stosowanych leków.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Atripla

- **Pacjentki nie powinny zachodzić w ciążę podczas stosowania leku Atripla i przez 12 tygodni po zaprzestaniu leczenia (patrz *Ciąża i karmienie piersią*).**
- **Leku Atripla nie należy podawać dzieciom i młodzieży poniżej 18. roku życia.** Stosowanie leku Atripla u dzieci i młodzieży nie zostało jeszcze przebadane.
- **Stosowanie leku Atripla nie eliminuje ryzyka przeniesienia wirusa HIV** na inną osobę w wyniku kontaktu seksualnego lub kontaktu z krwią. Lek ten nie leczy zakażenia wirusem HIV. Podczas stosowania leku Atripla mogą wystąpić zakażenia i inne choroby związane z zakażeniem wirusem HIV.
- Podczas stosowania leku Atripla należy pozostawać pod stałą opieką lekarską.
- **Należy powiadomić lekarza:**
 - **jeśli pacjent zażywa inne leki** zawierające efawirenz, emtrycytabinę, dizoproksyl tenofowiru lub lamiwudynę. Leku Atripla nie należy stosować równocześnie z żadnym z tych leków.
 - **jeśli pacjent ma lub przebył chorobę nerek** lub gdy badania świadczą o problemach z nerkami. Lek Atripla nie jest zalecany pacjentom z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek.

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

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

- **jeśli u pacjenta w przeszłości występowały choroby psychiczne**, w tym depresja lub uzależnienia albo od substancji, albo od alkoholu. Pacjent powinien natychmiast poinformować lekarza o depresji czy myślach samobójczych lub innych dziwnych myślach (patrz punkt 4 *Możliwe działania niepożądane*).
- **jeśli u pacjenta w przeszłości występowały drgawki (ataki lub napady drgawkowe)** lub jeśli pacjent jest leczony lekami przeciwdrgawkowymi, takimi jak karbamazepina, fenobarbital i fenytoina. Jeżeli pacjent przyjmuje którykolwiek z tych leków, lekarz może zlecić sprawdzenie stężenia leku przeciwdrgawkowego we krwi, aby upewnić się, że nie

zmieniło się ono podczas stosowania leku Atripla. Lekarz może przepisać inny lek przeciwdrgawkowy.

- **jeśli u pacjenta w przeszłości występowały choroby wątroby, w tym przewlekłe zapalenie wątroby.** Pacjenci z chorobami wątroby, w tym z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C, poddawani skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu, są narażeni na podwyższone ryzyko ciężkich i mogących zakończyć się śmiercią objawów dotyczących wątroby. Lekarz może przeprowadzać badania krwi w celu kontrolowania czynności wątroby. **Pacjenci, u których stwierdzono ciężkie choroby wątroby, nie powinni stosować leku Atripla** (patrz punkt 2 *Kiedy nie zażywać leku Atripla*).

W przypadku pacjentów chorych na zapalenie wątroby typu B, objawy mogą się nasilić po odstawieniu leku Atripla. Lekarz może przeprowadzać badania krwi w regularnych odstępach czasu, w celu kontrolowania czynności wątroby (patrz punkt 3 *Przerwanie stosowania leku Atripla*).

- **pacjenci chorzy na cukrzycę, z nadwagą lub ze zwiększonym stężeniem cholesterolu.** Skojarzona terapia przeciwretrowirusowa (w tym lekiem Atripla) może powodować zwiększenie stężenia cukru we krwi, zwiększenie stężenia tłuszczów we krwi (hiperlipemię), zmiany w rozmieszczeniu tkanki tłuszczowej w organizmie oraz oporność na insulinę (patrz punkt 4, *Możliwe działania niepożądane*).
- **pacjenci w wieku powyżej 65 lat.** Nie przeprowadzano badań leku Atripla u wystarczającej liczby pacjentów powyżej 65. roku życia. Lekarz będzie kontrolować uważnie osoby powyżej 65. roku życia, którym przepisano lek Atripla.
- **Pacjenci, którzy rozpoczęli zażywanie leku Atripla, powinni zwracać uwagę na:**
 - **możliwe objawy kwasicy mleczanowej.** Niektóre leki stosowane w zakażeniu HIV, w tym lek Atripla, zawierające analogi nukleozydów, mogą powodować kwasicę mleczanową (nadmiar kwasu mlekowego we krwi) oraz powiększenie wątroby. **Pogłębiony, szybki oddech, senność** oraz objawy takie, jak **odczuwanie mdłości** (nudności), **wymioty i ból brzucha**, mogą wskazywać na rozwój kwasicy mleczanowej. To rzadkie, lecz poważne działanie niepożądane czasami bywa śmiertelne. Kwasica mleczanowa występuje częściej u kobiet, szczególnie ze znaczną nadwagą oraz u osób z chorobami wątroby. Lekarz powinien ściśle obserwować, czy podczas stosowania leku Atripla u pacjenta nie rozwijają się objawy kwasicy mleczanowej. Jeśli pacjent zaobserwuje jakiegokolwiek objawy kwasicy mleczanowej, powinien niezwłocznie powiedzieć o tym lekarzowi.
 - **zawroty głowy, trudności z zasypianiem, senność, problemy z koncentracją lub niezwykle sny.** Te objawy niepożądane mogą wystąpić w pierwszym lub w pierwszych dwóch dniach leczenia i zwykle ustępują w pierwszych 2-4 tygodniach.
 - **jakiegokolwiek oznaki wysypki skórnej.** Atripla może powodować wystąpienie wysypki. W razie zaobserwowania objawów silnej wysypki z pęcherzami i gorączką, należy przerwać stosowanie leku Atripla i powiadomić lekarza. Gdy przy zażywaniu innego NNRTI występuje wysypka, istnieje duże prawdopodobieństwo wystąpienia wysypki w trakcie stosowania leku Atripla.
 - **jakiegokolwiek objawy stanu zapalnego lub zakażenia.** U pacjentów w zaawansowanym stadium zakażenia HIV (AIDS) i z oportunistycznymi zakażeniami występującymi w przeszłości, wkrótce po rozpoczęciu leczenia przeciw wirusowi HIV mogą się pojawić oznaki i objawy stanu zapalnego z poprzednich zakażeń. Uważa się, że objawy te mogą wskazywać na to, że nastąpiło wzmocnienie systemu odpornościowego organizmu, który zaczął zwalczać zakażenie, umożliwiając organizmowi zwalczanie zakażeń, które mogły

być obecne bez widocznych objawów. W razie zauważenia jakichkolwiek objawów zakażenia należy niezwłocznie powiadomić lekarza.

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

Zażywanie z innymi lekami

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

Należy poinformować lekarza lub farmaceutę o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach. W tym o lekach wydawanych bez recepty oraz o preparatach ziołowych.

Również leku Atripla nie należy zażywać z innymi lekami zawierającymi efawirenz, emtrycytabinę, dizoproksyl tenofowiru lub lamiwudynę.

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

- aminoglikozydy, wankomycyna (leki stosowane w zakażeniach bakteryjnych)
- foskarnet, gancyklowir, cydofowir (leki stosowane w zakażeniach wirusowych)
- amfoterycyna B, pentamidyna (leki stosowane w zakażeniach grzybiczych)
- interleukina-2 (stosowana w leczeniu raka)

Atripla może oddziaływać z innymi lekami. W konsekwencji stężenie leku Atripla lub innych leków we krwi może zostać zmienione. Może to spowodować utratę działania leczniczego stosowanych leków lub może nasilać działania niepożądane. W niektórych przypadkach lekarz może dostosować dawkę lub zlecić przeprowadzenie badań krwi. **Ważne jest, aby pacjent poinformował lekarza o stosowaniu któregośkolwiek z następujących leków:**

- **Leki zawierające dydanozynę (przeciw zakażeniu HIV):** Równoczesne przyjmowanie leku Atripla i innych leków przeciwwirusowych, zawierających dydanozynę, może zwiększyć stężenie dydanozyny we krwi, może również zmniejszać liczbę komórek CD4. Podczas jednoczesnego stosowania leków zawierających fumaran dizoproksylu tenofowiru i dydanozynę rzadko obserwowano zapalenie trzustki i kwasicę mleczanową (nadmierna ilość kwasu moczowego we krwi), czasami powodujące śmierć. Lekarz prowadzący rozważy czy można zastosować u pacjenta tenofowir razem z dydanozyną.
- **Inne leki stosowane w zakażeniach HIV:** inhibitory proteazy: amprenawir, indynawir, lopinawir z rytonawirem, rytonawir lub rytonawir wzmocniony atazanawirem lub sakwinawirem. Lekarz prowadzący rozważy czy można zastosować alternatywny lek lub zmienić dawkowanie inhibitora proteazy.
- **Leki zmniejszające stężenie cholesterolu we krwi (zwane również statynami):** atorwastatyna, prawastatyna lub symwastatyna. Lek Atripla może powodować zmniejszenie stężenia statyn we krwi. Lekarz wykona badanie stężenia cholesterolu i rozważy zmianę dawki statyn, jeśli będzie to konieczne.
- **Leki zapobiegające występowaniu drgawek (przeciwdrgawkowe):** karbamazepina, fenytoina, fenobarbital. Lek Atripla może powodować zmniejszenie stężenia leków przeciwdrgawkowych we krwi. Karbamazepina może powodować zmniejszenie we krwi

stężenia efawirenu, jednego ze składników leku Atripla. Lekarz prowadzący może rozważyć zmianę leku przeciwdrgawkowego.

- **Leki stosowane w zakażeniach bakteryjnych**, w tym w gruźlicy i związanym z AIDS zakażeniu kompleksem *Mycobacterium avium* (MAC): klarytromycyna, ryfabutyna, ryfampicyna. Lekarz prowadzący może rozważyć zmianę dawkowania lub zastosowanie alternatywnego antybiotyku. Ponadto lekarz może rozważyć podanie dodatkowej dawki efawirenu w leczeniu zakażenia HIV.
- **Leki stosowane w zakażeniach grzybiczych (leki przeciwgrzybicze)**: itraconazol. Lek Atripla może zmniejszać stężenie itraconazolu we krwi. Lekarz prowadzący może rozważyć zmianę leku przeciwgrzybiczego.
- **Hormonalna antykoncepcja (np. „pigułki” lub implanty)**. Ponieważ badania nad interakcją efawirenu, jednego ze składników leku Atripla, z hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi nie zostały przeprowadzone do końca, należy zawsze stosować skuteczne środki mechaniczne (np. prezerwatywy) oprócz antykoncepcji hormonalnej (patrz punkt *Ciąża i karmienie piersią*).
- **Metadon**, lek stosowany w leczeniu uzależnień od opioidów, lekarz może zmienić jego dawkę.
- **Sertralina**, lek stosowany w leczeniu depresji, lekarz może zmienić jej dawkę.
- **Diltiazem lub podobne leki (nazywane antagonistami kanału wapniowego)**: po rozpoczęciu stosowania leku Atripla lekarz może zmienić dawkę antagonisty kanału wapniowego.

Ciąża i karmienie piersią

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

Jeśli pacjentka podczas stosowania leku Atripla mogłaby zajść w ciążę, należy stosować skuteczne mechaniczne środki antykoncepcyjne (np. prezerwatywy) oprócz antykoncepcji hormonalnej (np. implanty, wstrzyknięcia). Efawirenz, jedna z substancji czynnych leku Atripla, może pozostawać we krwi przez pewien czas od zaprzestania stosowania leku. Dlatego należy stosować antykoncepcję jeszcze przez około 12 tygodni po zaprzestaniu stosowania leku Atripla.

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

Obserwowano poważne zaburzenia rozwojowe u płodów zwierząt i u noworodków kobiet, którym podawano efawirenz podczas ciąży. Jeśli pacjentka przyjmowała lek Atripla w czasie ciąży, lekarz może zlecić regularne badania krwi oraz inne badania diagnostyczne w celu obserwacji rozwoju dziecka.

Przed zastosowaniem każdego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

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

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Nie zostały przeprowadzone badania dotyczące wpływu leku na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn. **Atripla może wywoływać zawroty głowy, zaburzenia koncentracji i senność.** Jeśli u pacjenta wystąpią takie objawy, nie powinien prowadzić pojazdów mechanicznych, posługiwać się narzędziami ani obsługiwać żadnych urządzeń mechanicznych.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Atripla

Lek ten zawiera 1 mmol (23,6 mg) sodu w każdej tabletkie, co należy uwzględnić szczególnie u tych pacjentów, u których zawartość sodu w diecie jest kontrolowana.

3. JAK ZAŻYWAĆ LEK ATRIPLA

Lek Atripla należy zawsze zażywać zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się lekarzem lub farmaceutą.

Zazwyczaj stosowana dawka leku Atripla u dorosłych to jedna tabletką zażywana każdego dnia, doustnie. Lek Atripla należy przyjmować na pusty żołądek (oznacza to 1 godzinę przed posiłkiem lub 2 godziny po posiłku). Zalecane jest, aby połknąć tabletkę w całości, popijając wodą.

Lek Atripla należy przyjmować codziennie.

Zalecane jest zażywanie leku Atripla przed snem. Ten sposób sprawia, że niektóre działania niepożądane (np. zawroty głowy, senność) są mniej kłopotliwe.

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

Zażycie większej niż zalecana dawki leku Atripla

W przypadku pomyłkowego zażycia zbyt wielu tabletek leku Atripla, należy skontaktować się z lekarzem lub izbą przyjęć najbliższego szpitala, aby uzyskać poradę. Należy zabrać ze sobą butelkę z tabletkami, aby móc pokazać przyjęty lek.

Pominięcie zażycia leku Atripla

Ważne jest, aby nie pomijać żadnej dawki leku Atripla.

Jeżeli pominięto dawkę leku Atripla, należy zażyć ją tak szybko jak jest to możliwe, a następnie zażyć następną dawkę o zwykłej porze.

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

Jeżeli wystąpiły wymioty (niedługo po zażyciu leku Atripla), należy zażyć kolejną tabletkę. Nie należy czekać do pory następnej dawki.

Przerwanie stosowania leku Atripla

Nie należy przerywać stosowania leku Atripla bez porozumienia z lekarzem. Przerwanie stosowania leku Atripla może poważnie wpłynąć na reakcję organizmu na leczenie w przyszłości. Przed ponownym rozpoczęciem zażywania tabletek Atripla należy również skontaktować się z lekarzem.

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

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

U pacjentów równocześnie zakażonych HIV i wirusem zapalenia wątroby typu B jest szczególnie ważne, aby nie przerywali przyjmowania leku Atripla bez uprzedniego skonsultowania się z lekarzem. U niektórych pacjentów po odstawieniu emtrycytabiny lub fumaranu dizoproksylu tenofowiru (dwa z trzech składników leku Atripla) wyniki badań krwi lub objawy wskazywały na nasilenie się

zapalenia wątroby. Przez 4 miesiące po zaprzestaniu przyjmowania leku może być konieczne przeprowadzanie badań krwi w celu kontrolowania czynności wątroby.

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

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, lek Atripla może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Podczas leczenia zakażenia HIV nie zawsze możliwe jest stwierdzenie, czy występujące objawy niepożądane są wynikiem stosowania leku Atripla lub innego leku stosowanego w tym samym czasie, czy wynikają z zakażenia HIV. **Należy powiadomić lekarza, jeśli wystąpi którekolwiek z następujących działań niepożądanych:**

Bardzo często występujące działania niepożądane

(Mogą one wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)

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

Badania mogą również wykazać:

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

Często występujące działania niepożądane

(Mogą one wystąpić u 1 do 10 na 100 osób)

- zmiany w zabarwieniu skóry, w tym ciemne plamy na skórze, głównie rąk i nóg
- ból, ból brzucha
- trudności z zasypianiem, niezwykle sny, trudności z koncentracją, senność
- uczucie niepokoju lub depresja
- problemy z trawieniem, prowadzące do złego samopoczucia po posiłkach, oddawanie gazów (wzdęcia)
- uczucie osłabienia
- zmęczenie i brak energii
- świąd

Badania mogą również wykazać:

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

Niezbyst często występujące działania niepożądane

(Mogą one wystąpić u 1 do 10 na 1 000 osób)

- agresywne zachowanie, myśli samobójcze, dziwne myśli, paranoja, zły nastrój, niezdolność do jasnego myślenia, widzenie i słyszenie rzeczy, których nie ma (omamy), próby samobójcze
- zapomnianie, splątanie, problemy z koordynacją, napady (ataki) padaczkowe
- niewyraźne widzenie
- uczucie wirowania lub przechylania (zawroty głowy)

- reakcje alergiczne (nadwrażliwość), które mogą wiązać się z wystąpieniem ciężkich reakcji skórnych (zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, patrz punkt 2).
- zażółcenie skóry lub oczu, świąd lub ból brzucha (żołądka) spowodowany zapaleniem wątroby
- ból brzucha (żołądka) spowodowany zapaleniem trzustki
- powiększenie sutków u mężczyzn
- niedokrwistość (anemia, zmniejszona liczba czerwonych krwinek)

Inne możliwe działania niepożądane (na podstawie dostępnych danych nie można oszacować częstości występowania)

Kwasica mleczanowa (nadmiar kwasu mlekowego we krwi) jest to poważne działanie niepożądane, które bywa śmiertelne. Następujące działania niepożądane mogą być objawami kwasicy mleczanowej:

- pogłębiony, szybki oddech
- zmęczenie
- odczuwanie mdłości (nudności), wymioty i ból brzucha.

Pacjenci, podejrzewający u siebie wystąpienie kwasicy mleczanowej, powinni niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.

Zgłaszano działania niepożądane dotyczące nerek. Dotyczyły one zmiany w wynikach badań moczu, zwiększonego stężenia kreatyniny we krwi oraz bólu pleców spowodowanego zaburzeniem czynności nerek, w tym niewydolnością nerek i uszkodzeniem kanalików nerkowych. Lekarz prowadzący może zalecić badania krwi, w celu sprawdzenia czy nerki pracują prawidłowo. Może także wystąpić stan zapalny nerki, oddawanie znacznych ilości moczu oraz odczuwanie pragnienia. Mogą też wystąpić bóle lub osłabienie mięśni oraz rozmiękanie kości (oba te objawy niepożądane mają związek z zaburzeniami czynności nerek).

Objawy niepożądane psychiczne oprócz wymienionych wcześniej obejmowały urojenia (fałszywe przekonania), nerwice, psychozy (zmiany osobowości). Niektórzy pacjenci popełniali samobójstwo. Te objawy niepożądane występują częściej u tych pacjentów, którzy wcześniej cierpieli na choroby psychiczne. Pacjent zawsze powinien niezwłocznie powiadomić lekarza, jeżeli wystąpią wyżej wymienione objawy niepożądane.

Do innych działań niepożądanych należą: swędząca wysypka spowodowana reakcją na światło słoneczne i płytki oddech.

Skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe (takie jak Atripla) może być przyczyną zmian w sylwetce z powodu zmian w rozmieszczeniu tłuszczu w ciele. Może nastąpić utrata tłuszczu na nogach, ramionach oraz twarzy, odkładanie się tłuszczu na brzuchu (brzuszek) oraz w narządach wewnętrznych, powiększenie piersi oraz nagromadzenie tłuszczu na karku („bawoli kark”). Przyczyny oraz długotrwały wpływ tego stanu na zdrowie są do chwili obecnej nieznane.

Skojarzona terapia przeciwretrowirusowa może być również przyczyną zwiększonego stężenia tłuszczu we krwi (hiperlipemii) oraz oporności na insulinę. Lekarz przeprowadzi odpowiednie badania dotyczące tych zmian.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK ATRIPLA

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku Atripla po upływie terminu ważności zamieszczonego na butelce oraz na pudełku tekturowym po {EXP}. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

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

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Atripla

- Substancjami czynnymi leku są efawirenz, emtrycytabina i dizoproksyl tenofowiru. Każda tabletkę powlekana leku Atripla zawiera 600 mg efawirenu, 200 mg emtrycytabiny oraz 245 mg dizoproksylu tenofowiru (w postaci fumaranu).
- Inne składniki rdzenia tabletki, to kroscarmeloza sodowa, hydroksypropyloceluloza, magnezu stearynian, celuloza mikrokrystaliczna, laurylosiarczan sodu.
- Otoczka zawiera: czarny tlenek żelaza, czerwony tlenek żelaza, makrogol 3350, alkohol poliwinylowy, talk, tytanu dwutlenek.

Jak wygląda lek Atripla i co zawiera opakowanie

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

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny:

Bristol-Myers Squibb Gilead Sciences And Merck Sharp & Dohme Limited
Unit 13, Stillorgan Industrial Park
Blackrock
Co. Dublin
Irlandia

Wytwórca:

Gilead Sciences Limited
Unit 13, Stillorgan Industrial Park
Blackrock
Co. Dublin
Irlandia

lub

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
NL-2003 PC Haarlem
Holandia

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

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: + 359 2 819 3740

Česká republika

Merck Sharp & Dohme IDEA, Inc., org. sl.
Tel: +420 233 010 111

Danmark

Merck Sharp & Dohme
Tlf: + 45 43 28 77 66

Deutschland

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

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: + 372 613 9750 (Nimi)

Ελλάδα

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 96 15 860

España

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

France

Gilead Sciences
Tél: + 33 (0) 1 42 73 70 70

Ireland

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

Ísland

Merck Sharp & Dohme Ísland ehf.
Sími: + 354 520 8600

Italia

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

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 96 15 680

Latvija

SIA “Merck Sharp & Dohme Latvija”
Tel: + 371 7364 224

Lietuva

UAB “Merck Sharp & Dohme”
Tel: + 370 5 278 02 47

Magyarország

MSD Magyarország Kft.
Tel.: + 361 888 53 00

Malta

A.M. Mangion Ltd.
Tel: + 356 25 402600

Nederland

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

Norge

MSD (Norge) A/S
Tlf: + 47 32 20 73 00

Österreich

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

Polska

MSD Polska Sp.z o.o.
Tel.: + 48 22 549 51 00

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: + 4021 529 29 00

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: + 386 1 5204201

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme IDEA, Inc.
Tel: + 421 2 58282010

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: + 358 (0) 9 804650

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: + 46 (0) 8 626 1400

United Kingdom

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

Data zatwierdzenia ulotki: {mm/rrrr}

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.